

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

**CRÉATION ET DÉVELOPPEMENT D'OUTILS
D'IDENTIFICATION ET D'ÉVALUATION DE LA
PHARMACODÉPENDANCE MÉDICAMENTEUSE**

THESE DE DOCTORAT

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE
Discipline : Biologie, Médecine, Santé
Spécialité : Pharmacologie Clinique

Présentée et soutenue publiquement par

Caroline Victorri-Vigneau

Le 20 janvier 2009, devant le jury ci-dessous

<i>Président du jury</i>	Monsieur le Professeur Jean-Luc Venisse, Nantes
<i>Rapporteurs</i>	Monsieur le Professeur Olivier Blin, Marseille Monsieur le Professeur Régis Bordet, Lille
<i>Examineurs</i>	Monsieur le Docteur Michel Mallaret, Grenoble
<i>Directeurs de thèse :</i>	Madame le Professeur Pascale Jolliet Madame le Docteur Véronique Sébille, MCU

Ce travail a été effectué au sein du Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) du CHU de Nantes et de l'équipe d'accueil 4275 « Biostatistique, Recherche Clinique et Mesures Subjectives en Santé » sous la responsabilité de Madame le Professeur Pascale Joliet, Chef du Service de Pharmacologie Clinique et responsable du CEIP, et de Madame le Docteur Véronique Sébille, MCU au Laboratoire de Biomathématiques et Biostatistiques de la Faculté de Pharmacie de Nantes et responsable de l'EA 4275.

Je remercie Monsieur le Professeur Olivier Blin et Monsieur le Professeur Régis Bordet d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail. Soyez assurés de toute ma reconnaissance pour avoir accompli cette lourde tâche.

« Il n'y a pas de hasards, il n'y a que des rendez-vous »
Paul Eluard

**« Faute de pouvoir voir clair, nous voulons, à
tout le moins, voir clairement les obscurités. »**

Sigmund Freud

I.	INTRODUCTION	8
II.	LA PHARMACODEPENDANCE	11
1.	Aspects cliniques	11
1.1.	Evolution du concept.....	11
1.2.	L'approche exclusive produit.....	12
1.3.	Le concept de « substances psychoactives »	12
1.4.	Le concept de conduite de consommation, les différentes conduites de consommation	12
1.5.	Les conduites addictives	16
1.6.	Evaluation des facteurs de vulnérabilité aux addictions.....	18
1.6.1.	Produits consommés, polyconsommation	19
1.6.2.	Modalités de consommation	21
1.6.3.	Caractéristiques individuelles	22
1.6.4.	Caractéristiques environnementales	27
1.7.	Evaluation des conduites de consommation, outils d'évaluation	29
1.7.1.	Evaluation qualitative et quantitative de la consommation du patient	29
1.7.2.	Evaluation de la gravité des dommages induits	35
1.7.3.	Evaluation de la motivation	36
2.	Aspects neurobiologiques	37
2.1.	Premières théories	37
2.2.	Théorie commune de l'action des drogues	38
2.3.	Théories plus récentes	40
2.3.1.	Dysrégulation du système de récompense : allostasie	40
2.3.2.	Stimuli associés à la drogue	42
2.3.3.	Contribution du conditionnement à la tolérance et au désir compulsif	43
2.3.4.	Stimuli aberrants enracinés	44
2.3.5.	Rechutes.....	45
2.4.	Limites de ces théories	46
2.5.	Nouvelles théories	47
2.5.1.	Le processus addictif de Goodman	47
2.5.2.	Neurobiologie : état actuel des connaissances.....	47
2.5.3.	Couplage des neurones monoaminergiques	51

3. Organisation réglementaire de l'évaluation de la pharmacodépendance dans le développement du médicament	52
3.1. Evaluation préclinique.....	53
3.1.1. Etudes <i>in vitro</i>	53
3.1.2. Etudes <i>in vivo</i> : modification des récepteurs	53
3.1.3. Etudes <i>in vivo</i> : tests pré-cliniques	54
3.2. Evaluation galénique	58
3.2.1. Importance de la galénique dans le développement de la pharmacodépendance et le détournement des médicaments	58
3.2.2. Evaluation galénique dans le développement des médicaments	59
3.3. Pharmacocinétique	63
3.3.1. Absorption.....	64
3.3.2. Biodisponibilité.....	64
3.3.3. Diffusion	64
3.3.4. Métabolisme	65
3.3.5. Elimination	65
3.4. Phase clinique d'évaluation du potentiel d'abus.....	65
3.4.1. Généralités	65
3.4.2. Etudes cliniques pré AMM d'évaluation de la pharmacodépendance	67
3.4.3. Etudes de phase IV de la pharmacodépendance	72
4. Mesures de réduction du risque prises par les institutions	81
4.1. Contexte réglementaire	81
4.2. Plan de Gestion du Risque (PGR)	82
4.2.1. Cas de soumission d'un PGR	83
4.2.2. Plan général d'un PGR	84
4.2.3. Plan de minimisation du risque.....	85
4.3. Communication.....	86
4.4. Circuit du médicament : données actuelles et perspectives.....	87
4.4.1. Prescription	88
4.4.2. Délivrance	89
4.4.3. Distribution	90
4.4.4. Contractualisation thérapeutique	91
4.4.5. Carnet de suivi.....	92
4.4.6. Protocoles de soins.....	93
4.4.7. Programme de surveillance	93
4.4.8. Registre patients.....	94

4.4.9.	Registre médecins	94
4.5.	Développement de nouvelles formes pharmaceutiques visant à limiter le risque d'abus	95
III.	PRESENTATION DU TRAVAIL	98
IV.	MATERIEL ET METHODES	101
1.	Outils des CEIP	101
1.1.	Notifications spontanées	101
2.	Bases de données de l'assurance maladie	107
2.1.	Données recueillies	107
2.2.	Analyses	109
V.	RESULTATS	111
1.	Evaluation "classique" du potentiel de dépendance	111
2.	Utilisation des items du DSMIV pour caractériser un comportement de dépendance	113
3.	Création d'outils d'identification et d'évaluation de la pharmacodépendance	116
3.1.	Score de gravité de la pharmacodépendance à une substance	116
3.2.	Outils épidémiologiques à partir des bases de données de l'assurance maladie	121
3.2.1.	Critère de sélection « dose »	121
3.2.2.	Critère de sélection « fraude »	124
4.	Mesure d'impact d'actions de minimisation du risque	126
4.1.	Impact d'une action réglementaire	127
4.2.	Impacts des actions de communication	128
4.2.1.	communication des autorités de santé vers les professionnels de santé	128
4.2.2.	Communication directe et ciblée vers les professionnels de santé	129
VI.	DISCUSSION	259
1.	Evaluation de la pharmacodépendance	259
2.	Place de la pharmacodépendance en pharmacologie	261
3.	Place de la pharmacodépendance dans le développement des médicaments	265
4.	Sensibilisation des praticiens	269
VII.	CONCLUSION	272

Liste des tableaux

Tableau I : Définitions officielles de l'abus et l'utilisation nocive pour la santé.....	14
Tableau II : définitions officielles de la dépendance	16
Tableau III : définition des troubles addictifs.....	18
Tableau IV : échelle de résistance au mésusage (non traduite en Français).....	60
Tableau V : items de l'échelle d'évaluation de l'attractivité (non traduite en Français)	63

Liste des figures

Figure 1 : interactions entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque (d'après Karila et Reynaud, 2006)	18
Figure 2 : Théorie des processus opposants d'après Solomon (Solomon, 1980)	40
Figure 3 : Relation entre les transitions de la dépendance et le développement de l'allostasie d'après Koob et Le Moal, 2001	42
Figure 4 : Fonctionnement du cerveau addict (d'après Volkov et al, 2003)	44
Figure 5 : Evaluation préclinique du potentiel de dépendance des substances psychoactives	66
Figure 6 : Système national d'évaluation de la pharmacodépendance et partenaires européens	73
Figure 7 : Organisation du système d'évaluation de la pharmacodépendance en France	75
Figure 8 : Algorithme potentiel de décision : évaluation du potentiel d'abus d'un médicament d'après Mansbach, Feltner et al., 2003	80
Figure 9 : Fiche de notification des CEIP	103
Figure 10 : pourcentage de notifications recueillies par le réseau des CEIP concernant le zolpidem.....	112
Figure 11 : pourcentage d'OSIAPs recueillies par le réseau des CEIP contenant du zolpidem	112
Figure 12 : score de gravité de la pharmacodépendance à une substance	119

Liste des abréviations

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
BDNF : Brain derived neurotrophic factor
BHE : barrière hémato encéphalique
CEIP : Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance
CIM : Classification Internationale des Maladies
CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
CPDD : College on Problems of Drug Dependence
CREB : cyclic AMP response element binding
CRF : corticotropin releasing factor
CSS : Code de la Sécurité Sociale
CSST : Centre Spécialisé de Soins pour Toxicomanes
DA : dopamine
DGS : Direction Générale de la Santé
DHOS : Direction de l’Hospitalisation et de l’Organisation des Soins
DRAMÉS : Décès en Relation avec l’Abus de Médicaments et de Substances
DSM IV : Diagnostic and Statistical Manuel – Revision 4
EMA: European Medicine Agency
GR: glucocorticoïde récepteur
IRSNA: Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IRSS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MEOPA: Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d’Azote
MILDT: Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
Nots : Notification spontanée
OCRTIS : Office Central de Répression du Trafic Illicite de Stupéfiants
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT: Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP : Ordonnance Suspecte Indicateur d’Abus Possible
PGR : Plan de Gestion de Risque
PH : Prescription Hospitalière

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PMR : Plan de Minimisation du Risque

PUI : Pharmacie à Usage Intérieure

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RH : Réserve Hospitalière

SIAM : Système d'Information de l'Assurance Maladie

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

SNC : système nerveux central

SURBUM : Surveillance du Risque, du Bon Usage et de l'information sur le Médicament

I. INTRODUCTION

La consommation de substances psychoactives est aujourd'hui en France un problème grave de santé publique. En effet, depuis plusieurs années les enquêtes positionnent la France parmi les premiers pays, en ce qui concerne la consommation de médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques). Or cette consommation s'accompagne chez certains patients de mésusages, d'abus et de dépendance. Ces dépendances médicamenteuses expliquent en partie l'utilisation chronique de médicaments hypnotiques et anxiolytiques alors même que la réglementation prévoit une durée limitée à 4 semaines pour les premiers et 12 pour les seconds. L'identification des dérives médicamenteuses est très délicate car la frontière entre usage thérapeutique et mésusage/dépendance est très difficile à établir. Les dépendances médicamenteuses sont rarement détectées lors des essais cliniques qui sont courts, incluent des patients sélectionnés et protocolisent l'administration de médicament, ce qui empêche les éventuelles augmentations de doses qui sont un des critères les plus visibles de la pharmacodépendance. Le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments psychotropes est peu documenté en fin de phase III : il peut être supposé par analogie avec des médicaments de même classe pharmacologique, mais son évaluation ne pourra se faire qu'après la mise sur le marché, lors d'une utilisation à grande échelle dans la « vraie vie ».

Les toxicomanies médicamenteuses font l'objet d'un paradoxe étonnant : elles sont partout décriées et cependant peu étudiées. Or, il est nécessaire d'identifier très rapidement les consommations problématiques. Un repérage et une évaluation précoce permettraient d'une part d'orienter les patients afin d'optimiser leur prise en charge et d'autre part de quantifier le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments afin d'adopter dans la population traitée les règles de prescription et de délivrances les plus sécurisées.

En ce qui concerne les substances illicites, les données sont également extrêmement préoccupantes ; le cannabis est le produit psychoactif illicite le plus répandu en France actuellement. L'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) estime que 10 millions de personnes consomment ou ont consommé du cannabis. Les chiffres relatifs aux autres substances sont eux aussi inquiétants. L'apparition régulière de nouvelles drogues de synthèse dont la dangerosité et le potentiel de dépendance sont complètement inconnus est un phénomène plus qu'alarmant. Dans ce contexte, une identification des consommations problématiques permettrait une prise en charge des patients limitant alors les conséquences dommageables et comorbidités associées à la consommation et orienterait les décideurs vers des mesures réglementaires limitant la circulation de ces substances.

En France le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance, médicamenteuse ou non, sont une des missions de l'Afssaps. Pour la mener à bien, l'Agence s'est dotée d'un réseau de 11 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) : ces structures médicales du secteur public rattachées à l'Afssaps travaillent en réseau et sont physiquement rattachées à des services de pharmacologie intégrés à des CHU ; leurs missions s'étendent à tout le territoire et concernent en premier lieu tous les professionnels de santé.

Les CEIP exercent trois rôles principaux : recueillir et évaluer les cas de pharmacodépendance, informer les professionnels de santé et mener des travaux de recherche. C'est dans cette mission de recherche que nos travaux ont été réalisés.

Les objectifs de notre travail ont été d'abord d'utiliser les outils existants des CEIP, de comprendre leurs limites, ce qui nous a permis d'identifier un manque d'outils pour certaines évaluations, puis de développer de nouveaux outils d'identification et d'évaluation du mésusage médicamenteux et de la pharmacodépendance.

Pratiquement les étapes de notre travail ont été les suivantes :

- évaluation « classique » du potentiel de dépendance avec les outils existants des CEIP (publication n°1)
- utilisation des items du DSM IV pour caractériser un comportement de dépendance (publication n°2, publication n°3, publication n°4)
- création d'outils d'identification et d'évaluation de la pharmacodépendance
 - o score de gravité de la pharmacodépendance à une substance (publication n°5, publication n°6, publication n°7)
 - o outils épidémiologiques construits à partir des bases de données de l'assurance maladie (publication n°8, publication n°9, publication n°10)
- création d'outils permettant une mesure d'impact d'actions de minimisation du risque
 - o mesure réglementaire (publication n°11)
 - o actions de communication (publication n°12)

Notre thèse se divise en trois parties :

- la première, bibliographique, établit le bilan de nos connaissances sur la pharmacodépendance : ses définitions, sa neurobiologie, son évaluation au cours du développement du médicament et les mesures réglementaires permettant de minimiser le risque
- la seconde, où nous présentons les publications issues de nos travaux

- la troisième fait une synthèse et propose différentes solutions pour améliorer l'évaluation de la pharmacodépendance et le positionnement de cette évaluation au cours du développement et tout au long de la vie du médicament.

II. LA PHARMACODEPENDANCE

1. Aspects cliniques

1.1. Evolution du concept

Nous devons les premières approches du concept de dépendance (Ades J, 1996) à B.Rush (Etats-Unis, 1970) qui décrit la « perte de contrôle » dans une maladie dont « l'alcool est l'agent causal ». Trotter (Angleterre, 1804) parle d'une « habitude pathologique de boire ». La notion d'addiction à l'alcool n'apparaîtra que bien plus tard au milieu du XXème siècle. G. Edward (Angleterre 1978) proposa la première véritable synthèse clinique du syndrome de dépendance caractérisé en 7 critères (incluant la tolérance et le sevrage). Ce syndrome était distinct des « incapacités liées à la consommation d'alcool » ; cette distinction est très largement à l'origine du modèle bidimensionnel proposé par l'association de psychiatrie américaine dans le DSM III et repris par l'organisation mondiale de la santé dans la CIM 10 qui différencie abus et dépendance.

Le concept de la dépendance a été élargi en 1987 et n'est plus limité à la seule pharmacodépendance : les critères de la dépendance physique, modification de la tolérance et syndrome de sevrage, ne sont plus indispensables au diagnostic. De plus, l'ensemble des dépendances dont les symptômes sont communs, quelle que soit la substance, ont été regroupées dans une catégorie unique : « dépendance aux substances toxiques » DSM III 1980 est devenu « dépendance à une substance psychoactive » (DSM III 1987) puis « dépendance à une substance » (DSM IV 1995) et « syndrome de dépendance » (CIM 1992).

Notons que dans les définitions actuelles, le point de vue scientifique et la réalité sociale objective ont pris le pas sur les préoccupations juridiques et judiciaires : les experts de l'OMS amalgamant « drogues » et « médicaments » ont produit une définition de « substances engendrant une dépendance ». En fait après maints détours, on en était arrivé à faire un grand bond en avant en acceptant de revenir 3000 ans en arrière, époque à laquelle, chez les anciens Grecs, le mot « pharmakon » désignait indifféremment un remède qui guérit ou une substance qui tue, c'est-à-dire un médicament, une drogue ou un poison.

1.2. L'approche exclusive produit

L'approche antérieure des problématiques liées aux consommations de substances psychoactives était centrée exclusivement sur les produits et leurs effets. Cela a conduit à individualiser « l'alcoolique », « l'héroïnomane », « le tabagique ». Cette approche fragmentaire, qui rendait les seuls produits responsables des conduites de consommation, a fait établir des dispositifs de soins, de prévention et des statuts spécifiques à chaque produit. Implicitement, on affirmait que la rupture d'avec les produits dans le cadre de la « cure de sevrage » et le maintien de l'abstinence suffisaient pour réinscrire les personnes dans une démarche de santé.

S'il ne faut pas considérer les conduites de consommation comme le seul résultat des effets des substances psychoactives sur le système nerveux central, il convient néanmoins de garder présent à l'esprit le génie pharmacologique de ces molécules, leurs modes d'action, leurs similitudes et leurs différences.

1.3. Le concept de « substances psychoactives »

L'approche exclusive produit a conduit à une impasse : car au-delà de la diversité de leurs propriétés pharmacodynamiques, toutes ces substances possèdent des effets communs ; elles modifient toutes nos manières de se percevoir et de percevoir le monde. Elles possèdent toutes en commun des actions sur les systèmes régulateurs des émotions et du plaisir (système dopaminergique, système sérotoninergique, système noradrénergique...). Lorsque la conduite de dépendance est installée, elle est identique dans son infrastructure neurobiologique et dans son expression comportementale, quelles que soient les substances qui l'ont induite. Les personnes dépendantes le savent bien car, lorsque leur produit de prédilection vient à manquer, elles ont recours à une stratégie de substitution par d'autres substances ; cette pratique plaide pour une approche prenant en compte l'ensemble des substances psychoactives (Parquet, 2003).

1.4. Le concept de conduite de consommation, les différentes conduites de consommation

L'approche exclusive produit plaçait au second plan la personnalité des consommateurs et donnait moins de poids aux modalités de consommation et à l'organisation de la personnalité. Depuis quelques années, on a cherché à regrouper les différentes conduites de

consommation de substances psychoactives en privilégiant le comportement de dépendance sur la réalité du produit consommé (Raynaud, Parquet et al. 2000). L'association de psychiatrie américaine (DSMIV, 1996) et l'Organisation mondiale de la santé (CIM10, 1993) ont repris l'ensemble des conduites de consommation dans le cadre des pathologies mentales et ont proposé de nouvelles définitions. Dans le cadre de cette démarche, on distingue trois modalités de consommation : l'usage simple, l'abus et la dépendance.

L'usage simple, ou individuellement et socialement réglé

C'est l'usage qui par définition n'entraîne pas de dommage, ne saurait être considéré comme pathologique. Les dommages sont potentiels car certaines formes d'usages comportent des risques : risques situationnels (conduites d'automobiles, de scooters, de machines, grossesse) et risques quantitatifs ou consommation au-delà de certaines quantités (consommation régulière excessive de substances psychoactives) (Raynaud, 2006).

L'usage nocif ou abus

L'abus défini par le DSM IV (DSM IV, 1996) ou la CIM 10 (CIM 10, 1993) de substances psychoactives pose un réel problème conceptuel : il ne constitue pas une maladie, toutefois l'existence de complications somatiques ou psychiatriques et de dommages sociaux justifie de parler de troubles liés à la consommation. L'intérêt majeur de cette définition est de faire reconnaître au sujet qu'il a un problème, alors même qu'il n'est pas dépendant et que son état est réversible, et de pouvoir lui proposer une réponse d'aide à la gestion de ce type de comportement. Les définitions officielles de l'abus figurent dans le tableau I.

Abus de substances psychoactives (DSM IV)

A- Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.

1 – Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).

2 – Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous

l'influence d'une substance).

3 – Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

4 – Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

Utilisation nocive pour la santé (CIM 10)

Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.

L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

Tableau I : Définitions officielles de l'abus et l'utilisation nocive pour la santé

Dépendance

Il est habituel de distinguer, d'une part la dépendance physique qui se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et l'apparition d'une tolérance et se définit par le besoin irréprensible de consommer pour éviter le syndrome de manque, et d'autre part la dépendance psychique qui a pour traduction principale le craving ou recherche compulsive de la substance et se définit comme le besoin de maintenir des sensations de satisfaction au sens large et d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque l'utilisateur n'a plus son produit. Les définitions officielles de la dépendance figurent dans le tableau II.

Syndrome de dépendance CIM 10

Au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois.

1 – Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;

2 – Altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation ;

3 – Survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage ;

4 – Mise en évidence d'une tolérance au effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose ;

5 – Préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts important sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ces effets.

6 – Poursuite de la consommation de la substance psychoactive malgré la présence manifeste de conséquences nocives comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.

On peut utiliser le cinquième et le sixième caractère du code pour préciser le diagnostic de syndrome de dépendance.

Dépendance DSM IV

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

1 – existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

<p>1. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;</p> <p>2. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance</p> <p>2 – existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :</p> <p>a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;</p> <p>b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.</p> <p>3 – la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.</p> <p>4 – un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.</p> <p>5 – un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ces effets.</p> <p>6 – d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.</p> <p>7 – l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.</p>
--

Tableau II : définitions officielles de la dépendance

1.5. Les conduites addictives

Parallèlement s'est développé le concept d' « addiction » – vieux terme juridique français tombé en désuétude et signifiant « contrainte par corps » -, comportement impliquant ou non la surconsommation d'un produit. Dans les critères d'évaluation, le mot « comportement » très général remplace celui de substance.

Il s'agit d'une approche unitaire et globale des pathologies addictives, qu'elles concernent un ou des produits ou un comportement. Des arguments cliniques, épidémiologiques, psychopathologiques, biologiques et thérapeutiques justifient le regroupement de l'ensemble des pathologies addictives qu'il s'agisse de dépendances vis à vis d'un produit ou d'addictions comportementales.

Cette approche est en effet justifiée par les similitudes comportementales observées, entre les addictions sans substance (anorexie-boulimie, addiction sexuelle, addiction au sport, au travail, jeu pathologique) et les addictions aux substances qui s'expliquent vraisemblablement par des mécanismes neurobiologiques et psychologiques similaires, mettant en jeu les fonctions du plaisir, de l'évitement, de la souffrance, de la dépendance et de la gestion des sensations et des émotions.

Goodman a proposé une définition opératoire de l'addiction (Goodman, 1990) présentée dans le tableau III.

Critères pour le diagnostic de trouble addictif (Goodman, 1990)

- A. Echecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.**
- B. Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.**
- C. Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.**
- D. Sentiment de perte ou de contrôle pendant la réalisation du comportement.**
- E. Au moins cinq des items suivants :**
 - 1. Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.**
 - 2. Fréquence du comportement plus importante ou sur une période plus longue que celle envisagée.**
 - 3. Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.**
 - 4. Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.**
 - 5. Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.**
 - 6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.**
 - 7. Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.**
 - 8. Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le**

comportement est poursuivi avec la même intensité.

9. Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.

F. Certains symptômes de trouble ont persisté au moins un mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Tableau III : définition des troubles addictifs

1.6. Evaluation des facteurs de vulnérabilité aux addictions

Il s'agit de comprendre le passage de usage/usage nocif/dépendance. Un pourcentage faible, et variable selon les produits, de sujets consommateurs bascule dans la dépendance ; pour certains, le stade d'abus ne correspond qu'à une phase préliminaire, souvent courte, de la dépendance qui en constitue l'évolution logique. Des facteurs individuels neurobiologiques et génétiques sont déterminants dans la vulnérabilité aux addictions, mais celle-ci est considérée comme la résultante des interactions entre un produit, un individu et son environnement (Karila et Reynaud, 2006) ce qui est schématisé dans la figure 1.

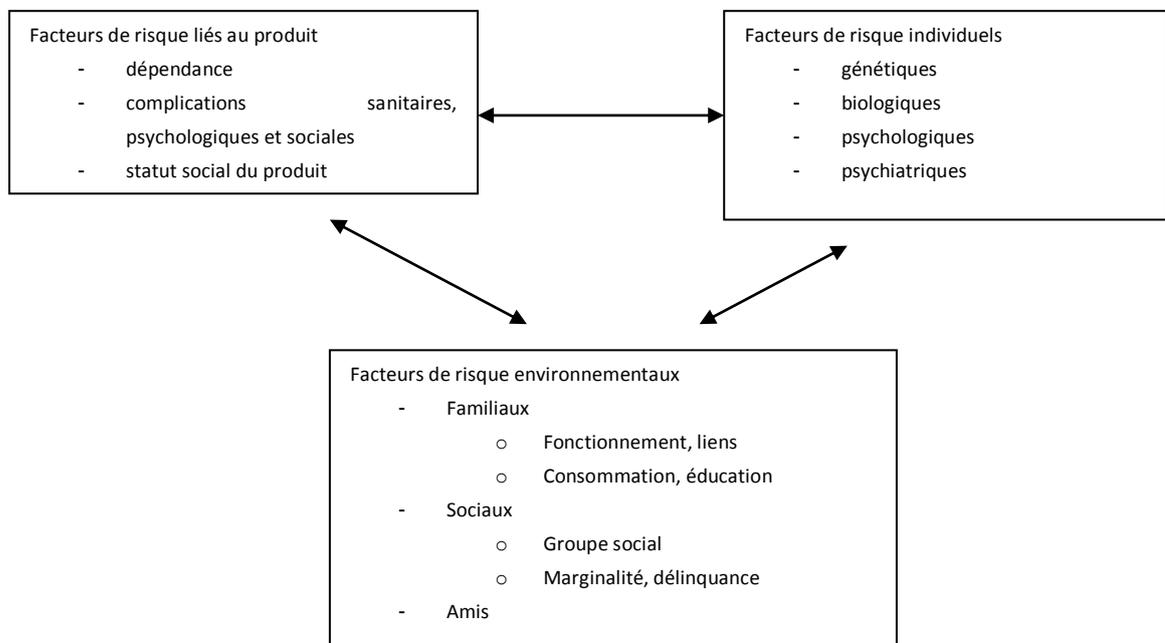


Figure 1 : interactions entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque (d'après Karila et Reynaud, 2006)

Ces facteurs de risques doivent être évalués individuellement dans le cadre de la prévention (évaluer le risque du passage de l'usage vers la dépendance) ou de la prise en charge des patients (ou ils constituent des facteurs pronostics péjoratifs).

1.6.1. Produits consommés, polyconsommation

Produits

Le risque de dépendance n'est pas le même pour toutes les substances psychoactives. Dans le cadre des polyconsommations, certaines associations semblent plus difficiles lors de la prise en charge : la consommation de cocaïne par exemple est considérée comme un facteur très péjoratif lors du traitement de la dépendance à l'héroïne (Goeb, Coste et al., 2000).

Tous les produits psychoactifs entraînent des complications somatiques, psychologiques et sociales à court et à long terme. Ces complications dépendent de la substance utilisée : pour le tabac, elles seront surtout somatiques ; l'alcool, la cocaïne, le cannabis peuvent être à l'origine de dommages psychiatriques, somatiques et sociaux beaucoup plus rapidement (Reynaud, 2006).

L'utilisation de cocaïne est associée à des comportements violents (Miles, Johnson et al. 2003).

Le statut légal et social de la substance est aussi une caractéristique importante : le caractère licite ou illicite du produit aura des conséquences différentes sur la socialisation ou la marginalisation du sujet. Des produits comme le crack entraînent rapidement une marginalisation, inversement une forte acceptation sociale des produits, comme c'est le cas de l'alcool ou du tabac facilite leur consommation. Le caractère illicite des substances impliquera un comportement de transgression nécessaire à l'obtention et aboutira pour le patient à un comportement de délinquance avec des conséquences judiciaires.

Problématique de la polyconsommation, cumul des consommations

Les dépendances simultanées à plusieurs produits sont très fréquentes : l'exemple le plus fréquent est la double dépendance tabac-alcool. Pour certains auteurs, la polyconsommation serait la conséquence de la dépendance initiale à une substance : une étude montre que l'usage de tabac est corrélé quantitativement avec le risque de présenter un usage problématique d'alcool. Le niveau de consommation tabagique lors de l'évaluation initiale serait prédictif du risque de devenir un buveur excessif avec un odds ratio de 2.1 pour un fumeur de 25g/j par rapport à un non fumeur (Jensen, Sorensen et al., 2003).

Il semble indispensable dans l'évaluation de la consommation d'un polyconsommateur de disposer, par substance, de critères quantitatifs : une consommation doit correspondre à une période (1 an semble faire l'unanimité), une quantité, une fréquence, une tendance (augmentation ou diminution), un contexte (festif, autothérapeutique). L'évaluation des conséquences doit se faire dans différents domaines : psychique, somatique et social.

Raimo (Raimo, Smith et al., 2000) insiste sur le fait que les sujets polyconsommateurs (alcool + stimulants) présentent un niveau de stabilité plus faible et des problèmes psychiatriques plus sévères (personnalité antisociale, troubles de l'humeur) par rapport à des sujets ne consommant que de l'alcool ou que des stimulants. Par ailleurs les caractéristiques cliniques de ces patients sont plus sévères quand le début de la consommation d'alcool a précédé celle de stimulants. Ainsi, dans le cadre des polyconsommations, l'ordre de consommation des différentes substances constitue dans certains cas un facteur de gravité.

La consommation d'alcool constitue un facteur de pronostic négatif pour l'arrêt du tabac : une étude de (Dawson and Room 2000), conclut que le fait de présenter un problème de consommation d'alcool a un effet négatif sur l'arrêt de la consommation tabagique. La consommation d'alcool au début et pendant le sevrage tabagique est un facteur prédictif de reprise du tabac (Humfleet, 1999). D'autres études, dont celle de Jackson, soulignent la robustesse de cette association et le facteur prédictif de mauvais pronostic de l'association (Jackson, Sher et al., 2003).

La polyconsommation est un facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives, mais plus particulièrement pour certaines. Cela s'explique à double titre : d'une part sur le plan pharmacologique, il existe des interactions métaboliques qui augmentent considérablement la dangerosité des substances ; une étude (Raimo, Smith et al., 2000) insiste sur la dangerosité particulière de l'association cocaïne + alcool qui entraîne la synthèse dans l'organisme de cocaéthylène, composé à demi-vie plus longue, exerçant des effets plus intenses et entraînant des conséquences plus graves que la cocaïne ; D'autre part ces conduites favorisent le centrage de l'existence du sujet sur l'usage de substances.

Certaines polyconsommations sont en fait des cumuls de consommations et une partie des substances consommées a pour finalité d'atténuer les effets indésirables ressentis suite à la consommation de certaines substances : c'est le cas des troubles du sommeil engendrés par la consommation d'alcool qui entraînent une consommation abusive d'hypnotiques ; pour les mêmes raisons on rencontre des combinaisons d'excitants et d'héroïne (Dias, 2002).

1.6.2. Modalités de consommation

Consommations précoces, dès l'adolescence

Plus le nombre de consommations est élevé, plus le temps d'exposition aux effets du produit est grand au cours de la vie, et plus le risque de survenue de complications augmente (Reynaud, 2006). De plus, les comportements qui s'inscrivent dans l'adolescence se constituent plus facilement en mode de vie ou en habitudes difficiles à modifier par la suite. C'est à cette période que s'initient la plupart des conduites addictives. L'addiction paraît être à ce moment-charnière une solution pour faire face aux difficultés existentielles, en particulier la difficulté à s'autonomiser vis à vis des parents.

L'effet des psychotropes est d'autant plus nocif chez les adolescents que leur système neurobiologique, en développement, est plus fragile (Lubman, Yucel et al., 2008).

Plus l'alcool est consommé précocement, plus le risque de polyconsommation futur est grand. Les jeunes qui commencent à boire avant 15 ans ont quatre fois plus de risques de développer une dépendance que les sujets qui commencent à 21 ans (Dias, 2002).

La présence de troubles psychiatriques dans l'enfance a une influence sur la précocité des consommations (Abrantes, Strong et al., 2005).

Conduites d'excès

Les effets recherchés sont ceux d'une anesthésie, d'une « défonce » qu'il convient de différencier de l'euphorie festive.

Consommation auto-thérapeutique

Chez certains patients, la consommation peut avoir pour finalité l'amélioration de symptômes négatifs d'un état psychopathologique, par exemple : l'amélioration des symptômes négatifs de la schizophrénie par l'alcool ou le cannabis, l'effet anxiolytique de l'alcool dans l'anxiété, l'effet stimulant de la cocaïne dans la dépression. Ces consommations, qui ont pour finalité un évitement de la souffrance, deviennent rapidement régulières et sont solitaires.

Les substances utilisées et leur mode d'utilisation sont influencés par les troubles psychiatriques présents : par exemple dans les contextes d'hyperactivité, les consommations retrouvées sont plus fréquemment l'alcool et la marijuana (Abrantes, Strong et al., 2005).

Une étude chez des adolescents (McCarthy, Tomlinson et al., 2005) montre que la rechute est liée à l'aggravation des symptômes psychiatriques ; le choix de la substance est lié aux caractéristiques de ces symptômes et la consommation améliore la symptomatologie.

1.6.3. Caractéristiques individuelles

Sexe féminin

Une revue de la littérature souligne une vulnérabilité plus importante des femmes aux effets des substances, en particulier de l'alcool. Une vulnérabilité psychologique particulière chez la femme est aussi rapportée (el-Guebaly, 1995).

Une période de grossesse peut être à l'origine d'une demande de traitement : outre le bénéfice pour le bébé, cette période peut être propice en terme de motivation (Kissin, Svikis et al., 2004).

Traits de personnalité

Une étude observationnelle longitudinale (25 ans de suivi) de 1242 afro-américains analyse l'influence des antécédents de l'enfance et de l'adolescence sur les comportements de consommations à l'âge adulte. L'influence directe de certains facteurs (niveau d'éducation, utilisation de substances à l'adolescence) est soulignée, ainsi que l'influence indirecte d'autres (agression, niveau socio-économique, intérêt scolaire, supervision parentale) : une analyse des trajectoires des dépendances permet de décrire l'expression de traits de tempérament et d'événements qui marquent la susceptibilité dès la prime enfance (Fothergill and Ensminger, 2006).

L'association entre la personnalité de l'utilisateur et le type de substance consommée a été mentionnée dans plusieurs études (Flory, Lynam et al., 2002; Le Bon, Basiaux et al., 2004). Elle peut aider à comprendre la persistance d'une consommation et les échecs thérapeutiques dans la mesure où ces caractéristiques, traits de personnalité ou facteurs génétiques, sont stables dans le temps.

- Recherche de sensations, dont recherche de nouveauté : une étude menée sur 886 adolescents et jeunes adultes explore les principales raisons invoquées pour consommer des produits, comme la recherche de plaisir, le désir de se calmer ou la convivialité. Toutefois les auteurs soulignent que ces raisons varient sensiblement en

fonction de la nature et surtout du nombre de substances consommées dans le cadre des polyconsommations. Plus ce nombre est grand, plus la recherche de sensations (pas aux fins de curiosité) paraît marquée (Laure, Lecerf et al., 2001). Une autre étude comparant les traits de personnalité d'un groupe d'usagers d'héroïne, d'un groupe d'alcooliques et d'un groupe témoin montre que dans le groupe des usagers d'héroïne, les scores correspondants à la « recherche de sensations, recherche de nouveauté » sont plus élevés (Le Bon, Basiaux et al., 2004). Dans une étude de Chakroun (Chakroun, Doron et al., 2004) qui compare 4 groupes, des non-consommateurs, des consommateurs d'alcool, des consommateurs de cannabis et des consommateurs d'autres substances illicites, les auteurs concluent que seuls les consommateurs d'autres substances illicites différaient significativement des non-consommateurs pour le trait « recherche de nouveauté ».

- Impulsivité : (Brewer and Potenza, 2008)
- Faible évitement du danger : c'est une dimension explorée par la « sensations seeking scale » au même titre que la recherche de nouveauté.
- Réactions émotionnelles
- Faible estime de soi, autodépréciation : une étude (Weisz, 1996) tend à prouver que les sujets ayant une idée valorisante de leur identité sociale, et pour lesquels la consommation de substance interfère négativement sur l'estime du soi sont plus souvent abstinents après 3 mois de traitement.
- Timidité : l'influence d'un tempérament timide sur la consommation d'alcool et d'autres substances est discutée. Certains auteurs la rapportent comme un facteur protecteur de consommation problématique à l'âge adulte, alors que d'autres soulignent que l'inhibition est un facteur de risque de consommation de substances illicites à l'adolescence et d'alcool à l'âge adulte (Fothergill and Ensminger, 2006).
Il semblerait que le risque lié à la timidité dépende du sexe du sujet : une étude longitudinale conclut que les jeunes garçons timides et agressifs à l'école primaire seraient plus à même de devenir des adultes présentant un problème de consommation de substances. Alors que les petites filles timides à l'école primaire seraient moins à risque de consommer de la marijuana à l'âge adulte (Ensminger, Juon et al., 2002).
- Difficultés relationnelles, personnalité antisociale : l'association forte entre la consommation de substances et la personnalité anti-sociale des sujets est retrouvée dans de nombreuses études (Merikangas, Mehta et al., 1998).

Trajectoire du patient

Les événements de la vie du patient sont susceptibles de favoriser la survenue de consommation problématique : agression dans l'enfance, maltraitance, abus sexuels, deuil, échec scolaire, statut économique, absence de domicile fixe, maladies somatiques graves (Jackson, Sher et al., 2000; Fothergill and Ensminger, 2006; Jackson, Sher et al., 2008).

Comorbidités psychiatriques

La littérature souligne l'association fréquente de troubles psychopathologiques et de troubles liés à l'utilisation de substances (Alaja, Seppa et al., 1998; Farrell, Howes et al., 1998; Drake et Mueser, 2000; Simkin, 2002; Frisher, Crome et al., 2005). Chez les adolescents présentant un problème de consommation de substances, d'abus ou de dépendance, une revue de la littérature estime le pourcentage de comorbidités psychiatriques à 60%, les plus fréquents étant les troubles du comportement et la dépression (Armstrong et Costello, 2002).

Les types de liens qui les unissent restent complexes : facteurs favorisant, conséquences ou simple co-occurrence des troubles psychopathologiques et des consommations problématiques. Aux Etats-unis et en Australie, la prévalence des problèmes d'abus ou de dépendance est de 16.7% en population générale, de 47% chez les schizophrènes, de 56% chez les patients bipolaires, de 27% chez les patients dépressifs, de 32.8% chez les patients atteints de TOC et de 35.8% chez les patients souffrant de trouble panique (Goldsmith and Garlapati, 2004). Il est fondamental de les identifier et de les traiter, d'autant plus que certaines comorbidités psychiatriques sont susceptibles d'influer sur les modes de consommation des substances (Abrantes, Strong et al., 2005; Sumnall et Cole, 2005). Or les systèmes sanitaires développés en France pour la prise en charge des troubles psychiatriques et la prise en charge des troubles addictifs sont distincts, alors qu'il semble que la co-occurrence d'un trouble psychiatrique et d'une addiction soit la règle plutôt que l'exception. Le double diagnostic pose donc un problème de santé publique fondamental, tant pour les intervenants en psychiatrie qu'en addictologie.

Plusieurs hypothèses sont retrouvées pour expliquer la forte prévalence des comorbidités psychiatriques (Reynaud, 2006) :

La première hypothèse est que les troubles psychiatriques induisent une addiction : la survenue précoce de troubles psychiques augmente le risque de développer un comportement addictif et le début des consommations est précoce (Armstrong et Costello, 2002; Abrantes, Strong et al., 2005). Une étude dans la base de données médicale anglaise étudiant les patients présentant un double diagnostic conclut que le risque relatif de

présenter un trouble psychiatrique chez les patients présentant un problème de consommation de substance est de 1.54 alors que le risque relatif de présenter un problème de consommation de substance chez les patients présentant un trouble psychiatrique est de 2.09. Seulement une faible proportion de maladies psychiatriques semble éventuellement attribuable à un problème de consommation, alors qu'une plus grande proportion de problème de consommation de substances semble attribuable à des troubles psychiatriques (Fisher, Crome et al., 2005). Les troubles les plus fréquents mentionnés dans la littérature comme précédant et favorisant la survenue d'un comportement d'abus et/ou de dépendance sont : les troubles du comportement, l'hyperactivité dans l'enfance, les troubles anxio-dépressifs (Armstrong et Costello, 2002). Les modalités de consommation seraient autothérapeutiques.

La deuxième hypothèse est que les troubles addictifs induisent les troubles psychiatriques. Une méta-analyse publiée dans le Lancet en 2007, met en évidence un risque accru de troubles psychiatriques chez les sujets ayant consommé du cannabis (OR=1.41 ; IC : 1.20-1.65). Ce risque serait plus élevé chez les sujets consommant des fortes doses et en cas d'utilisation fréquente (Moore, Zammit et al., 2007).

La troisième hypothèse postule l'existence de mécanismes communs, génétiques ou environnementaux, qui favoriseraient la co-existence des deux troubles.

Une revue de la littérature souligne la difficulté diagnostique des patients présentant une double pathologie – troubles bipolaires et consommation de substances. Certains symptômes (épisodes maniaques) peuvent être confondus avec des troubles liés à la consommation (sevrage, effets des substances). Le taux de non diagnostic des troubles bipolaires chez des patients admis dans un centre de soins pour patients toxicomanes est évalué dans une étude à 50% : parmi ces patients, diagnostiqués comme étant bipolaires à leur entrée au centre mais diagnostiqués avant, 14% n'avaient jamais été évalués antérieurement sur le plan psychiatrique, et pour 86% un autre diagnostic avait été posé (dépression, hyperactivité, troubles paniques) (Albanese, Clodfelter et al., 2006).

Une revue de la littérature sur les troubles bipolaires et la consommation de substances conclut à une fréquence élevée de retards diagnostiques chez les patients bipolaires présentant un comportement de consommation de substances psychoactives pathologique (Albanese et Pies, 2004). Les auteurs insistent sur le fait que les patients atteints de troubles bipolaires et consommant des substances présentent des critères de gravité (augmentation du risque suicidaire, violences).

Wandler (Wandler, 2003) souligne la difficulté diagnostique des patients atteints de troubles alimentaires et de troubles d'abus/dépendance.

Un diagnostic retardé assombrit le pronostic de ces patients. Le trouble psychiatrique aggraverait le pronostic de l'addiction et réciproquement. (Albanese et Pies, 2004; Albanese, Clodfelter et al., 2006). Dans le contexte des troubles alimentaires associés, la prise en compte du double diagnostic est fondamentale pour l'orientation de la prise en charge (Wandler, 2003).

Une étude auprès de 226 patients admis dans un centre de soin pour patients toxicomanes montre que les troubles psychiatriques sont prédictifs des sorties de traitement (Kokkevi, Stefanis et al., 1998).

McCarthy teste l'hypothèse d'automédication lors de la rechute dans le traitement de la dépendance associée à des troubles psychiatriques en estimant les symptômes psychiatriques avant et après la rechute : une aggravation des symptômes avant la rechute est constatée ce qui va dans le sens de l'hypothèse d'automédication pour expliquer certaines rechutes (McCarthy, Tomlinson et al., 2005).

Des troubles du comportement de l'enfance sont associés à un début de consommation précoce à l'adolescence (Armstrong and Costello 2002).

Variabilité génétique

La littérature souligne la dimension génétique des comportements d'addiction (Kohnke, 2008; Lessov-Schlaggar, Pergadia et al., 2008; Mineur et Picciotto, 2008). Il existe des gènes de vulnérabilité aux addictions et l'environnement familial de consommation module la vulnérabilité initiale à la survenue des dépendances (Mayfield, Harris et al., 2008) ; il est un facteur de risque et de gravité pronostic pour le patient.

En pratique clinique, l'évaluation du risque individuel doit être orientée en fonction des antécédents familiaux de l'addiction dont souffre le sujet, mais aussi d'autres addictions. De nombreux facteurs de risque, qu'il s'agisse d'autres dépendances, mais aussi de l'hyperactivité et de la personnalité antisociale, sont en effet communs aux différentes addictions (Milberger, Biederman et al., 1997).

Une étude portant sur des jumeaux (Tsuang, Bar et al., 2001) conclut à des risques génétiques communs aux différentes dépendances. Plusieurs études posent la problématique d'une vulnérabilité génétique spécifique à une substance particulière (Bierut, Dinwiddie et al., 1998 ; Compton, Cottler et al., 2002).

Des traits particuliers de personnalité ou des tempéraments (faible évitement du danger, recherche de nouveautés...) ont été rapportés comme étant des facteurs de risque et de

gravité des consommations problématiques, stables dans le temps. Le caractère génétique des addictions est aussi lié à la transmission de ces caractéristiques.

Une convergence d'éléments plaide pour un déterminisme génétique des addictions, non spécifique à l'objet de cette dépendance (Uhl, Drgon et al., 2008) : il pourrait concerner plus spécifiquement une typologie marquée par une polytoxicomanie associée à des conduites antisociales (Reynaud 2006).

1.6.4. Caractéristiques environnementales

Culturelles et sociales

Ces caractéristiques concernent l'exposition, la consommation nationale par âge, par sexe, par groupe social (Fothergill, Ensminger et al., 2008) : en France, il y a une forte exposition par exemple à l'alcool. Plus les facteurs d'exposition sont élevés, moins il est nécessaire de posséder une forte vulnérabilité pour consommer la substance. A l'inverse, lorsque l'exposition est faible, on retrouvera d'importants facteurs de vulnérabilité (Reynaud 2006).

La marginalité ou la perte de repères sociaux est un facteur de risque et un facteur pronostic majeur chez les adultes et les adolescents. La marginalisation est d'ailleurs fortement corrélée à l'usage de substances psychoactives. C'est aussi une conséquence des conduites addictives.

Une revue systématique des 48 études longitudinales publiées étudie l'association entre l'utilisation de substances illicites et les troubles psychopathologiques et sociaux. Une association entre la consommation de cannabis et le faible niveau d'éducation est retrouvée sans qu'il y ait de preuve de causalité entre la consommation de cannabis et les problèmes psychosociaux (Macleod, Oakes et al., 2004).

Une étude prospective longitudinale comparative effectuée auprès de 358 patients et 138 témoins sans domicile fixe souligne l'importance des conditions de vie sur l'adhésion au traitement et le succès de celui-ci (Erickson, Stevens et al., 1995).

Entourage/amis

Le groupe des pairs joue un rôle majeur dans l'initiation et la persistance de la consommation, particulièrement à l'adolescence. Par la suite, le choix des pairs sera lié à la

circulation de substance(s) à l'intérieur du groupe. L'influence des pairs est maximale au moment de l'adolescence, moment où l'influence parentale diminue (Tuttle, Melnyk et al., 2002).

Familiales

- Comportement de consommation

Les habitudes de consommation ou de non consommation, les interdits familiaux auront une influence sur les comportements de consommation du sujet : une norme de non-consommation familiale est un facteur protecteur pour les adolescents (Tuttle, Melnyk et al., 2002).

Un problème d'alcoolisme familial ou un problème d'abus de substance est retrouvé chez 40% des jeunes traités pour un problème lié à la consommation de substance psychoactive (Dias, 2002).

- Fonctionnement familial

Le fonctionnement intrafamilial, le type d'éducation, les liens familiaux jouent un rôle dans l'installation de conduite de consommation problématique.

L'addiction peut aussi être le symptôme d'une structure de relation intrafamiliale dysfonctionnelle.

L'étude de Laure auprès des adolescents en milieu scolaire trouve que, quel que soit le produit (tabac, alcool, cannabis ou médicaments), les consommateurs ont de moins bonnes relations avec leurs parents que les non consommateurs. Cela est particulièrement vrai quand le nombre de produits augmente : 41.3% des utilisateurs d'un ou deux produits avaient de « très bonnes relations » versus 21.5% des utilisateurs de trois produits ou plus. (Laure, Lecerf et al., 2001).

Selon une étude menée dans un centre de soins pour toxicomanes, 40% des jeunes soignés rapportaient une maltraitance, 36% d'entre eux avaient fait au moins une tentative de suicide et trois sur quatre avaient de sérieux problèmes familiaux, de violence, d'arrestation d'un parent, abus de substance ou d'alcool, de maladie mentale chez un ou les deux parents (Dias, 2002).

Une éducation rigide, des parents autoritaires ont été décrits comme des facteurs prédisposant à l'abus de substances des jeunes (Dias, 2002), mais aussi une permissivité trop importante, une absence de discipline (Tuttle, Melnyk et al., 2002).

Les relations familiales du patient au moment du soin semblent aussi importantes en terme de pronostic. Une étude observationnelle montre que des relations familiales initialement jugées très satisfaisantes par le patient sont liées à une meilleure efficacité du suivi ; la simple prévision d'un entretien familial suffit à multiplier par 5 la probabilité que le suivi dure plus de trois mois (Goeb, Coste et al., 2000).

➤ **Supervision parentale**

Les adolescents qui perçoivent une supervision parentale faible sont plus à risque de présenter une consommation d'alcool ou de marijuana (Dias, 2002).

Divers études ont rapporté que les enfants qui seraient seuls à la maison après l'école ont un risque deux fois plus élevé de consommer des substances que ceux dont les parents sont à la maison après l'école (Dias, 2002).

1.7. Evaluation des conduites de consommation, outils d'évaluation

La démarche d'évaluation de l'addictologue ne peut être que globale. A la croisée d'objectifs individuels et de santé publique, il est possible de situer cette évaluation à la fois par exemple en référence à la sévérité de la conduite elle-même, aux risques qui lui sont liés, aux comorbidités addictives autres, ou encore à l'aptitude au traitement du patient. Les facteurs de vulnérabilité décrits dans le paragraphe précédent devront aussi être évalués par l'addictologue. Le parcours entier du patient doit être exploré, depuis son début (première utilisation d'un produit dans le but d'une altération de l'état de conscience, à la recherche d'une sensation de plaisir ou de soulagement) jusqu'à son sommet.

1.7.1. Evaluation qualitative et quantitative de la consommation du patient

Face à un patient, la donnée la plus immédiate dont disposera l'addictologue est la consommation déclarée. L'intervenant gagnera toutefois à standardiser sa démarche en s'appuyant sur des grilles de recueil pour évaluer les quantités consommées et leur fréquence.

L'évaluation s'effectue dans de nombreuses études à l'aide de questionnaires, plus ou moins longs, plus ou moins validés. La majorité des outils a été développé aux Etats-Unis et la

validation transculturelle est rarement établie. Il s'agit d'auto questionnaires, ou d'entretiens semi-dirigés. La difficulté du repérage, précoce ou non, provient du fait que les sujets sous-estiment souvent, voire dénie, leur consommation.

Un des premiers points à considérer est donc la fiabilité des réponses obtenues ; une revue de la littérature analyse les facteurs cognitifs (compréhension, recherche, prise de décision, génération de la réponse) et situationnels (problèmes de validité liés à des facteurs externes comme par exemple la présence d'une personne lors de la réponse, le manque de confidentialité, le désir de certains patients de donner une impression favorable, la difficulté à aborder un comportement illégal, ou au contraire l'envie d'attirer l'attention...) qui seraient susceptibles d'affecter la validité des réponses aux questionnaires visant à évaluer l'usage de substances, l'usage de tabac, les comportements (violence, comportement alimentaire, comportement sexuel) et l'activité physique. Cette étude montre que les facteurs cognitifs et situationnels ne vont pas affecter la validité de tous les types de questionnaires de la même façon ; mais il conviendra d'être prudent lors de l'interprétation de certains scores (Brener, Billy et al., 2003). Les réponses des patients aux questionnaires sont susceptibles d'évoluer dans le temps : la sous estimation des consommations déclarées par les patients est plus importante lors de la phase de post traitement (ce qui va dans le sens d'une surestimation de l'efficacité du traitement) ; inversement, le fait de suivre un traitement va inciter certains patients à parler de leurs consommations de façon plus conforme à la réalité, phénomène qui sera objectivé par une aggravation des scores, le biais sera alors inversé (Magura et Kang, 1996). Néanmoins, des études (Calhoun, Sampson et al., 2000; Crowley, Mikulich et al., 2003) tendent à montrer que les scores obtenus à partir des réponses apportées par les sujets à un questionnaire sont effectivement corrélés à la gravité de l'évaluation clinique.

Les outils décrits dans la littérature peuvent être classés en trois catégories : les outils de dépistage, en général spécifiques d'une substance ; les outils servant à évaluer la dépendance ; les échelles globales qui évaluent plusieurs domaines : d'une part les troubles liés à la consommation de substance(s) (sans forcément distinguer les substances utilisées dans l'évaluation du mode de consommation) et d'autre part l'état global du patient (psychologique somatique et social).

Dans la littérature étudiée, de nombreuses échelles sont décrites : la validation de la majorité d'entre elles est plus ou moins bien établie, et très peu d'outils sont disponibles en langue française.

Dans le contexte de la polyconsommation, l'évaluation doit être réalisée pour chaque substance.

Outils de dépistage

Nous citerons les plus utilisés :

CRAFFT, auto-questionnaire construit et validé aux Etats-Unis pour dépister précocement les usages nocifs de diverses substances addictives chez les adolescents. Il permet l'identification des adolescents en difficulté. CRAFFT est l'acronyme correspondant aux items suivants : Car, Relax, Alone, Forget, Family/Friends, Trouble. Ce test est court, il comprend 6 questions faciles à poser ; il a une bonne reproductibilité (Levy, Sherritt et al. 2004)

ADOSPA, acronyme correspondant aux items suivants : Auto/Moto (conduite sous influence), Détente (usage autothérapeutique), Oubli (troubles mnésiques sous produit), Seul (consommation solitaire), Problèmes, Amis/Famille (reproches faits par les amis ou la famille) est la version française du CRAFFT.

AUDIT, autoquestionnaire développé et validé par l'OMS qui comporte 10 questions relatives à la quantité d'alcool consommée et à la fréquence de consommation actuelle ou récente. Il explore trois dimensions qui sont la fréquence et la quantité consommée, la dépendance et les problèmes rencontrés du fait de la consommation d'alcool les 12 derniers mois de la vie du consommateur. Le score est positif pour le mésusage s'il est supérieur à 8 pour les hommes et 7 pour les femmes. Un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme est en faveur d'une alcoolodépendance.

CAGE, acronyme de Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener est un outil en 4 questions utilisé pour dépister les sujets ayant des problèmes d'abus ou de dépendance à l'alcool . Il est doté de propriétés psychométriques adéquates pour détecter les consommations problématiques ; il est validé en français sous l'acronyme DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool). Une réponse positive à l'un des items doit attirer l'attention du praticien et doit entraîner des investigations plus poussées, deux réponses ou plus suggèrent un diagnostic d'alcoolodépendance (Hinkin, Castellon et al., 2001).

CAST, Cannabis Abuse Screening Test. Construit par l'OFDT il permet de repérer les différents aspects de l'usage nocif du cannabis en autorisant une évaluation de la fréquence des événements suivants au cours de la vie: les contextes d'usage non festifs, les problèmes de mémoire, l'encouragement à la réduction ou à l'arrêt de l'usage, les tentatives infructueuses d'arrêt et les problèmes liés à la consommation. Une validation clinique est en cours.

ALAC, outil psychométrique binaire qui comprend 11 questions et permet de repérer différents dommages liés à l'utilisation de cannabis : troubles cognitifs, éléments de dépendance, complications psychiatriques et répercussions sociales de la consommation.

Évaluation du comportement de consommation de(s) substance(s) psychoactive(s)

Elle se fait à l'aide des définitions officielles. Des outils peuvent aussi aider à identifier ces comportements :

Substance Dependence Severity Scale (SDSS) : il s'agit d'une échelle bidimensionnelle qui évalue la fréquence et la sévérité des symptômes sur les 30 derniers jours, et ce par substance (Gossop, Darke et al., 1995).

Elle est basée sur critères du DSM IV et de la CIM 10. Pour le clinicien formé, la passation prend de 30 à 45 minutes. Un article évalue sa concordance avec l'ASI (Miele, Carpenter et al., 2000).

Alcohol Timeline Followback (TLFB), permet d'évaluer la consommation (fréquence et quantité) d'alcool à l'aide d'un calendrier. Cet outil est doté de bonnes caractéristiques psychométriques.

Un article décrit les recommandations en terme d'évaluation de la consommation et des conséquences dommageables issues de la conférence de la Kettil Bruun Society for Social and Epidemiological Research on Alcohol (Dawson, 2000). Il ne s'agit pas d'un outil existant mais de la compilation d'items pertinents permettant une évaluation clinique.

Outils évaluant plusieurs domaines de fonctionnement

Pour effectuer une évaluation rationnelle des pratiques de consommation, les outils doivent évaluer plusieurs domaines afin d'explorer toutes les dimensions affectées par le comportement de consommation (Lachner, Wittchen et al., 1998).

Certains outils explorent plusieurs domaines ; nous citerons seulement les plus utilisés :

Addiction Severity Index (ASI) ou index de sévérité de l'addiction. Il évalue la fréquence, la sévérité des comportements de consommation de substances, le type et la sévérité des problèmes psychosociaux qui accompagnent typiquement les conduites addictives (problèmes somatiques, psychiatriques, légaux, familiaux, professionnels et sociaux) indépendamment de la substance consommée. Le temps de passation est long, l'analyse des résultats complexe. La formation des cliniciens est nécessaire. Cet outil a été validé en langue française (McLellan, Kushner et al., 1992).

Drinker Inventory of Consequences (DrInC), auto questionnaire de 50 questions qui évalue les conséquences expérimentées par le patient suite à sa consommation d'alcool. Basé sur le DSM IV, il évalue un grand nombre de conséquences. Ce test est long, et porte uniquement sur la consommation d'alcool.

Global Assessment of Functioning (GAF), échelle évaluant le fonctionnement d'un individu dans le cadre d'une pathologie mentale, dans des sphères psychique, sociales et occupationnelles. Il s'agit d'une échelle détaillée et bien décrite, basée sur la perception du praticien ; il est difficile de noter exactement.

Composite International Diagnostic Interview (CIDI), il s'agit d'un test complet basé sur les items DSM IV et CIM 10. Il évalue à la fois les désordres liés à la consommation et les troubles psychiatriques. Une section (section L) est spécifique de la dépendance à une substance : le test tient compte de la substance, de la voie d'administration et il décrit de façon spécifique tous les symptômes de sevrage. Il existe un outil dérivé du CIDI, le CIDI-SAM qui étend l'exploration des consommations et de leurs conséquences médicales, psychologiques et sociales.

La fiabilité et la validité de cet outil sont soulignées dans de nombreuses études (Lachner, Wittchen et al., 1998).

Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM), permet le diagnostic au moment présent et les ATCD d'abus et de dépendance, il étudie tous les symptômes de sevrage ainsi que des troubles psychiatriques définis dans le DSM-IV.

Il est doté d'une très bonne fiabilité pour la plupart des dépendances aux substances. Sa fiabilité est moins bonne pour l'abus. La passation de ce test est très longue (Hasin, Samet et al., 2006).

Questionnaire POSIT, outil comprenant 139 items à choix binaire élaboré par le NIDA (National Institute on Drug Abuse). C'est un autoquestionnaire validé chez les adolescents en milieu scolaire qui permet d'identifier les problèmes d'ordre psychologique, physique et social, pouvant justifier d'une évaluation plus approfondie et nécessiter un recours à un traitement. Il évalue 10 domaines (utilisation de substances psychoactives, santé physique, santé mentale, relations familiales, relations avec les proches, situation scolaire, orientation professionnelle, habiletés sociales, loisirs et comportements agressifs/délinquance).

La littérature est extrêmement abondante en ce qui concerne l'évaluation : On retrouve des études créant des outils. Carey (Carey, Roberts et al., 2004) développe le Problems

Assessment for Substance Using Psychiatric Patients (PASUPPJoe) qui propose pour l'évaluation le TCU qui est un outil explorant plusieurs domaines de fonctionnement, proche de l'ASI, comprenant 183 items (29 concernent les données socio-démographiques, 38 explorent les relations familiales, les problèmes de santé, psychologiques et traitements, 90 les différentes consommations, 6 les risques HIV, et 80 questions explorent la dépendance à différentes substances selon les critères DSM-IV). Il nécessite un temps de passation de 30 minutes (Joe, Simpson et al., 2004). Micucci utilise le MMPI-A (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) (Micucci, 2002). Nous n'avons décrit que les outils les plus utilisés et les mieux validés.

Une équipe anglaise a publié un outil, le « Substance Misuse and Mental Health Brief Assessment Tool (SuMMBAT) permettant d'évaluer rapidement les patients souffrant de troubles psychiatriques et de troubles liés à l'utilisation de substances dans le contexte de la création d'une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients présentant un double diagnostic (Manley, 2005).

Chez les adolescents, 11 échelles destinées à explorer divers problèmes chez l'adolescent consommateurs de substances ont été retrouvées (Chinet, Plancherel et al., 2005; Chinet, Plancherel et al., 2007).

Synthèse

Les caractéristiques multifactorielles des comportements de consommations rendent inévitablement imparfaites et insuffisantes les échelles trop simples, et inutilisables en pratique courante les échelles trop complexes. La plupart de ces outils ne sont donc guère opérants en pratique courante pour fonder un diagnostic mais leur analyse permet toutefois de cerner des éléments et/ou des critères pertinents en pratique clinique pour assurer le repérage précoce, le diagnostic et le bilan initial de sévérité et de gravité des conduites de consommation. Ce sont principalement le sexe et l'âge du sujet, l'âge de début des consommations, la fréquence, la modalité et l'évolution des consommations, l'existence de comorbidités addictives et/ou psychiatriques et la séquence d'apparition des conduites de consommations par rapport à ces morbidités, le repérage des traits de personnalité du sujet, l'environnement social, familial, professionnel et socio-culturel, les antécédents familiaux, enfin l'existence de dommages induits d'ordre somatique, psychologique et social et le niveau de gravité.

L'intérêt des instruments d'évaluation réside aussi, bien sûr, dans leur utilisation en recherche, afin de travailler sur une population homogène, et d'obtenir une évaluation reproductible et commune.

Analyses toxicologiques

La plupart des auteurs s'accordent à dire que les analyses ne font pas partie de l'évaluation des pratiques de consommation. Il est néanmoins des cas où celles-ci peuvent être indiquées notamment lorsqu'il existe un déni de la consommation, pour différencier une pharmacopsychose d'un trouble psychiatrique primaire, pour aider à établir un double diagnostic de troubles psychiatrique et de troubles liés à la consommation de substances et dans certains cas pour monitorer l'abstinence (Dias, 2002).

Un certain nombre de marqueurs biologiques sont associés à la consommation excessive d'alcool. Certains sont liés à l'intoxication elle-même, d'autres à l'existence d'une alcoolopathie hépatique. Il peuvent constituer une aide au diagnostic de mésusage d'alcool et de ses conséquences somatiques, en particulier les complications hépatiques (Reynaud, 2006).

1.7.2. Evaluation de la gravité des dommages induits

Dommages somatiques

Les conséquences ou complications organiques dépendent des produits consommés et des modalités de consommation. Les signes cliniques sont extrêmement variés. Elles sont d'ordre infectieuses (infections de la peau et des tissus mous, bactériémies et endocardites, infections broncho-pulmonaires et ORL, infections ostéoarticulaires, infections du système nerveux central, infections oculaires, hépatites, infections par le VIH) ou non (cardiovasculaires, respiratoires, neuromusculaires, rénales, cutanées, hépatiques, nutritionnelles, digestives, endocriniennes).

La consommation de substances augmente la prévalence des comportements à risque de contamination par HIV (Teplin, Elkington et al., 2005).

Weaver (Weaver, Jarvis et al., 1999) souligne l'importance d'évaluer les conséquences infectieuses et respiratoires liées à la pratique du sniff.

Dommages psychologiques et psychiatriques

Ils dépendent des substances utilisées, des modalités d'utilisations et des associations. Citons les altérations cognitives, syndrome amotivationnel états délirants pour le cannabis, anxiété, troubles de l'humeur ou de la personnalité et troubles cognitifs pour l'alcool...

Dommmages sociaux

- Échec scolaire

De nombreuses études mettent en évidence la relation entre les consommations et le niveau d'apprentissage (Macleod, Oakes et al., 2004).

Laure dans son étude chez les adolescents souligne le fait que les adolescents consommants trois produits ou plus montrent un intérêt pour l'école moins important que les autres (Laure, Lecerf et al., 2001).

Des échecs scolaires précoces et un détachement par rapport à l'école ont été retrouvés dans plusieurs études comme des facteurs significativement associés à différents comportements délétères, tels la consommation de substances dont les cigarettes, la marijuana et l'alcool (Dias, 2002).

- Désocialisation

Les problèmes liés à la consommation tabagique, alcoolique ou d'autres substances sont beaucoup plus importants chez les patients sans domicile fixe (Farrell, Howes et al., 1998).

Le fait que le patient soit SDF est un critère de gravité du pronostic car cela a une influence sur l'adhésion au traitement (Erickson, Stevens et al., 1995).

McGregor (McGregor, Callaghan et al., 2008) émet l'hypothèse que les modifications de certains neuropeptides (oxytocine) joueraient un rôle clé dans l'addiction, et particulièrement sur les conséquences sociales.

Dommmages judiciaires

La détention, la consommation et le trafic de stupéfiants illicites entraînent des problèmes judiciaires, ainsi que les comportements de délinquance souvent nécessaires à l'obtention des substances.

1.7.3. Evaluation de la motivation

La motivation du patient est retrouvée dans les études comme un facteur pronostic d'une prise en charge efficace (Goeb, Coste et al., 2000).

Chez les adolescents, une étude suggère que dans cette tranche d'âge, la motivation de changement est plutôt liée à une pression de l'entourage, ou aux injonctions thérapeutiques, qu'à une motivation intrinsèque. Or cette motivation extérieure ne suffit pas. Le changement de motivation est multidimensionnel. Il semble que pour les

adolescents, l'ensemble des conséquences négatives que le sujet a expérimentées du fait de sa consommation « prédit » la motivation (Breda et Heflinger, 2004).

Le niveau de motivation du patient et le stade où il se situe dans son processus de changement peut être évalué à l'aide du modèle de Prochaska et DiClemente (Dias, 2002; Reynaud, 2006). Tous les individus qui viennent consulter ne sont pas prêts à modifier leurs habitudes et les interventions à proposer doivent être adaptées au stade du changement de la personne. Six stades sont décrits : précontemplation où le sujet n'est pas prêt à changer, contemplation où il envisage de manière ambivalente le changement, préparation qui est le stade où le sujet est prêt pour le changement, action qui est le stade de l'apprentissage d'un nouveau comportement, maintenance et rechute. Ces niveaux de motivation peuvent être identifiés dans le cadre de polyconsommation : une étude menée sur 384 patients admis dans un centre de soins montre que le pourcentage de patients classés au stade de précontemplation (47%) est supérieur dans le groupe des patients consultant pour un problème de polyconsommation à celui retrouvé dans le groupe des patients alcoolodépendants (39%) (Edens et Willoughby, 1999).

L'évaluation effectuée par l'addictologue est longue, car elle doit explorer de nombreux domaines, mais cette évaluation globale des conduites de consommations est un pré requis indispensable pour choisir les modalités de la prise en charge. L'évaluation initiale a une double finalité : identifier les objectifs et la motivation pour la prise en charge et permettre une comparaison à une évaluation ultérieure, sur la base des mêmes critères.

2. Aspects neurobiologiques

2.1. Premières théories

Les premières théories postulaient qu'un individu consommait initialement une substance en raison de la récompense et du plaisir lié à la prise. C'est la théorie du conditionnement opérant.

C'est l'apprentissage d'un comportement en fonction de ses conséquences.

Les conséquences tendent à renforcer ce comportement, en fréquence et en intensité ; c'est ce que montre l'expérience de Skinner (Skinner, 1984; Skinner, 1988). Dans une boîte, un rat va appuyer sur un levier (la première fois par hasard), ce qui entraîne un apport de nourriture. Son comportement va alors être d'augmenter le nombre de pressions sur le levier, avec pour conséquence d'avoir plus de nourriture. L'apport de nourriture est un

renforcement. Le renforcement se traduit par une augmentation de l'émission du même comportement, en fréquence ou en intensité. Un renforcement va être positif lorsqu'il amène à consommer le produit pour en obtenir les effets positifs (plaisir, euphorie...), un renforcement va être négatif lorsqu'il amène à consommer le produit pour éviter des effets négatifs ou une souffrance (douleur morale, anxiété, signes de sevrage...).

La répétition des prises à la recherche de cette récompense (renforcement positif), entraînerait la dépendance (Wise, 1980). Comme l'administration répétée de nombreuses substances entraîne une tolérance par des mécanismes complexes de « down regulation » ou de désensibilisation des récepteurs (Christie, 2008), l'augmentation des doses prises la compense.

Certaines substances, comme les psychostimulants, produisent aussi une tolérance inverse ou sensibilisation comportementale. Le mécanisme invoqué dans ce cas impliquerait les synapses glutaminergiques au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (Jones, Kornblum et al., 2000; Thomas, Kalivas et al., 2008).

Mais même si ces théories de renforcement positif et négatif permettent de comprendre certains aspects de l'initiation et de la prise répétée et compulsive de substances, elles ne suffisent pas à expliquer de nombreux autres aspects de la dépendance comme les rechutes après une longue période d'abstinence.

2.2. Théorie commune de l'action des drogues

Les altérations neurobiologiques qui sous-tendent les comportements addictifs impliquent le circuit du plaisir et de la gestion des émotions. Elles se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique, encore appelé « système de récompense et de punition » ou « de plaisir et de souffrance », car il gère nos désirs, nos plaisirs et nos émotions.

Le système de récompense, réseau neuronal qui relaie toutes les informations et permet au sujet de reconnaître par l'intermédiaire des perceptions extérieures l'existence de satisfactions potentielles, est modulé par le système dopaminergique. L'activation du système dopaminergique stimule aussitôt le circuit de récompense provoquant une sensation de satisfaction.

Nous devons la découverte de ce circuit à Olds et Milner en 1954 (Olds et Milner, 1954). Lors de leur expérience, ces auteurs ont pratiqué l'implantation d'une électrode dans le cerveau d'un rongeur. Selon la zone d'implantation, ils ont découvert que le rongeur s'auto-

administrait de faibles décharges de courant électrique, sans que ce comportement soit lié à la présence d'un besoin physiologique apparent. Parfois, l'animal préférait se stimuler, et négligeait de manger, boire et même dormir, jusqu'à en mourir.

Cette expérience a permis d'émettre l'hypothèse d'un système de récompense cérébral.

L'inventaire des zones stimulées exerçant ce type de réponse a montré qu'elles appartenaient au système dopaminergique méso-cortico-limbique. Les deux régions les plus réactives étaient l'hypothalamus et l'Aire Tegmentale Ventrale.

Di Chiara et Imperato en 1988 ont montré que l'administration de substances psychoactives (opiacés, alcool, nicotine, amphétamines et cocaïne) augmentait la libération de dopamine dans le noyau accumbens chez l'animal (Di Chiara et Imperato, 1988). La sécrétion de dopamine atteint un pic de concentration extrêmement important et durable par rapport aux concentrations observées lors du fonctionnement naturel de ce système. Ainsi, l'administration d'une drogue entraîne donc un effet hédonique qui explique le caractère répétitif de la consommation.

Shultz a montré que la dopamine n'est pas le substrat de la récompense, mais celui de l'attente de récompense (Schultz, Apicella et al., 1993; Schultz, Tremblay et al., 2000). Dans la 1ère partie de son expérience, un singe reçoit, pour récompense à une tâche, du jus de pomme. On observe alors une activation des neurones dopaminergiques. Dans la 2ème partie, le singe apprend qu'une lumière précède la récompense. Les neurones sont activés lorsque la lumière apparaît, leur activité revenant au niveau basal à l'arrivée de la récompense. Dans la 3ème partie, la lumière s'allume, mais n'est pas suivie de la récompense. Les neurones sont activés lorsque la lumière apparaît, puis leur activité diminue, jusqu'à être inférieure à l'activité basale, au moment où la récompense aurait du arriver.

Ainsi, dans une situation « naturelle », l'activité des neurones libérant de la dopamine dépasse le niveau de base lorsque le signal précurseur apparaît, pour retourner au niveau basal au moment de la récompense. Si cette dernière ne vient pas, l'activité neuronale descend au-dessous du niveau de base et la diminution momentanée de dopamine est associée au sentiment de mal-être. L'hypothalamus interviendrait dans cette régulation. La fluctuation de l'activité des neurones dopaminergiques dure une à deux secondes. Les satisfactions naturelles sont assujetties à cette cinétique et ne la modifient pas.

C'est en agissant sur les voies neuronales de ce système de récompense dopaminergique, directement ou indirectement (par l'intermédiaire d'interneurones GABAergiques, opioïdiques, par les récepteurs cannabinoïdes ou par l'intermédiaire d'une

hyperréactivité de l'axe cortico-hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien) que les différentes drogues rendent les sujets dépendants.

La littérature souligne la notion de « seuil dopaminergique » : celui-ci augmente dans l'attente de la récompense, il augmente encore lors de la récompense, et la concentration cérébrale de dopamine ne retourne à son état basal qu'à l'obtention de la récompense. Son absence, malgré le signal annoncé, fait que l'activité dopaminergique reste en dessous de ce seuil, ce qui entraîne une sensation de mal être (Reynaud, 2006).

2.3. Théories plus récentes

2.3.1. Dysrégulation du système de récompense : allostasie

Koob suggère que l'addiction représenterait une adaptation pathologique des systèmes hédoniques (Koob and Le Moal, 2001; Koob, 2003). Il s'agirait d'un mécanisme d'allostasie : un nouvel état d'équilibre du système de récompense impliquant la dysrégulation des circuits de récompense mais aussi l'activation des systèmes centraux et hormonaux du stress ainsi que des systèmes noradrénergiques mobilisés lors du stress. L'allostasie correspond ici au processus qui permet d'obtenir une stabilité grâce à une modification chronique des systèmes par rapport à leur mode de fonctionnement habituel (homéostasie). Ces changements aboutissent à une modification des seuils du système de récompense comme illustrée sur la Figure 2.

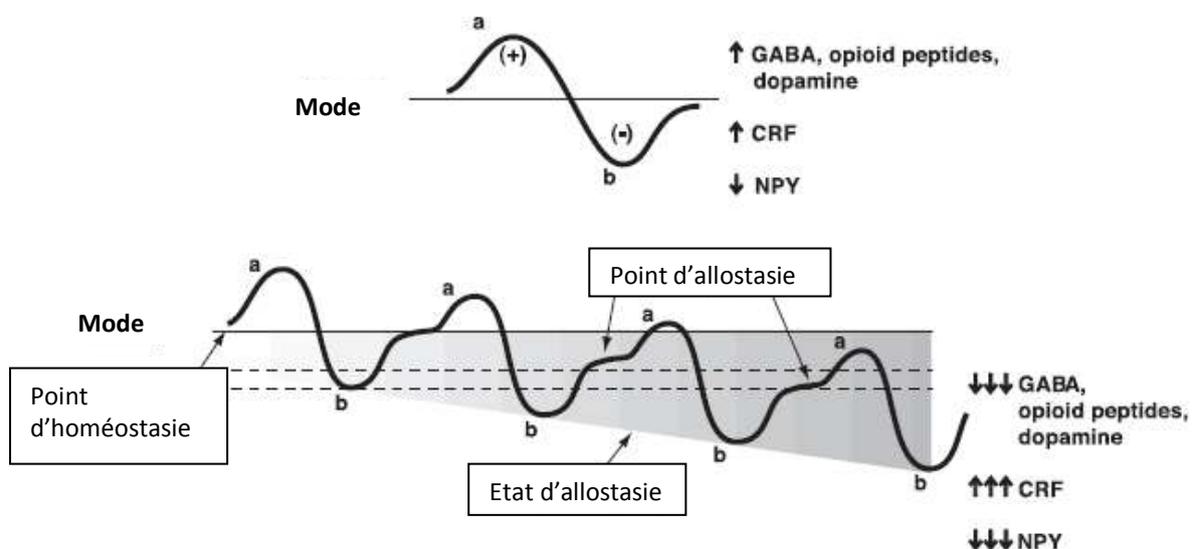


Figure 2 : Théorie des processus opposants d'après Solomon (Solomon, 1980)

Les 2 schémas de la figure 2 présentent la réponse affective à la prise de drogue. Selon cette théorie, le plaisir ne peut être séparé de son contraire, l'aversion ou la douleur.

Le schéma du haut représente une prise initiale de drogue sans antécédent de consommation. Le processus **a** correspond à un état hédonique positif et le processus **b** à un état hédonique négatif. Le stimulus affectif correspond à la somme du processus a et b. Un individu qui expérimente des états hédoniques positifs liés à la consommation de substance retiendra le processus a si le délai entre les prises est suffisant. En d'autres termes, les mécanismes opposants qui contre balancent les effets de a n'aboutiront pas à un état d'allostasie.

Le schéma du bas illustre l'état d'un individu consommant de façon chronique et répétée une substance. Pour compenser cette surstimulation répétée, des systèmes de compensation sont activés, c'est ce que l'on appelle les mécanismes opposants. On observe une évolution de l'état homéostatique du système de récompense vers un nouvel état d'équilibre (allostasie). La dysrégulation augmente avec les prises, créant un état de compulsion.

Cette dysrégulation fait intervenir différents systèmes (Koob et Le Moal, 2001; Hubert, Jones et al., 2008) : la dopamine et les glucocorticoïdes participent largement à la sensibilisation psychomotrice, puis secondairement le système du stress est impliqué dans les processus opposants. La combinaison du recrutement des systèmes du stress et du système de récompense modifié explique l'état négatif d'allostasie.

Cet état d'allostasie se met en place au cours de l'évolution de l'état du sujet, du stade « non dépendant » au stade « dépendant » et persiste lors d'une abstinence prolongée comme ceci est représenté sur la figure 3.

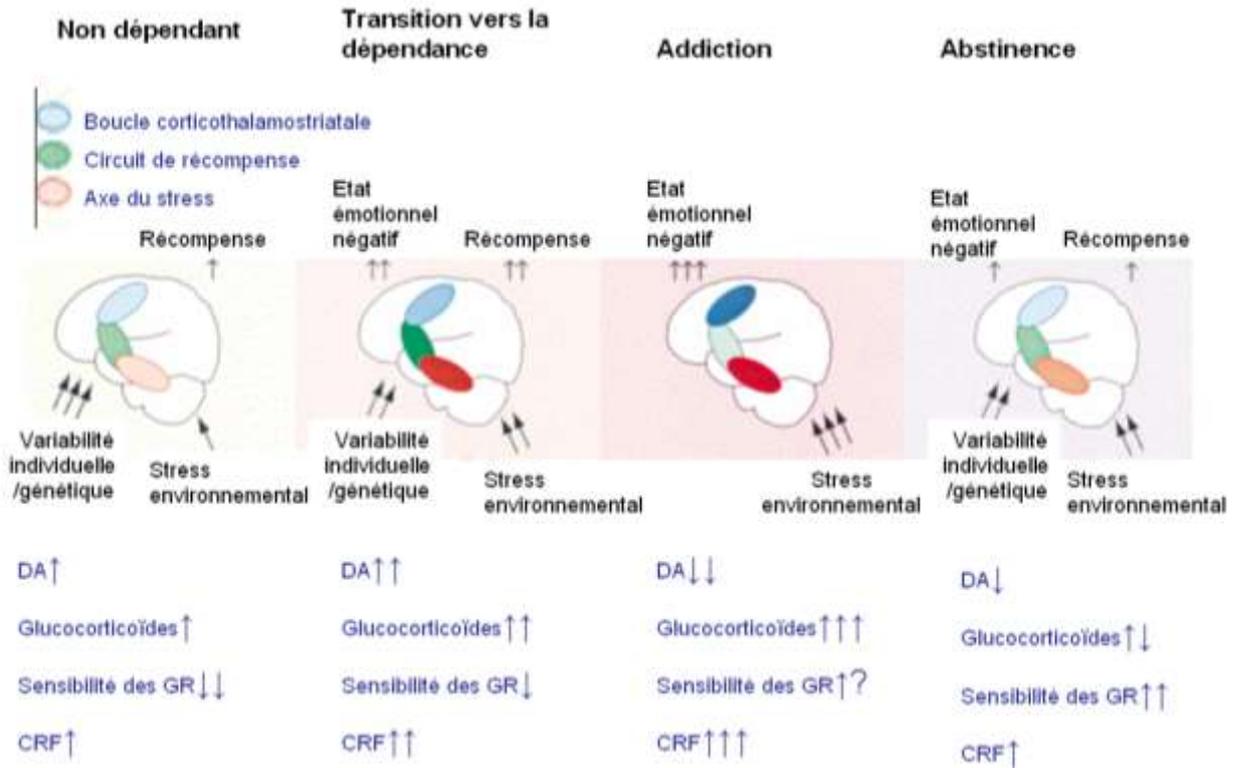


Figure 3 : Relation entre les transitions de la dépendance et le développement de l’allostase d’après Koob et Le Moal, 2001

Trois circuits cérébraux sont représentés : le système de récompense (vert), l’axe du stress (rouge) et la boucle cortico thalamo striatale (CTS) (bleu). Au stade « non dépendant », le stress environnemental est minimal, le circuit de récompense normal, et l’axe du stress et la boucle CTS ne sont pas engagés. Durant la transition vers la dépendance, les trois circuits sont engagés, et à l’état d’addiction, le circuit de récompense est dans un état de sous activation alors que l’axe du stress et la boucle CTS sont très activés. L’état de sevrage prolongé est caractérisé par une sous activation du système de récompense et une suractivation de l’axe du stress.

2.3.2. Stimuli associés à la drogue

Di Chiara émet l’hypothèse que la stimulation importante et répétée de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens exercée par les drogues renforce de manière tout à fait anormale l’association entre les stimuli liés à la drogue et la drogue elle-même. Il en

résulterait l'attribution d'une valeur motivationnelle excessive à des stimuli discrets parce qu'ils ont une valeur prédictive de la drogue (Di Chiara, 1999).

L'addiction serait alors l'expression de ce comportement acquis grâce au processus associatif.

L'activation dopaminergique exercée par les drogues est « anormale » en intensité et en durée ; le cerveau mémorise très fortement toutes les circonstances associées à cette activation artificielle et c'est ainsi que les stimuli associés à la drogue vont être perçus par le cerveau comme annonceurs de récompense.

Un essai a été conduit sur des utilisateurs de cocaïne et des témoins (Garavan, Pankiewicz et al., 2000) qui visionnaient des films montrant des fumeurs de crack ou des films pornographiques. Les données obtenues en étudiant les zones du cerveau stimulées dans les deux groupes suggèrent que le circuit neuroanatomique serait le même ; les utilisateurs de cocaïne sont capables par l'apprentissage des signaux associés à la drogue d'obtenir une stimulation comparable à celle des non consommateurs devant le film sexuel.

C'est la théorie du conditionnement classique de Pavlov dans laquelle le stimulus conditionnel associé à la récompense induit une réponse.

Par cette mémorisation, les stimuli associés à la drogue sont capables de déclencher, chez un utilisateur ou un sujet sevré, des réponses positives ou de manque euphoriques ou dysphoriques. Dans les deux cas, le sujet va éprouver un intense désir de s'administrer la drogue. Cette mémoire semble persister des années après le sevrage.

2.3.3. Contribution du conditionnement à la tolérance et au désir compulsif

Puisque l'environnement est fortement associé à la récompense, celle-ci est anticipée dès que le sujet dépendant est en présence d'un stimulus associé à la drogue. Il se sent alors mieux avant d'avoir consommé. Cependant l'environnement agit aussi comme signal pour amorcer les mécanismes adaptatifs qui s'opposeront aux effets de la drogue dès qu'elle arrivera dans le cerveau. Cela confère au cerveau un avantage sur la drogue et signifie que les effets de la drogue seront diminués de façon spécifique dans l'environnement où elle est habituellement consommée. Si à ce moment le cerveau ne reçoit pas la drogue, l'environnement a induit le mécanisme adaptatif d'opposition à la drogue, et celle-ci n'est pas là pour établir un équilibre ; il en résulte un déséquilibre fonctionnel de sens opposé aux effets aigus de la drogue et une sensation très similaire au « désir compulsif » pour la

drogue. Ces mécanismes peuvent en partie expliquer les rechutes à long terme (Self and Nestler, 1998). La deuxième conséquence est que la prise de drogue selon des modalités et/ou dans un environnement inhabituel peut produire un effet plus fort (overdose) car la tolérance est réduite.

2.3.4. Stimuli aberrants enracinés

Volkov a proposé un schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict (Volkow, Fowler et al., 2003; Volkow, Wang et al., 2003). En situation normale, quatre circuits interagissent : le circuit de la récompense, le circuit de la motivation et du sens, les voies de la mémoire et le contrôle cortical intellectuel. L'équilibre entre ces quatre circuits aboutit aux actions adaptées à notre situation émotionnelle ou de besoin. En cas d'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit et à l'envahissement des circuits de mémoire avec déconnexion au moins partielle du circuit de contrôle inhibiteur exercé au niveau du cortex préfrontal par les associations corticales. Le cerveau hypersensibilisé à la drogue et aux stimuli qui lui sont associés accorde alors beaucoup moins d'importance aux autres intérêts, objectifs et motivations devenus secondaires par rapport au besoin obsédant de la drogue. C'est ce qui est représenté sur la figure 4

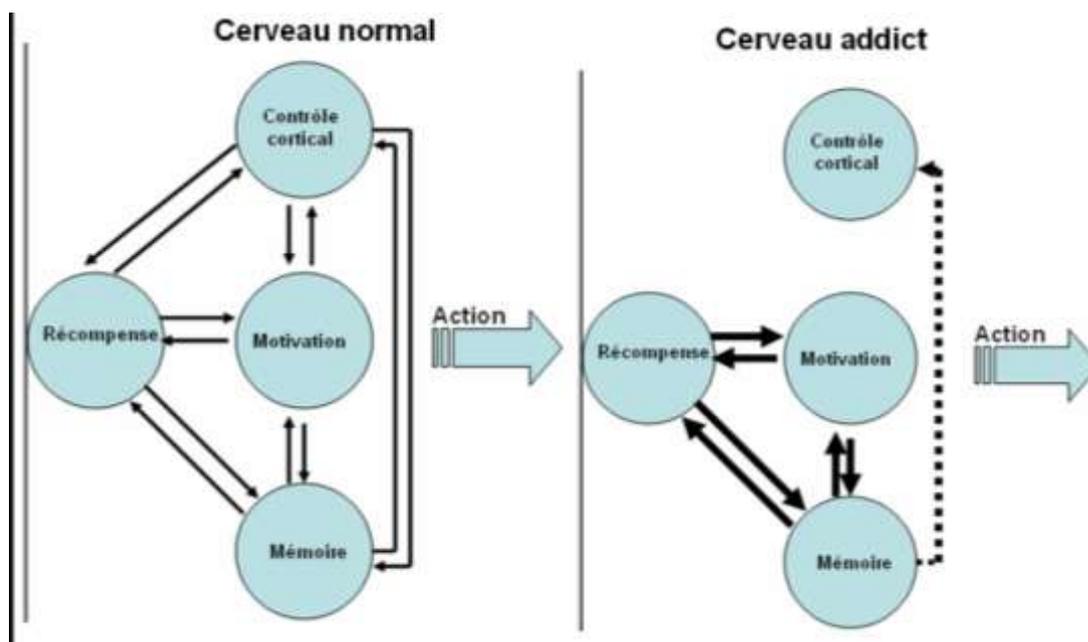


Figure 4 : Fonctionnement du cerveau addict (d'après Volkow et al, 2003)

2.3.5. Rechutes

Une question très importante en matière de toxicomanie concerne les rechutes à long terme, des mois voire des années après un sevrage, et ce quelle que soit la motivation du sujet (van den Brink et van Ree, 2003).

Au cours de la phase de consommation chronique et importante de substances, différentes perturbations des systèmes neurobiologiques centraux se produisent qui persistent pendant la phase de sevrage : des altérations des circuits spécifiques à une substance donnée (altération de la transmission GABAergique durant le sevrage alcoolique (Feltenstein et See, 2008), sensibilisation du système anti-opioïde (Feltenstein et See, 2008) lors de la consommation d'opiacés) et des altérations communes à toutes les substances (dysrégulation du système de stress cérébral : les substances addictives activent la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien aux stimuli stressants (Vengeliene, Bilbao et al., 2008). Une sensibilisation de l'axe ou des concentrations élevées de cortisol sont des facteurs de vulnérabilité. Inversement, le blocage de la sécrétion hormonale ou l'administration d'un antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes réduisent la réactivité aux drogues. La corticolibérine (CRF) qui est libérée lors d'un sevrage aigu exerce des propriétés motivationnelles. Des projections noradrénergiques activent les systèmes CRF impliqués et contribuent au besoin de consommation conduisant à la dépendance. La dérégulation de ces systèmes persiste pendant des abstinences prolongées et ils sont réactivés lors de l'introduction d'un événement stressant).

Plusieurs facteurs favorisant la rechute ont été décrits (Self et Nestler 1998):

- L'exposition à un stimulus associé à la drogue
- le stress (Goeders, 2003)
- la drogue elle-même : une administration, chez l'animal sevré, de la même drogue que celle ayant entraîné un comportement d'auto-administration redéclenche immédiatement le comportement de recherche de drogue. Il existe des rechutes croisées entre les opiacés et les psychostimulants.

Le développement de thérapie « anti craving » constitue un progrès majeur dans la prise en charge des pharmacodépendances (Nutt et Lingford-Hughes, 2008; Rothman, Baumann et al., 2008)

2.4. Limites de ces théories

Le lien entre la libération de dopamine et le plaisir semble bien établi. L'expérience de Schultz montre que le singe a une libération de dopamine lorsqu'il reçoit du jus de pomme, et même lorsqu'il perçoit le signal annonciateur de sa récompense ; s'il ne reçoit pas sa récompense, il est frustré. Or le jus de pomme n'est pas une substance psychoactive, et le singe n'est pas dépendant. Le lien entre le plaisir et la dépendance n'a jamais été établi.

Les antagonistes dopaminergiques, ou des lésions spécifiques des neurones dopaminergiques dans le noyau accumbens bloquent l'auto-administration d'amphétamines, mais pas celle d'alcool ou d'opiacés. Ceci suggère la participation d'un mécanisme indépendant du système dopaminergique (Boutrel, 2008; Feltenstein et See, 2008).

De plus l'administration intra crânienne ou systémique d'antagonistes opiacés diminue l'auto-administration d'héroïne ou d'éthanol. Le système opioïde semble jouer un rôle primordial dans les mécanismes de la dépendance à de nombreuses substances (Gerrits, Lesscher et al., 2003; Maldonado et Valverde, 2003; Mason, 2003; Johnson, 2008).

Le système endocannabinoïde exercerait aussi un rôle dans la récompense aux opiacés et à l'alcool, puisque l'administration d'antagoniste CB1 ou une délétion génétique diminue la prise d'opiacés ou d'alcool. Les antagonistes CB1 diminuent les effets de récompense de nombreuses substances dont les opioïdes, la méthamphétamine, la cocaïne et l'alcool (Solinas, Goldberg et al., 2008).

L'utilité du rimonabant dans le traitement de la dépendance nicotinique a été évaluée dans de nombreux essais cliniques. Il semble que le rimonabant soit un traitement efficace pour le sevrage tabagique, qui de plus diminuerait le taux de rechute (Buchhalter et al, 2008 ; Le Foll et al, 2008 ; Merritt et al, 2008).

Certaines protéines semblent aussi jouer un rôle important dans la modulation du système dopaminergique (Hooks, Martemyanov et al., 2008) et dans la sensibilité aux drogues (Szumlinski, Ary et al., 2008).

L'utilisation des techniques de neuro-imagerie semble prometteuse (Daglish et Nutt, 2003). Cependant, de nombreux points dans la neurobiologie des addictions restent obscurs.

2.5. Nouvelles théories

2.5.1. Le processus addictif de Goodman

Goodman (Goodman, 2008) définit le processus addictif qui désigne le processus biopsychologique sous-jacent commun à l'ensemble des troubles addictifs. Le processus addictif peut être perçu comme l'interaction entre trois systèmes fonctionnels altérés :

- système motivation/récompense qui induit chez le sujet un état d'insatisfaction, d'irritabilité et d'anhédonie. Dans le contexte de ce fonctionnement aberrant, les comportements associés à l'activation du système de récompense sont assujettis à des renforcements positifs et/ou négatifs.
- système de régulation de l'affect qui rend le sujet vulnérable aux affects douloureux et émotionnellement instable. Dans le contexte de cette dysrégulation, les comportements associés à l'évitement sont renforcés.
- système d'inhibition comportementale : le comportement du sujet répond au besoin urgent à court terme déclenché par le renforcement positif ou négatif sans qu'il ne soit capable d'envisager les conséquences à long terme.

Quand les deux premiers systèmes sont altérés, le fonctionnement du troisième met en jeu des comportements qui sont associés à la fois à une récompense, et à l'évitement de situation douloureuse avec une impossibilité de résister, quelles que soient les conséquences négatives.

Selon Goodman, aucun facteur n'est, ni nécessaire, ni suffisant, et le processus addictif résulterait de la combinaison d'une multitude de facteurs. Le processus addictif est individuel, il dépend de caractéristiques génétiques et environnementales. De nombreuses altérations neurobiologiques sont identifiées en lien avec les trois systèmes fonctionnels décrits.

2.5.2. Neurobiologie : état actuel des connaissances

Nous allons passer en revue les principaux substrats neurochimiques impliqués dans le processus addictif (Feltenstein et See, 2008; Goodman, 2008).

Dopamine

Nous l'avons vu précédemment, l'administration de drogues est associée à une augmentation de la concentration intrasynaptique de dopamine dans le noyau accumbens. Cinq récepteurs dopaminergiques sont identifiés : les récepteurs D1 et D5 post synaptiques (stimulant l'adényl cyclase et la production d'AMP cyclique) et les D2, D3 et D4 présynaptiques (inhibant la production d'AMPc).

Les récepteurs D1 sont impliqués dans la récompense à de nombreuses substances et leur activation déclenche des modifications intracellulaires des facteurs de transcription : activation des protéines de la famille Fos, induction d'une protéine G spécifique et du BDNF (brain-derived neurotrophic factor).

Haney et al (Haney, Ward et al., 2001) montrent que l'administration à l'homme d'ecopipam, antagoniste D1 sélectif, potentialise l'auto-administration et les effets subjectifs de la cocaïne, ce qui suggère une hypersensibilisation des récepteurs D1 du noyau accumbens qui augmente les effets de renforcement de la drogue de manière comparable aux substances qui entraînent une augmentation de la concentration de dopamine intrasynaptique.

En ce qui concerne les récepteurs D2, une densité réduite de ces récepteurs prédispose les sujets à la recherche de substances psychoactives afin de compenser la diminution de l'activation du système de récompense.

L'implication des récepteurs D3 dans le processus addictif, serait opposée à celle des récepteurs D1 : le processus addictif serait favorisé par une hyposensibilité des récepteurs D3.

Le lien entre la dopamine et le stress a été étudié (Oswald, Wong et al., 2005; Tremblay, Naranjo et al., 2005): des animaux exposés à un modèle de stress montrent une diminution des récepteurs D2 et D3 réversible avec un traitement antidépresseur. Chez l'homme, des études montrent que les troubles dépressifs majeurs sont associés à un dysfonctionnement du système dopaminergique. Le taux élevé de cortisol dans les dépressions sévères pourrait altérer le système de récompense et la réponse hédonique. Le système dopaminergique mésolimbique serait sensibilisé, ce qui prédisposerait le sujet au développement de troubles addictifs.

Au niveau comportemental, une diminution de l'activité dopaminergique dans le cortex préfrontal est associée à un comportement d'auto-administration plus marqué.

Dalley montre que des rats à haut niveau d'impulsivité ont un taux de récepteur D2 et D3 diminué dans le striatum ventral et non dans le striatum dorsolatéral (Dalley, Fryer et al.,

2007). Or le niveau d'impulsivité est un facteur de vulnérabilité connu dans les processus addictif.

La recherche sur l'implication des récepteurs D4 et D5 dans le comportement lié à l'addiction rejoint les considérations génétiques : un polymorphisme du gène codant pour le récepteur D4 a été associé avec une personnalité impulsive (Lobo et Kennedy, 2006). Des polymorphismes sur le gène codant pour les récepteurs D5 ont été associés d'une part à un comportement de recherche de nouveauté et d'autre part à une hyperactivité (Kirley, Hawi et al., 2002; Vanyukov, Tarter et al., 2003).

Sérotonine

La sérotonine ne participe pas directement au système de motivation-récompense, mais elle exerce une influence par ses effets sur le système dopaminergique (Goodman, 2008). Un antagoniste 5-HT₃, l'ondansétron, peut empêcher la libération de dopamine après stimulation dans le noyau accumbens chez le rat.

Des sujets dépendant décrivent une expérience, après administration d'un agoniste à forte affinité 5-HT_{2c}, comparable à celle ressentie lors de leur consommation de drogue.

Le récepteur 5-HT_{1b} est le sous-type de récepteur sérotoninergique qui exerce le plus d'influence sur le système de motivation-récompense. Il est présent au niveau terminal des axones de nombreux types de neurones, dont les neurones GABAergiques. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale, l'activation des récepteurs 5-HT_{1b} inhibe la libération de GABA. Comme le GABA libéré inhibe les neurones dopaminergiques, il en résulte une desinhibition des neurones dopaminergiques mésolimbiques qui potentialise le système de récompense. Une up-regulation des récepteurs 5-HT_{1b} constitue un facteur de vulnérabilité pour le développement de troubles addictifs (Goodman, 2008).

Une augmentation du nombre de récepteurs 5-HT_{1a} est associée à une perturbation du contrôle des impulsions (Goodman, 2008).

Noradrénaline

Les antagonistes noradrénergiques bloquent la rechute induite par le stress. L'augmentation de la libération de noradrénaline au niveau central, induite par le stress, augmente l'anxiété et, par un mécanisme de renforcement négatif, augmente la recherche de récompense.

L'absence de récepteurs α 1B entraîne une diminution des réponses locomotrices et des effets de récompense induite par l'amphétamine, la cocaïne ou la morphine. Chez les souris KO α 1B, les taux de base de dopamine sont diminués, ce qui suggère que la stimulation des récepteurs α 1B exerce un effet tonique excitateur sur la libération sous corticale de l'amine.

Chez ces souris mutées, l'amphétamine n'entraîne plus la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Tassin propose que l'amphétamine exerce, au moins partiellement, ses effets sur la libération sous-corticale de DA par l'intermédiaire de la stimulation des récepteurs α_{1B} -adrénergiques (Tassin, 2008). Cette stimulation peut provenir d'une augmentation de la libération de NA par l'amphétamine dans le cortex préfrontal, structure cérébrale qui contient une importante densité de récepteurs α_{1B} -adrénergiques et pourrait être responsable de la régulation de la libération de DA dans le nucleus accumbens.

Noradrénaline et sérotonine

L'équipe du Collège de France a été la première à démontrer que l'activation locomotrice et la sensibilisation comportementale sont entièrement dépendantes de la stimulation de deux types de récepteurs non dopaminergiques : les récepteurs α_{1B} -adrénergiques et le récepteur 5-HT_{2a} (Auclair, Drouin et al., 2004). Ils ont ensuite démontré que des traitements répétés par amphétamine augmentent la réactivité des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques et que cette hyperréactivité peut être bloquée par une prémédication par un antagoniste α_{1B} -adrénergique ou un antagoniste 5-HT_{2a} (Salomon, Lanteri et al., 2006).

D'autres équipes ont montré l'importance de ces monoamines dans les phénomènes d'addiction (Howell et Kimmel, 2008; Weiss, West et al., 2008).

Endorphines et récepteurs aux opioïdes

L'administration d'opiacés stimule directement les récepteurs opioïdes au niveau du système nerveux central. L'administration de n'importe quelle autre drogue est associée à une libération d'opioïdes endogènes. Le système opioïde semble jouer un rôle fondamental dans le mécanisme de la dépendance (Goodman, 2008).

GABA

Le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central. L'administration d'antagonistes GABA_A réduit l'auto-administration d'alcool et de cocaïne. Goodman dans sa revue de la littérature conclut qu'un déficit ou une hyposensibilité des récepteurs GABA_A au niveau de l'aire tegmentale ventrale, ou une hypersensibilité de ces récepteurs au niveau du raphé pourraient contribuer au processus addictif.

Endocannabinoïdes et récepteurs cannabinoïdes

Les souris knock out en récepteurs CB1 n'expriment pas de libération de dopamine en réponse à l'administration de morphine ou d'alcool et le rimonabant, antagoniste CB1, diminue la réponse dopaminergique à l'administration de nicotine, d'alcool et de cocaïne. Des particularités génétiques dans les récepteurs CB1 ont été identifiées comme étant des facteurs de vulnérabilité pour le développement de troubles addictifs (Goodman, 2008).

Glutamate

Les neurones dopaminergiques mesencéphaliques dépendent des afférences excitatrices activées par les récepteurs glutamatergiques. De nombreuses publications récentes soulignent l'importance du glutamate dans la neurobiologie des addictions (Gass et Olive, 2008; Goodman, 2008).

Glucocorticoïdes

La corrélation entre l'auto-administration de substances et la concentration de glucocorticoïdes (ou le niveau de stress) a été de nombreuses fois soulignée. De plus, il existe des liens étroits entre le corticotropin releasing factor (CRF) et le système adrénergique.

Des protéines comme la protéine CREB (Cyclic AMP response element binding), la « dopamine and cAMP regulated phosphoprotéine » (DARPP-32), la leptine protéine hormone, des neuropeptides (neuropeptide Y : NPY ; galanine, orexine), des facteurs de transcription de la famille des Fos, des neurokinines (substance P), le brain derived neurotrophic factor (BDNF) semblent impliqués dans le processus addictif (Goodman 2008).

2.5.3. Couplage des neurones monoaminergiques

Ce nouveau concept explicatif de la pharmacodépendance (Tassin 2008) suggère que les neurones monoaminergiques ne réagissent pas aux stimuli extérieurs de façon indépendante. Une activation des neurones NA est couplée à une augmentation de l'activité des neurones DA sous-corticaux alors que les neurones NA et 5-HT sont couplés de telle façon qu'ils s'activent ou se limitent mutuellement en fonction des stimuli externes. Les cellules NA augmentent la vigilance et la focalisation de l'attention de façon à optimiser le traitement des stimuli externes, alors que les cellules 5-HT protègent le système nerveux central de stimuli trop intenses. Dans l'ensemble, les deux systèmes apparaissent comme

complémentaires et l'existence possible d'un lien fort entre eux paraît particulièrement intéressante. A la suite de prises répétées de drogues d'abus, les neurones NA et 5-HT se découplent. Ce découplage, qui est observé chez les animaux sensibilisés et qui existe vraisemblablement chez les toxicomanes, entraîne une autonomisation des neurones NA et 5-HT qui réagissent alors de façon indépendante aux stimuli externes. Reprendre de la drogue permettrait un recouplage artificiel de ces neurones, créant ainsi un soulagement temporaire susceptible d'expliquer la rechute.

3. Organisation réglementaire de l'évaluation de la pharmacodépendance dans le développement du médicament

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance est fondamentale en terme de santé publique, dans la mesure où elle permet aux autorités de santé d'adapter la réglementation afin de limiter le risque (Schuster and Henningfield 2003).

L'idéal est que cette évaluation puisse intervenir tôt dans le développement d'un médicament : la demande d'AMM du laboratoire pourra être différente, peut être plus restrictive en termes de population cible si un potentiel d'abus est suspecté. De plus, les autorités de santé pourront imposer une surveillance particulière et des conditions de prescription et de délivrance limitées afin de diminuer le risque de détournement d'usage lors de la commercialisation (Spillane et McAllister, 2003). Le résultat de cette évaluation précoce influence aussi la recherche pour le développement de nouveaux médicaments : si un potentiel d'abus est suspecté, l'accès au médicament sera plus limité (durée de traitement restreinte, prescription limitée aux spécialistes, délivrance assujettie à la réalisation de certains examens...) et ceci peut inciter les industriels à développer de nouveaux médicaments, ou de nouvelles formes pharmaceutiques, dotés d'un potentiel d'abus moindre et en conséquence plus accessibles et plus largement utilisables.

Les décisions précoces dans le développement des médicaments reposent sur les tests réalisés chez l'animal : certains modèles animaux validés et robustes permettent d'orienter et de décider des évaluations cliniques nécessaires lors du développement du médicament. Les essais cliniques dans le champ de la pharmacodépendance doivent être interprétés avec prudence car des facteurs sociaux et environnementaux sont susceptibles de modifier le potentiel d'abus dans la vraie vie. C'est pourquoi la surveillance post commercialisation est primordiale dans le domaine de la pharmacodépendance. Un des challenges de cette

surveillance est de détecter très rapidement le détournement d'usage et l'abus. En effet, s'il est reconnu que la surveillance permet cette détection précoce, il sera possible d'autoriser la mise sur le marché de certains médicaments avec moins de restriction. Le développement d'outils permettant l'identification du mésusage médicamenteux représente donc un enjeu de santé publique.

3.1. Evaluation préclinique

Les paragraphes 3.1.1 et 3.1.2 décrivent des évaluations qui ne sont pas spécifiques de la dépendance, mais qui néanmoins peuvent être utiles lors de son évaluation.

3.1.1. Etudes *in vitro*

Des études de fixation *in vitro* permettent de déterminer précisément les sites d'actions et les affinités des substances pour différents récepteurs (Mansbach, Feltner et al., 2003).

Il est aussi possible d'évaluer les effets de traitements chroniques sur l'évolution quantitative et qualitative des ARNm codant pour différentes sous-unités de récepteurs. Ceci a été réalisé par exemple pour le récepteur GABA-A sur des cultures de neurones de rat (Follesa, Mancuso et al., 2002).

Des études fonctionnelles au niveau cellulaire avec mesure de la libération de neurotransmetteur ou de second messager peuvent être menées.

3.1.2. Etudes *in vivo* : modification des récepteurs

Il est possible d'utiliser des lignées d'animaux génétiquement modifiés afin d'évaluer leur activité locomotrice et leur sensibilité aux effets de différentes substances (Sur, Wafford et al., 2001; Kralic, Korpi et al., 2002; Kralic, O'Buckley et al., 2002).

A titre d'exemple, ce type d'étude a été réalisé à l'aide de souris génétiquement délétées en sous unité $\alpha 1$ du récepteur GABA-A pour le diazépam et le zoplidem : cette étude met en évidence la plasticité du récepteur GABA, qui présente des adaptations compensatrices dans l'expression des sous unités, et souligne les relations étroites entre l'expression des sous unités, la fonction du récepteur et les réponses comportementales (Kralic, Korpi et al., 2002).

3.1.3. Etudes *in vivo* : tests pré-cliniques

Les tests chez l'animal constituent une étape importante dans la prédiction du potentiel d'abus ou de dépendance des substances. Ils présentent l'intérêt d'être réalisés très tôt dans le développement du médicament et permettent d'orienter les études cliniques à mener.

Plusieurs modèles pertinents pour évaluer la dépendance et le risque de sevrage ont été développés (Balster, 1991; Bourin, Hascoët et al., 2000; Ator et Griffiths, 2003; Feltenstein et See, 2008).

Différentes espèces peuvent être utilisées : rat, chien, primates. Il est important d'utiliser plusieurs espèces car les résultats des études peuvent être différents en fonction des espèces. A titre d'exemple, Griffiths et al (Griffiths, Sannerud et al., 1992; Weerts et Griffiths, 1998) ont réalisé plusieurs expérimentations chez le babouin (1991, 1998). Leurs conclusions sont les suivantes : le comportement d'auto-administration est plus important avec le zolpidem qu'avec le placebo ou le triazolam, ce qui suggère un renforcement du comportement. A l'arrêt du zolpidem, les babouins présentent des signes évocateurs de sevrage ce qui va à l'encontre des résultats observés chez les rongeurs. Les études précliniques du zolpidem chez les rongeurs n'ont jamais prouvé de tolérance ou de dépendance physique se manifestant par un syndrome de sevrage, contrairement aux benzodiazépines lors de l'administration chronique et de l'arrêt du médicament (Perrault, Morel et al., 1992; Elliot et White, 2000).

Auto-administration

L'objectif des études d'auto-administration est de mettre en évidence la capacité de la substance à induire un renforcement, ce qui peut être réalisé en déterminant dans quelle mesure la délivrance de la drogue maintient un comportement de prise significativement plus élevé que celui du témoin. Ces études permettent d'évaluer les effets de renforcement des substances, par l'étude du comportement extra thérapeutique de recherche et de prise de produit (Balster et Bigelow, 2003).

Généralement les procédures d'auto-administration utilisent des modèles de conditionnement opérant. Les animaux sont placés dans des cages et disposent de leviers sur lesquels ils doivent appuyer pour recevoir la nourriture, les produits étudiés ou les comparateurs. Les animaux vont rapidement s'auto-administrer de manière plus fréquente les drogues. Ce modèle a été utilisé pour les opiacés (Blakesley, Dinneen et al., 1972), pour les cannabinoïdes (Justinova, Tanda et al., 2003), pour l'alcool (Anderson et Thompson, 1974), pour la nicotine (Ator et Griffiths, 1983), pour les amphétamines (Balster, Kilbey et al., 1976), pour la cocaïne (Goldberg et Kelleher, 1976) et pour les hallucinogènes (Fantegrossi,

Murnane et al., 2008) dans des études montrant que les animaux répondent préférentiellement à un produit utilisé comme renforcement pharmacologique positif plutôt qu'à une substance inactive.

L'étude de ce comportement d'auto-administration durant une période de 3 mois (les études d'auto-administration sont en général menées sur des périodes de 10 à 30 jours) permet de mettre en évidence des comportements d'addiction chez les rongeurs (Deroche-Gamonet, Belin et al., 2004). Les auteurs ont mesuré l'intensité de trois comportements ressemblant à ceux figurant dans la définition officielle de la pharmacodépendance du DSMIV :

- le sujet a des difficultés à limiter ou stopper sa consommation : les auteurs ont mesuré l'intensité de la persistance du comportement de recherche des rats lors de périodes de non disponibilité de la substance étudiée (cocaïne) signalée par une lumière ;
- Le sujet a une grande motivation pour la prise de drogue avec une centralisation de ses activités pour se procurer et consommer celle-ci : les auteurs ont utilisé une procédure de « ratio progressif » où l'animal doit au fur et à mesure fournir plus d'effort pour obtenir son produit. La réponse requise est augmentée progressivement. Le nombre de réponse le plus élevé avant la cessation de la réponse de l'animal constitue le « break point ». Le « break point » est un indicateur fiable de la motivation pour la drogue
- L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence de conséquences dommageables : les auteurs ont mesuré la persistance de la réponse de l'animal lorsque l'administration est associée à une punition.

De plus dans cette étude, les auteurs ont vérifié la propension à la rechute (qui est une des caractéristiques essentielles de la dépendance) après une période de sevrage des animaux de 5 à 30 jours en présence d'un stimulus associé à la drogue ou d'une très faible quantité de celle-ci. Ces facteurs sont chez l'homme des facteurs déterminants de la rechute.

Dans les études d'auto-administration, différentes voies peuvent être utilisées (Ator et Griffiths, 2003) :

- la voie intraveineuse qui permet une délivrance immédiate au niveau du système nerveux central mais qui présente la difficulté de maintenir un cathéter et qui est limitée par la solubilité des substances ;
- la voie orale : la présence de nourriture dans l'estomac et le goût de la drogue peuvent influencer l'absorption de celle-ci. Des périodes de restriction alimentaire doivent alors être appliquées.

L'acquisition d'un comportement d'auto-administration chez l'animal peut ensuite être validée par une procédure de substitution par un autre produit renforçant.

Une procédure de choix peut être appliquée afin de comparer le caractère renforçant de deux substances. D'une manière générale, un produit X est plus renforçant qu'un produit Y si une dose de X est préférée à plusieurs doses de Y (Ator et Griffiths, 2003).

Une corrélation entre les drogues donnant lieu à des abus chez l'homme et celles entraînant un comportement d'auto-administration est établie pour de nombreuses substances (Griffiths and Balster 1979). Une classe pharmacologique fait exception : les hallucinogènes sérotoninergiques (LSD) qui donnent lieu à des abus chez l'homme mais n'entraînent pas d'auto-administration chez l'animal.

Une variante de l'auto-administration est l'auto-administration électrique intra crânienne. Des électrodes sont implantées dans les zones cérébrales impliquées dans le système de récompense. Les drogues donnant lieu à des abus vont diminuer l'auto-administration intracrânienne d'une manière proportionnelle à leur potentiel addictif. En effet, l'administration de ces drogues va faire évoluer le seuil de renforcement des stimulations électriques cérébrales vers des intensités inférieures. Les substances dotées d'un potentiel addictif vont abaisser le seuil de déclenchement d'autostimulation électrique.

Discrimination des produits

Dans la plupart des études de discrimination, les animaux sont entraînés, en renforçant une réponse liée à l'administration d'une substance, à produire une autre réponse à l'administration d'une autre substance. Le but des études de discrimination est d'évaluer la dépendance psychique aux substances. Maintenir la sensation comportementale induite par un produit permet également de déterminer l'appartenance d'un produit à une classe ou de comparer les effets de différentes doses (Ator et Griffiths, 2003; Balster et Bigelow, 2003).

Le plus souvent, l'animal a le choix entre deux leviers. Les animaux sont entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture après administration d'une substance potentiellement addictive et à appuyer sur un second levier en présence d'une solution de chlorure de sodium (placebo). Lorsque la discrimination est assimilée, les animaux appuient sur le levier approprié selon qu'ils ont reçu la substance d'entraînement ou la solution saline. D'autres produits sont ensuite administrés pour déterminer s'ils entraînent aussi une réponse contrôlée par la drogue d'entraînement, c'est ce que l'on appelle la généralisation.

Préférence de place conditionnée

Dans les études de préférence de place conditionnée, un environnement distinctif est relié de façon répétitive à l'administration d'une substance, et un autre environnement est relié avec la non prise du produit. Après une période d'entraînement, les animaux sont libres d'aller d'un environnement à l'autre. Conformément au principe du conditionnement classique, si une substance a des propriétés de renforcement, l'animal préférera l'environnement relié à l'administration de substance.

Les études de place conditionnée ont prouvé leur intérêt dans l'évaluation des effets de récompense des substances (Bardo et Bevins, 2000).

Dépendance physique

Elle peut être mise en évidence par l'existence d'un syndrome de sevrage, reflet du processus adaptatif suite à l'administration prolongée de la drogue. La nature, la sévérité et la durée du syndrome de sevrage dépendent des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques de la substance ainsi que de la nature de la neuro-adaptation.

Chez les animaux de laboratoire, les effets de l'arrêt brutal d'une substance après administration chronique ont été largement étudiés particulièrement pour les opioïdes et les sédatifs (Ator et Griffiths, 2003).

Il existe deux grands types de sevrage (Bourin, Hascoët et al., 2000; Ator et Griffiths, 2003) :

- le sevrage spontané : il survient lors de l'arrêt brutal de l'administration chronique d'une substance. Le temps d'apparition des premiers signes, leur intensité et leur durée sont alors étudiés. Cette condition est la plus proche des circonstances de survenue d'un syndrome de sevrage chez l'homme ;
- Le sevrage précipité : il survient après administration d'un antagoniste des récepteurs occupés par la substance étudiée, celle-ci ayant été administrée de façon chronique. Le syndrome de sevrage précipité par un antagoniste a typiquement un délai d'apparition rapide, une durée brève et il peut être plus intense que celui observé après arrêt de la substance.

Des études de dépendance croisée peuvent permettre d'évaluer des informations relatives à la dépendance physique. Dans ces études, un animal est rendu dépendant physiquement d'une substance, ce qui est objectivé par la survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de l'administration. Puis la mesure des effets de l'administration d'une autre substance, à la place de la substance ayant induit la dépendance, permettent d'évaluer la capacité de la nouvelle substance à supprimer les signes de sevrage.

Conclusion sur les études précliniques chez l'animal

Les études d'auto-administration, de discrimination et de dépendance physique fournissent des informations qui sont au centre de la première évaluation du potentiel d'abus des substances. Néanmoins, aucune de ces informations n'est définitive, et ces données devront être constamment réévaluées chez l'homme, au cours des essais, puis dans la vraie vie.

3.2. Evaluation galénique

3.2.1. Importance de la galénique dans le développement de la pharmacodépendance et le détournement des médicaments

A titre d'exemple, et pour introduire le sujet :

La morphine a été isolée de l'opium en 1812 : en 1853 pour la première fois elle a été utilisée en injection hypodermique proche de la zone algique ; en 1858, Charles Hunter publie son observation d'efficacité de la morphine même si l'injection est éloignée du site douloureux. En 1865, le London Medical Times rapporte le premier cas de ce qui sera l'addiction à la morphine (self administration de doses élevées). C'est en 1870 qu'est décrit le « morphinisme iatrogénique ». C'est donc, pour la morphine, grâce ou à cause d'un procédé galénique d'administration que s'est développée le détournement de l'utilisation thérapeutique!

La galénique peut influencer, sur l'induction de la dépendance, *via* des paramètres principalement pharmacocinétiques, et sur les détournements, *via* des paramètres de limitation au sens large des mésusages. La réflexion sur la galénique d'un médicament en développement doit intégrer ces deux dimensions : la prévention du détournement et la prévention de la pharmacodépendance qui a souvent pour conséquence des détournements.

Plusieurs modalités de détournement pour lesquelles les propriétés galéniques jouent un rôle primordial ont été identifiées par les autorités de santé :

- recherche d'effets positifs : utilisation d'un médicament psychoactif hors de sa voie d'administration. Ce détournement, qui constitue un comportement de transgression, est souvent une conséquence dommageable de la dépendance avec recherche d'un effet plus rapide ou plus intense (Cone, 2006) ;
- soumission chimique ;
- médicaments vendus comme étant de l'ecstasy.

L'importance de la galénique a été soulignée depuis quelques années par les autorités américaines telles le CPPD. Au cours de la conférence sur l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments publiée en 2003 (Schuster et Henningfield, 2003), l'absence de méthode pour tester les nouvelles formes galéniques et la possibilité de détournement de ces nouvelles formes était mentionné, ainsi que le peu de recherche galénique entreprise dans le but de développer des formes pharmaceutiques possédant un potentiel d'abus plus faible (Balster et Bigelow, 2003; McCormick, 2006).

3.2.2. Evaluation galénique dans le développement des médicaments

Elle vise à évaluer dans quelle mesure il est possible de « trafiquer » la formulation. Le détournement des formes pharmaceutiques est en général réalisé dans le but d'augmenter les effets subjectifs ressentis par le sujet ou d'obtenir une action plus rapide (Cone, 2006).

En 2005, le College on Problems of Drug Dependence (CPDD) a organisé une conférence sur la formulation des médicaments et le potentiel d'abus (Hors série Drug and Alcohol Dependence, editorial, 2006). Y était souligné la nécessité de développer des formes galéniques nouvelles afin de limiter le potentiel de dépendance et de détournement, mais aussi la nécessité de disposer de procédures standardisées de test permettant d'évaluer le potentiel d'abus d'une forme pharmaceutique d'une part, et d'autre part de déterminer dans quelles mesures les nouvelles formes diminuaient l'abus et le détournement (Grudzinskas, Balster et al., 2006; Schuster, 2006).

Il faudrait évaluer de manière standardisée pour permettre une interprétation or il n'y a pas de réglementation spéciale en terme d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des formes galéniques. Il n'y a pas de liste de substances à tester. De nombreuses questions se posent :

Quels comparateurs choisir : y-a-t-il un « gold standart » de la pharmacodépendance ? Par quelle voie d'administration ?

Quels tests chez l'homme va-t-on réaliser, et quels sujets vont tester ? (par exemple, est-il déontologique de faire sniffer des comprimés pillés ? va-t-on injecter des comprimés pilés après chauffage dans une cuillère et filtration improbable ? ou la substance de référence ?)

Les essais devraient être réalisés chez des patients dépendants capables de différencier les « effets positifs ressentis » ou chez des sujets naïfs susceptibles de devenir dépendants : ceci pose de nombreux problèmes éthiques difficilement solutionables.

La problématique est complètement différente des essais d'efficacité et de sécurité des médicaments.

Pour estimer la résistance au mésusage, des publications décrivent des procédures standardisées de simulation de l'écrasement, des dissolutions.... L'analyse des techniques potentielles par lesquelles le principe actif peut être extrait de la forme pharmaceutique est un élément primordial de cette évaluation : étude d'extraction avec différents solvants, différents pH ; libération du principe actif en présence d'alcool.

Benchmark

Les firmes pharmaceutiques commencent à développer des méthodologies in vitro pour étudier comment leurs formes pharmaceutiques sont susceptibles d'être trafiquées dans le cadre d'un détournement (McColl et Sellers, 2006). Ces approches expérimentales utilisent des procédures standardisées pour simuler l'écrasement, le broyage, l'extraction... afin de déterminer la vulnérabilité de la forme pharmaceutique, et les différentes voies utilisées.

Wright (Wright, Kramer et al., 2006) décrit une échelle permettant de classer les formes pharmaceutiques en fonction de la facilité avec laquelle il est possible de les trafiquer. Cette échelle figure dans le tableau IV.

Rating scale for degrees of tamper resistance

Level 0, no preparation needed for abuse

Level 1, readily prepared for abuse by all routes

Level 2, readily prepared for abuse by some routes

Level 3, requires extraction with simple solvents

Level 4, extracted only with advanced solvents

Level 5, not readily recovered with common methods^a

Level 6, resistant to re-manufacture^b

^a Requires time, equipment and materials making abuse less practical than formulations with lower levels of tamper resistance.

^b Separation results in low yields, requires costly industrial equipment or requires special expertise.

Tableau IV : échelle de résistance au mésusage (non traduite en Français)

Relation prix consommation

Il est important de considérer l'évaluation des usagers abuseurs. Il existe des études qui décrivent la relation entre la consommation et le « coût » de la substance sous forme d'une courbe : la résistance au trafic fait partie du « coût » (Hursh, Galuska et al., 2005). La consommation du produit est inversement proportionnelle à son prix. Le prix est mesuré en fonction des efforts nécessaires pour transformer la forme pharmaceutique en une forme abusable (nombre d'étapes, difficultés d'extraction, équipement spécial, prix et énergie dépensée....). Il serait important de valider et de standardiser la réalisation d'études utilisant ces modèles économiques.

Solubilité

L'évaluation de la solubilité du médicament dans différents solvants est fondamentale dans cette évaluation. Il serait nécessaire de disposer de protocoles standardisés afin de réaliser cette évaluation (Mansbach et Moore, 2006).

L'étude de la solubilité est importante pour deux types de détournement. Le potentiel de détournement de la voie d'administration (injection) et l'utilisation criminelle des médicaments à des fins de soumission chimique. Ces deux types de détournements nécessiteraient des études de solubilité de méthodologie différente. Pour le potentiel d'injection, les solvants classiques utilisés par les toxicomanes doivent être étudiés (différents pH) ; pour le risque de soumission chimique, il est nécessaire d'étudier la solubilité dans différentes boissons (degré alcoolique, couleur, température, présence de bulles...). Il n'existe pas de procédures standardisées de cette évaluation.

Injectabilité

Le caractère « injectable » pour le toxicomane ne correspond pas à la définition d'un médicament injectable : il s'agit pour les usagers de drogues d'une solution qui a un aspect acceptable et qui puisse passer dans une aiguille. Il n'y a évidemment aucune recommandation pour tester ce caractère sauvage d'injectabilité. On peut imaginer que les critères importants pour cette évaluation soient :

- le volume de solvant nécessaire pour dissoudre la forme sèche ; par solvant, on entend ceux couramment utilisés par les usagers de drogues (eau, citron, salive...) ;
- la nécessité ou non de filtration qui est lié à la présence d'excipients ;
- le temps et les caractéristiques de la dissolution (agitation) ;
- l'aspect de la solution obtenue ;
- le passage dans les aiguilles classiquement utilisées (seringues à tuberculine, insuline, Stéribox®).

D'autres facteurs sont importants à prendre en compte dans l'évaluation de l'injectabilité. Les excipients présents peuvent rendre les médicaments difficilement injectables, en particulier les excipients gélifiant dérivés de la cellulose. Le taux de gélifiant devra donc être analysé.

De plus la présence d'excipients ou d'autres principes actifs peut rendre l'injection plus compliquée puisqu'il faut au préalable séparer les composants pour extraire le principe actif.

Extractability Rating System (ERS)

Certains auteurs ont essayé de standardiser l'évaluation de l'extractabilité des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques (Katz, Buse et al., 2006; Katz, Adams et al., 2007). Ils ont utilisé les opioïdes, mais ces publications posent les bases de méthodologies intéressantes qui pourraient être appliquées à d'autres substances psycho actives.

Dans cette méthode, l'extraction est caractérisée par sa facilité, la pureté de l'extrait obtenu, l'efficacité de l'extraction (pourcentage extrait) et la puissance de l'extraction (nombre de doses contenues dans l'extrait). Les techniques d'extraction sont classées en quatre catégories : extraction par de simples manipulations physiques, extraction par une étape chimique unique, extraction nécessitant plusieurs étapes chimiques et extraction par des techniques complexes.

Après avoir effectué une batterie de test d'extractabilité du principe actif dans différents solvants et avoir établi les caractéristiques des extraits obtenus, un score est attribué en fonction de la probabilité d'abus pour chaque voie. Ce score va de 1 (très improbable) à 5 (très probable).

Echelles évaluant le potentiel d'abus

La technique précédente pose les jalons d'évaluation permettant d'attribuer un « score », de classer les substances en fonction de leur potentiel d'abus supposé. Butler et al (Butler, Benoit et al., 2006) ont développé et validé une échelle permettant d'évaluer l'attractivité des différentes formes pharmaceutiques d'opioïdes pour les usagers abusers. Les 17 items de cette échelle présentés dans le tableau IV ont été sélectionnés en collaboration avec des usagers abuseurs.

- 1 Painful to snort or inject
- 2 Ability to conceal or hide
- 3 Duration of withdrawal symptoms
- 4 Messy to use
- 5 Ability to change into another form for recreational use
- 6 Presence of toxic metabolites
- 7 Solubility in water, vinegar, alcohol, etc
- 8 This medication's duration of effect
- 9 Short onset (works quickly)
- 10 Potency compared to morphine
- 11 Contains waxes, gums, binders, fillers or other impurities
- 12 Contains an opioid antagonist
- 13 Divisible into smaller doses
- 14 Ability to use in different ways (snort, smoke, eat, IV, etc) to get different highs
- 15 Designed in a way that is difficult to abuse to get a high
- 16 This medication comes in high doses
- 17 Drug considered to have high (or low) potential for abuse (DEA classification)

Note: The specific item for each drug is worded so that a higher rating reflects a greater degree of 'attractiveness.'

Tableau V : items de l'échelle d'évaluation de l'attractivité (non traduite en Français)

Notons que parmi les items choisis par les usagers, certains concernent la pharmacologie de la substance, d'autres la pharmacocinétique, mais la majorité font référence à la forme galénique du principe actif. Il serait important au cours du développement de médicaments dotés d'un potentiel d'abus de disposer de données émanant des sujets abuseurs. En effet, la perception du risque d'abus et de dépendance des scientifiques, basées sur des données mesurées expérimentalement chez l'animal cinétiques, pharmacologiques et comportementales, est différente de la perception des usagers, ou les anecdotes, le pouvoir d'un symbole attractif sont susceptibles de remplacer les données scientifiques.

3.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'une substance est déterminante dans le développement de la pharmacodépendance et le mésusage éventuel qui en résulte.

La vitesse d'absorption, le passage de la barrière hémato-encéphalique, et le délai d'action sont des paramètres déterminants qui vont influencer sur le développement de la dépendance (Mansbach et Moore, 2006).

3.3.1. Absorption

La vitesse d'apparition et l'effet de pic (Compton et Volkow, 2006) sont des paramètres capitaux: les effets de renforcement sont en effet proportionnels à la vitesse d'apparition des effets centraux.

La durée d'action est aussi un paramètre important : une courte durée d'action sera associée à un renforcement et à l'apparition de syndrome de sevrage.

Pour des propriétés pharmacologiques identiques, les médicaments ayant un délai d'action rapide et une courte durée d'action sont associés à un potentiel d'abus plus important que ceux ayant un délai et une durée d'action plus longs (McColl et Sellers, 2006).

3.3.2. Biodisponibilité

L'évaluation du potentiel d'abus nécessite de disposer de données sur la biodisponibilité. Une faible biodisponibilité peut être liée à un premier passage hépatique important ou une mauvaise résorption. Dans les deux cas, la dose unitaire du médicament devra être augmentée (Mansbach et Moore, 2006), ce qui représente un risque en cas de détournement de la voie d'usage.

3.3.3. Diffusion

Les produits qui pénètrent rapidement dans le cerveau ont un potentiel d'abus plus important. La pénétration dans le système nerveux central est fortement influencée par la liposolubilité des substances. Une liposolubilité importante est associée à une diffusion plus rapide dans le cerveau (Mansbach, Feltner et al., 2003).

Contrairement à ce que l'on observe dans d'autres tissus, la liaison aux protéines circulantes (albumine, α_1 glycoprotéine acide) n'exerce pas un effet rétentionnel sur le transfert des médicaments à travers la BHE (Riant, Urien et al., 1988).

3.3.4. Métabolisme

La présence de métabolites actifs peut influencer sur le potentiel d'abus en l'augmentant ; le profil pharmacologique des métabolites actifs doit être connu.

Les variations interindividuelles et les interactions métaboliques doivent aussi être envisagées afin de déterminer s'il existe un risque accru dans certaines conditions.

3.3.5. Elimination

La vitesse d'élimination joue un rôle important dans les effets de renforcement et l'apparition d'un syndrome de sevrage (Mansbach et Moore, 2006). Une sortie rapide du cerveau entraîne des effets de renforcement et des signes de sevrage.

3.4. Phase clinique d'évaluation du potentiel d'abus

3.4.1. Généralités

L'évaluation du potentiel d'abus des médicaments ne fait pas partie intégrante des phases exigées d'essais cliniques lors de la demande de commercialisation d'un médicament. Cependant aux Etats-Unis, avant d'être commercialisé, une évaluation du risque d'abus et de dépendance doit être menée pour les médicaments agissant sur le système nerveux central (Code of Federal Regulations, Title 21, Part 314.50) (Mansbach, Feltner et al., 2003).

La FDA a publié plusieurs versions du « Draft Guidelines for Abuse Liability Assessment », qui décrit l'évaluation du potentiel d'abus des substances (Balster et Bigelow, 2003).

Au Canada, en 2007 a été publié une ligne directrice (outil administratif n'ayant pas force de loi) sur l'évaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central, décrivant les études cliniques nécessaires à l'évaluation du potentiel d'abus des nouveaux médicaments, ou des médicaments en cours de réévaluation.

Plusieurs institutions s'intéressent depuis longtemps à l'évaluation du potentiel d'abus des substances. Le College on Problems of Drug Dependence (CPDD) aux Etats-Unis a émis plusieurs guidelines concernant cette évaluation. Dans la première version de 1966, figuraient déjà des essais chez l'homme, utilisant des sujets possédant dans leurs antécédents une histoire de dépendance à la morphine. En 1972 dans une deuxième

version, figuraient les tests d'auto administration IV de substances chez le primate. Ce texte a été modifié en 1977 avec en particulier le rajout de tests standardisés permettant l'évaluation du potentiel de dépendance des stimulants et déprimeurs du système nerveux central. La dernière version des recommandations du CPDD date de 1983. De plus, le CPDD soutient la recherche et a organisé plusieurs conférences et workshop sur ce sujet. Les communications ont été publiées et constituent des « guidelines » (Balster et Bigelow, 2003).

A l'heure actuelle, les autorités européennes commencent à prendre en compte la problématique de l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments au cours de leur développement. L'agence européenne du médicament, l'EMA a diffusé en 2006 des recommandations (EMA/CHMP/SWP/94227/2004 Non clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. Guideline) sur la mise en place d'études pré cliniques visant à évaluer le potentiel d'abus des médicaments. Ce guideline préconise deux étapes : la première consiste à étudier les données pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* permettant d'évaluer le profil pharmacologique de la substance ; si un potentiel d'abus est suggéré, la deuxième étape est alors nécessaire : il s'agit d'études chez l'animal évaluant le sevrage et les propriétés de renforcement de la substance. La figure 5 synthétise la stratégie préconisée par l'EMA. Aucune recommandation concernant l'évaluation chez l'homme n'est émise.

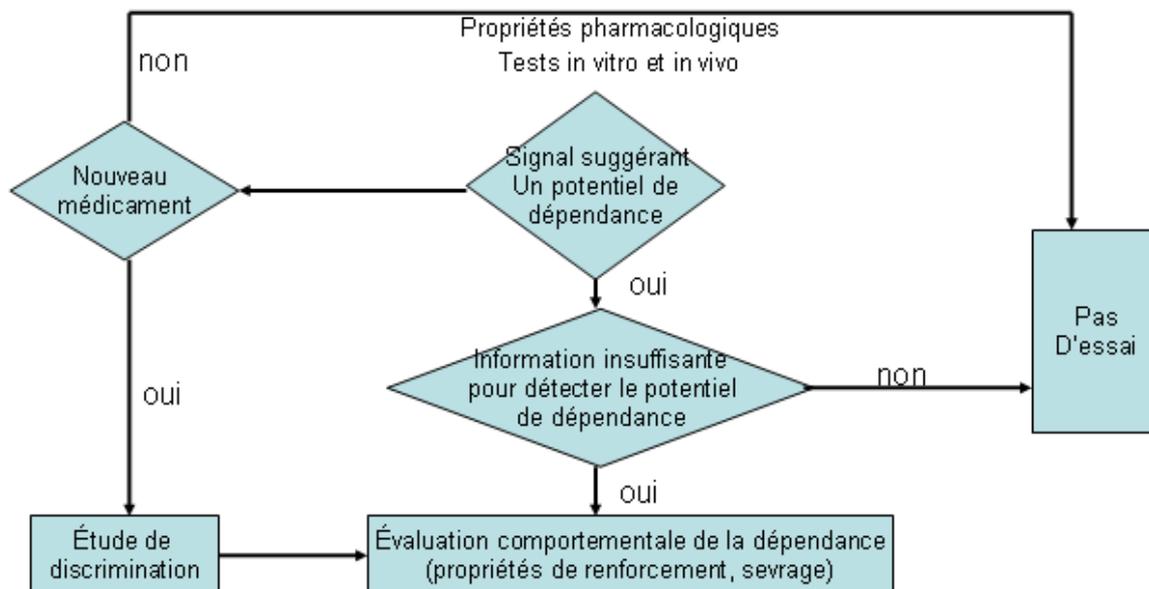


Figure 5 : Evaluation préclinique du potentiel de dépendance des substances psychoactives

Néanmoins, en 2007, l'EMA a publié un texte soulignant dans la partie « safety data » le besoin de modifier l'investigation clinique des hypnotiques et de disposer de données cliniques évaluant la dépendance et le potentiel d'abus des nouveaux médicaments hypnotiques (EMA/CMHP/EWP/310566/2007).

3.4.2. Etudes cliniques pré AMM d'évaluation de la pharmacodépendance

Lorsque les études chez l'animal ont mis en évidence un potentiel d'abus, les données cliniques sont indispensables afin d'évaluer le risque. Des études en laboratoire chez l'homme sont alors nécessaires. Ces essais sont réalisés en plus des essais classiques de phase I, II et III. L'ensemble de ces études est basé sur la perception rapportée par les sujets des effets de la substance. Des procédures de choix peuvent être proposées.

Evaluation clinique spécifique du potentiel d'abus

Dans la littérature des 15 dernières années, on retrouve des études évaluant le potentiel d'abus de différentes molécules appartenant aux classes pharmacologiques des anxiolytiques (Griffiths et Weerts, 1997), des analgésiques opioïdes (Zacny et Goldman, 2004), des stimulants. Plus récemment, des publications décrivent l'évaluation du potentiel d'abus de nouveaux médicaments, tel le rameltéon, agoniste des récepteurs de la mélatonine (Johnson, Suess et al., 2006).

Les essais évaluant les effets aigus de différentes doses de substances sont considérés aujourd'hui comme le « gold standard » en matière d'évaluation initiale du potentiel d'abus des substances. Ils permettent de prédire la probabilité d'abus d'une substance par des sujets abuseurs, et le risque de deal et de vente dans la rue. Ils ne permettent pas de déterminer dans quelle mesure les patients recevant la substance pour des raisons thérapeutiques sont susceptibles de présenter un abus ou un mésusage (Griffiths, Bigelow et al., 2003; McColl et Sellers, 2006). Les caractéristiques de ces essais sont les suivantes :

- planification : essais réalisés en cross-over chez 10 à 14 sujets. Chaque session expérimentale correspond à l'administration d'une dose unique dont les effets sont évalués durant une période de quelques minutes à quelques heures. Typiquement, 3 doses de la substance à tester, 3 doses de substance de comparaison et un placebo sont utilisés. L'intervalle entre deux prises est de 1 à plusieurs jours ;

- lieux de l'étude: les études doivent être réalisées dans des services de pharmacologie. Si les sujets ne sont pas hospitalisés, un test urinaire sera réalisé avant chaque session afin de s'assurer de la non consommation d'autres substances.
- sélection des sujets : les essais sont réalisés chez des sujets ayant des antécédents de polyconsommation et d'abus, en particulier de substance(s) de la même classe pharmacologique que la substance à tester pour plusieurs raisons. Ces sujets sont capables de donner des informations pertinentes telles le classement et les similitudes des effets ressentis en fonction des substances et la valeur marchande dans la rue de la substance. Ils constituent la population la plus à risque d'abus et donc la plus robuste pour l'évaluation du potentiel d'abus. Dans cette population, il y a très peu de faux positifs (réponse à l'administration du placebo) et de faux négatifs. Enfin ils représentent aujourd'hui la population cible dont on cherche à prédire le comportement, qui présente une vulnérabilité pour l'abus et les effets de renforcement. Pour être inclus dans l'étude les sujets doivent réaliser un pré-test et être capables de distinguer un témoin positif du placebo.
- essais en double aveugle contre placebo ;
- témoin positif : idéalement, il s'agit d'une substance dont le potentiel d'abus est connu, de la même classe pharmacologique que la substance à tester et qui est commercialisé dans la même indication que le médicament expérimental. Il est préférable, pour l'interprétation des résultats que les substances aient des pharmacocinétiques similaires. Si le médicament n'appartient à aucune classe pharmacologique établie, le témoin positif doit posséder des propriétés (ou indications) communes avec celui-ci. A titre d'exemple, lors de l'évaluation du potentiel d'abus du rameltéon, le témoin positif était le triazolam (Johnson, Suess et al., 2006) ;
- Doses utilisées : généralement 3 ou 4 doses du médicament expérimental et du témoin positif sont utilisées. Pour le témoin, on doit retrouver dans l'étude une courbe dose-effet ascendante sur le critère de jugement principal de l'évaluation du potentiel d'abus qui garantit la sensibilité et la validité de l'essai. Il est essentiel de tester des doses supratherapeutiques du médicament expérimental. Il n'y a pas de guidelines permettant de choisir les doses. L'étendue des doses utilisées est très importante : de 2.25 fois la dose thérapeutique pour le lorazépam (Roache et Griffiths, 1987), 6 fois la dose thérapeutique pour le pentobarbital (Roache et Griffiths, 1985) et le méprobamate (Roache et Griffiths, 1987), 8 fois la dose

thérapeutique pour le zolpidem (Evans, Funderburk et al., 1990), l'alprazolam (Mumford, Evans et al., 1995) et le flunitrazépam (Mintzer et Griffiths, 1998), 12 fois la dose thérapeutique pour le triazolam (Roache et Griffiths, 1985), 16 fois la dose thérapeutique pour la buspirone (Troisi 2nd, Critchfield et al., 1993) et jusqu'à 24 fois la dose thérapeutique pour le méthocarbamol (Preston, Guarino et al., 1989) ;

- mesure des résultats : d'une manière générale, les sujets doivent être familiarisés avec les instruments de mesure avant de commencer l'essai, et les mesures doivent être répétées au cours de l'essai. Trois types de mesures doivent être utilisés dans les essais évaluant le potentiel d'abus en fonction de la dose.

Certaines mesures sont liées directement à la prédiction du potentiel d'abus de la substance ; il s'agit de l'évaluation du « drug liking » qui est la plus utilisée dans ces essais et considérée comme la plus sensible et fiable pour évaluer le potentiel d'abus d'une substance (Evans, Funderburk et al., 1990; Griffiths, Bigelow et al., 2003). Pour cette mesure, on utilise des échelles évaluant les effets de « neutre » à « très agréable » ou de « très désagréable » à « très agréable ». Il est possible d'inclure des niveaux évaluant la volonté du sujet à reprendre la substance, et l'estimation du coût de la substance dans la rue. Ces évaluations peuvent être répétées lorsque les effets de la substance ont disparus (le jour d'après) afin d'évaluer le souvenir de l'expérience globale de prise mémorisée par le sujet.

Les effets de renforcement de la substance peuvent être évalués à l'aide de la « Multiple Choice Procedure » : cette procédure, validée comme étant un outil efficace d'évaluation des effets de renforcement des substances chez l'homme, consiste à proposer au sujet à la fin de chaque session le choix entre recevoir une nouvelle fois la substance ou de recevoir de l'argent (Griffiths, Troisi et al., 1993). A l'inverse, il est possible d'évaluer les effets de renforcement négatif en demandant au sujet le prix qu'il est prêt à payer pour ne pas recevoir la substance.

Certaines données peuvent être utiles lors de l'interprétation et l'explication des mesures directement liées au potentiel d'abus des substances, telles l'identification de la substance et son classement dans une catégorie de substances par les usagers (les questionnaires utilisés décrivent les catégories de substances psychoactives) ou l'évaluation des effets négatifs ressentis (par exemple confusion, difficultés de concentration pour les sédatifs) ainsi que les changements d'humeur.

D'autres effets doivent être évalués simultanément afin de déterminer le profil du médicament expérimental, telle la mesure subjective de la force de l'effet ressenti,

évalué sur une échelle allant de « pas du tout fort » à « très fort », l'évaluation des effets cognitifs de la substance, l'évaluation de l'humeur des sujets (questionnaire POMS profile mood states), la passation de l'ARCI (addiction research center inventory), auto questionnaire validé en anglais et en français (Warot, Danjou et al., 1997) qui fournit des informations sensibles sur le risque d'abus d'une substance et permet un classement de la substance en fonction des effets subjectifs ressentis) (Rush, 1998).

Les études chez l'homme sont réalisées relativement tard dans le développement du médicament, lorsque la dose est fixée, et les principaux effets indésirables connus (Mansbach, Feltner et al., 2003).

Place des essais cliniques dans l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments en développement

Les essais de phase I et II donnent peu d'information sur le potentiel d'abus des substances (Brady, Lydiard et al., 2003). Les sujets présentant des antécédents d'abus ou de dépendance sont généralement exclus de ces essais, et les sujets recrutés ne sont pas en mesure de détecter des signes interprétables d'un potentiel d'abus éventuel.

En phase I, les effets subjectifs rapportés par les patients sont recueillis comme des effets indésirables, et codés selon les termes de thésaurus qui sont le plus souvent vagues et peuvent prêter à plusieurs interprétations : il est cependant possible de mettre en évidence des notifications spontanées d'euphorie, de sédation, d'altération des fonctions cognitives ou de troubles du sommeil...

Or la phase I des essais cliniques, où plusieurs doses sont testées dans un environnement médical, pourrait constituer la période de choix pour recueillir des données initiales sur les effets subjectifs (Brady, Lydiard et al., 2003).

En phase II, où l'administration du médicament expérimental se fait sur une période plus longue, il est possible de mettre en évidence d'éventuels signes lors de l'arrêt de la substance qui peuvent évoquer des signes de sevrage. Cette phase pourrait aussi permettre de recueillir les effets subjectifs qu'exerce le médicament au sein de la population à laquelle il doit être administré. Ce recueil devrait être systématisé et poursuivi en phase III si des signaux évocateurs d'abus sont détectés en phase I ou II.

Certains signes indicateurs ne surviennent que lors de l'utilisation de doses élevées : par exemple, une euphorie apparaissant à des doses supra thérapeutiques peut être le signal d'un abus potentiel chez des sujets qui chercheront à obtenir des doses supérieures.

Lors des essais de phase III qui incluent un grand nombre de sujets, les critères d'exclusion sont aussi drastiques que lors des phases I et II, notamment les antécédents ou comorbidités d'abus et/ou de dépendance constituent un facteur d'exclusion. Le grand nombre de patients permet l'identification d'effets indésirables plus rares ; la compliance des patients est évaluée en comptant les doses unitaires lors de chaque visite. Il serait nécessaire de standardiser cette évaluation de compliance, afin de mettre en évidence très rapidement les distorsions entre le comptage des médicaments et l'observance auto déclarée par le patient. Lors des essais de phase II, et encore plus en phase III, les médicaments sont administrés sur des périodes de plusieurs semaines et le plus souvent sont arrêtés brutalement. Le recueil des effets après l'arrêt n'est pas systématique, ni standardisé. Or ce recueil permettrait d'avoir une idée de la dépendance physique susceptible d'être entraînée par la substance (même si on sait que le fait d'entraîner une dépendance physique n'est pas corrélé avec le potentiel d'abus d'une substance ; mais le fait de ressentir des effets négatifs à l'arrêt peut être responsable d'une persistance de la consommation, qui est elle, facteur de risque de développement d'une dépendance). Il est important de distinguer les symptômes relevant d'un sevrage, de ce qui peut dépendre d'un rebond (réapparition de la symptomatologie antérieure avec une intensité supérieure) ou d'une récurrence de l'affection traitée (Warot et Marra, 1995). En pratique, la majorité des auteurs donnent une place importante à la chronologie d'apparition des symptômes. Des signes et des délais ont été décrits, ils dépendent bien sûr de la demi-vie des molécules. Ainsi le rebond d'insomnie est d'apparition précoce, les symptômes sont transitoires et similaires à ceux pour lesquels le traitement a été instauré. Le syndrome de sevrage quant à lui se traduit par l'association de manifestations physiologiques et psychologiques de l'anxiété (angoisse, agitation, tremblements, vomissements, sueurs, troubles du sommeil) et de symptômes, moins fréquents dans l'anxiété mais plus évocateurs (troubles perceptifs, syndrome de dépersonnalisation-déréalisation, crises convulsives). De nombreuses échelles ont été décrites, permettant d'affecter un score aux différentes manifestations du sevrage et de quantifier la réaction ; ces échelles nécessitent l'utilisation de questionnaires souvent longs. Enfin, la rechute de la maladie antérieure surviendrait lentement, pour atteindre progressivement une phase de plateau en 2 à 3 semaines.

Dans les essais plus avancés (fin de phase III), proches de la commercialisation, quand la population est plus diversifiée et le monitoring plus souple, le comportement des sujets peut être analysé pour déterminer s'ils prennent plus de médicament que ce qui a été prescrit, s'ils essaient de se procurer les médicaments d'autres personnes et si ils souhaitent continuer le médicament à la fin de l'essai.

Les procédures de ces évaluations chez des patients n'ayant pas d'antécédent d'abus ou de dépendance doivent être standardisées et les outils adaptés : dans la majorité des questionnaires, il est question par exemple, de la valeur d'achat de la substance dans la rue, question qui est inadaptée à des sujets n'ayant pas d'antécédent d'abus ou de dépendance (Brady, Lydiard et al., 2003). Il serait nécessaire de développer un instrument court, qui puisse être ajouté de façon systématique aux évaluations de phase I et II.

3.4.3. Etudes de phase IV de la pharmacodépendance

Cette partie repose sur la description de la surveillance de routine de la pharmacodépendance mise en place afin de détecter tout signal d'abus ou de mésusage des produits. Actuellement en France, cette surveillance repose essentiellement sur le réseau des CEIP et elle n'est pas identifiée spécifiquement dans le dispositif de vigilance des laboratoires. Au niveau européen, les notifications d'abus et de dépendance font partie des notifications de pharmacovigilance et codées avec le système d'eudravigilance. La directive européenne précise dans son article 102 que le système de pharmacovigilance tient compte également de toute information sur les cas de mésusage et d'abus des médicaments (Directive 2004/27/CE).

Système français de surveillance de la pharmacodépendance

En France, le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance, médicamenteuse ou non, sont une des missions de l'Afssaps. Pour la mener à bien, l'Agence s'est dotée d'un réseau de 11 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) : ces structures médicales du secteur public rattachées à l'Afssaps travaillent en réseau et sont physiquement intégrées aux services de pharmacologie des CHU ; leurs missions s'étendent à tout le territoire et concernent en premier lieu tous les professionnels de santé.

Au sein de l'Afssaps, les CEIP se réunissent en comités techniques qui sont au service de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP). Celle-ci est une assemblée d'experts et de représentants des pouvoirs publics (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie –MILDT-, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies –OFDT-, Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins –DHOS-, services centraux des douanes et de la police) recrutés pour leurs compétences reconnues dans le domaine des dépendances aux médicaments et aux drogues. La CNSP rend des rapports à l'Unité nationale des stupéfiants et des psychotropes de l'Afssaps. La figure 6

représente les liens entre le système français, les professionnels de santé et les partenaires européens.

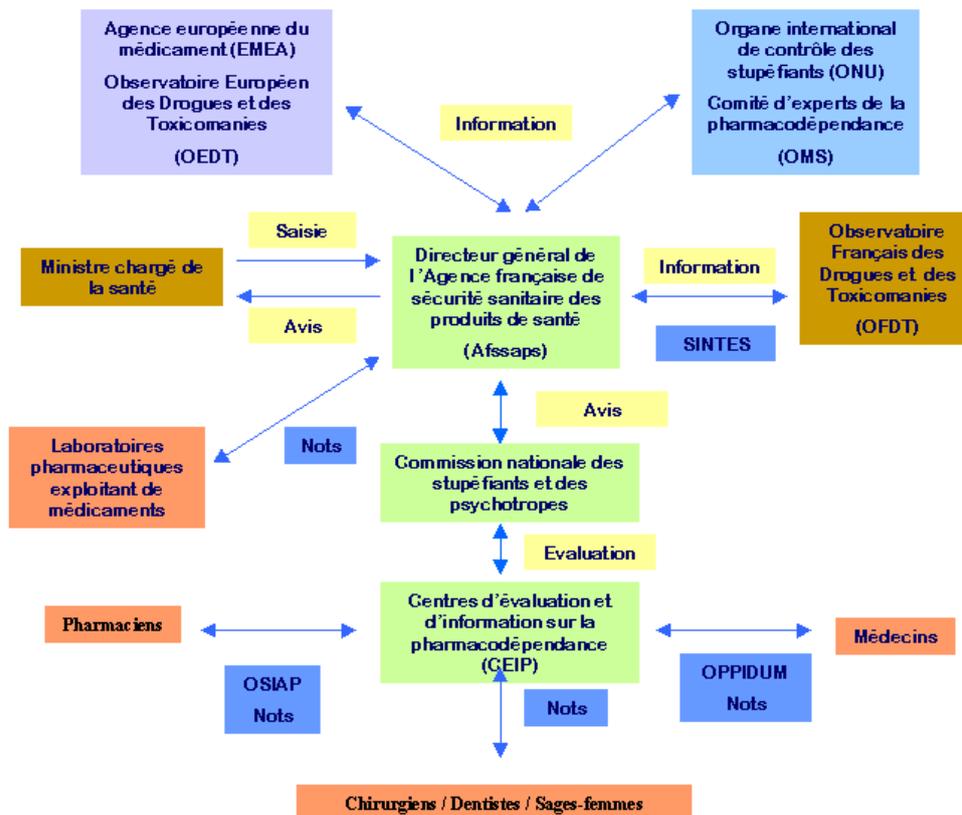


Figure 6 : Système national d'évaluation de la pharmacodépendance et partenaires européens

Le système français actuel d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990. Il a été officialisé par le décret n°99-249 du 31 mars 1999 et codifié dans le code de la santé publique puis actualisé par le décret du 5 février 2007.

Cette organisation est présentée dans la figure 7.

Au niveau national :

Le Code de la santé publique précise que la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance est assurée par l'Afssaps qui anime et coordonne les actions des différents intervenants. (Article R. 5132-100)

- L’Afssaps

L’Afssaps coordonne l’action des 10 CEIP et des 7 Centres correspondants. Elle assure également le secrétariat de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP).

- Les CEIP

Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance et d’abus liés à la prise de substances psychoactives notifiés par les professionnels de santé et les évaluent grâce à des outils adaptés. Leurs enquêtes préparent les travaux de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes.

- Le Comité technique des CEIP

Il se réunit tous les deux mois à l’Afssaps pour préparer les travaux de la CNSP. Il coordonne évalue et valide la collecte des informations sur la pharmacodépendance et les abus, évalue les informations collectées par les centres, coordonne et évalue les enquêtes et travaux demandés aux centres.

- La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Les enquêtes réalisées par les CEIP y sont présentées et permettent à la Commission des stupéfiants de rendre des avis au Directeur général de l’Afssaps ou au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour 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.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes peut être saisie au niveau national par des Commissions et services de l’Afssaps. La Commission d’AMM peut en particulier saisir la CNSP pour que celle-ci se prononce sur les conditions de prescription et de délivrance de médicaments stupéfiants, psychotropes ou donnant lieu à des abus ou une pharmacodépendance mais aussi des administrations et des partenaires institutionnels de l’Afssaps. La Direction générale de la santé (DGS), le Ministère de l’Intérieur (Office Central de répression du Trafic Illicite des Stupéfiants : OCRTIS), le Ministère de la Jeunesse et des sports, le Ministère de l’économie et des finances (Direction générale des douanes et des droits indirects), la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie) saisissent régulièrement l’Afssaps et la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes sur des sujets tels que le traitement de la douleur, le dopage, les nouvelles drogues en circulation, les traitements de substitution, la soumission chimique, les

effets des drogues sur la conduite automobile, les trafics et déviation d'usage des médicaments, etc.

Au niveau européen :

L'Afssaps transmet à l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP (y compris de nouvelles études chez l'Animal)

Elle transmet également à l'Agence Européenne du médicament (EMA) les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques. L'Afssaps peut également évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement centralisée, en particulier lorsque la France est rapporteur sur le dossier.

Au niveau international :

L'Afssaps transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives. Ainsi, la France occupe une position privilégiée 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 les nouveaux comportements.

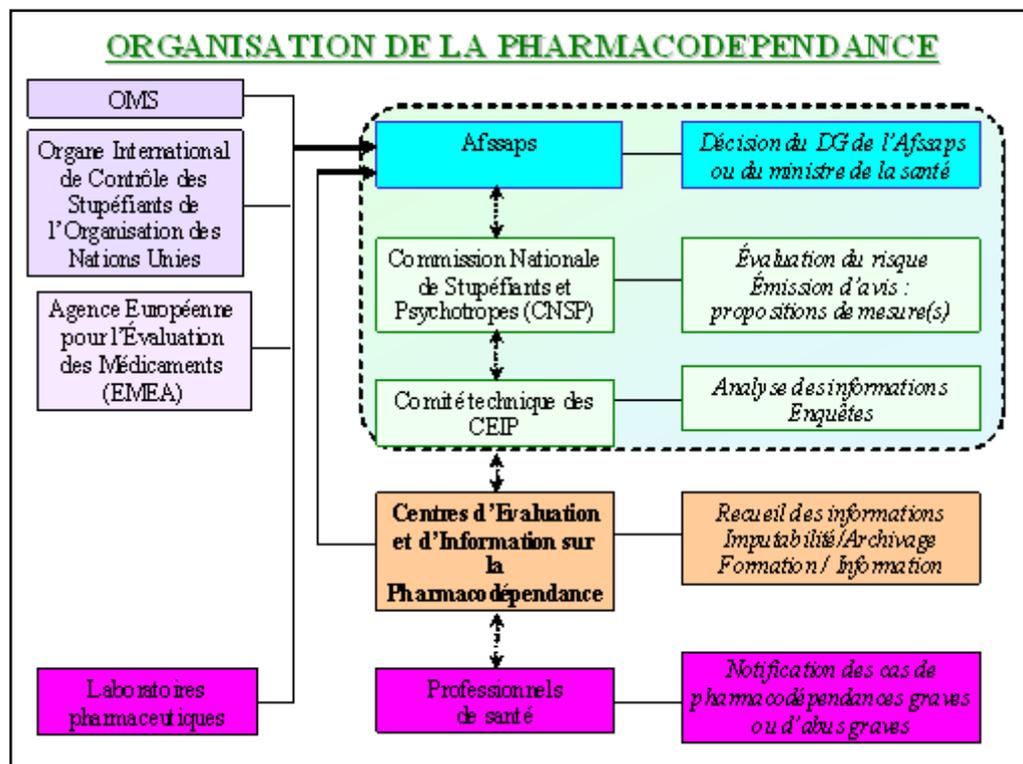


Figure 7 : Organisation du système d'évaluation de la pharmacodépendance en France

Missions et outils des CEIP

Les CEIP exercent trois rôles principaux : recueillir et évaluer les cas de pharmacodépendance, informer les professionnels de santé et mener des travaux de recherche (Décret n°99-249 du 31 mars 1999, Circulaire DPHM/03/09/90/1 du 1^{er} octobre 1990, Article R 5219-13 In : Code de la santé publique, (Gatignol, 2000).

Le système français d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives repose sur des systèmes de recueil et d'outils épidémiologiques adaptés à la pharmacodépendance et mis en place par le réseau des CEIP. Les principaux outils actuellement utilisés dans l'évaluation de la pharmacodépendance sont :

- NOTS

La base de données Nots est un système de recueil des notifications spontanées d'abus ou de pharmacodépendance (Baumevielle, Miremont et al., 2001). En effet, en application de l'article R.5132-99 du Code de la Santé Publique, « tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme doit obligatoirement déclarer les cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves au CEIP sur le territoire du duquel ces cas ont été constatés. Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le CEIP sur le territoire duquel ce cas a été constaté ».

Cette base de données permet le suivi de ces notifications et constitue un système d'alerte efficace.

Contrairement à la pharmacovigilance, l'évaluation de la pharmacodépendance ne repose pas uniquement sur les notifications spontanées, mais sur l'existence d'enquêtes annuelles spécifiques développées par les CEIP, et appelées « outils des CEIP ».

- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

La base de données OPPIDUM est un système de recueil anonyme des cas de dépendance dans différentes structures de soins aux toxicomanes avec des patients hospitalisés ou en ambulatoire. La collecte des cas est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'une enquête transversale, auprès de patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses (Thirion, Micallef et al., 1999; Thirion, Barrau et al., 2000; Barrau, Thirion et al., 2001).

- DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

La banque de données DRAMES est un système de recueil national de décès en relation avec l'usage de substances ayant fait l'objet d'abus ou de dépendance. La collecte des cas est effectuée par des laboratoires de toxicologie médico-légale. Cette banque de données permet de mieux identifier les causes des décès dus à l'abus de médicaments et de substances, d'évaluer la dangerosité d'un produit (médicament ou drogue illicite), d'identifier les nouvelles drogues et de détecter les médicaments ou les traitements de substitution détournés de leur utilisation.

- OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

OSIAP est un système de recueil qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés au niveau régional et national (Baumevielle, Haramburu et al. 1997; Lapeyre-Mestre, Damase-Michel et al. 1997; Llau, Lapeyre-Mestre et al. 2002). Ces données sont pondérées par les chiffres de vente. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux sentinelles de pharmacie d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

- ASOS (antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)

ASOS est un système de recueil annuel auprès de pharmaciens d'officine de leurs constatations et des opinions des pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Cette enquête a pour objectif de décrire la population traitée par les antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation de ces stupéfiants antalgiques, d'évaluer le respect des règles de prescription et de comparer les données recueillies.

- Soumission chimique

Cette étude a pour objectif d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique survenant en France. Elle permet d'identifier et de doser les substances impliquées, de surveiller l'apparition de nouvelles drogues utilisées par les agresseurs, de définir le contexte d'agression et le mode opératoire des agresseurs, d'évaluer la dangerosité et les conséquences cliniques de la prise des produits.

Les résultats de cette étude vont servir de base pour identifier les produits les plus impliqués dans les cas de soumission chimique et aboutir à la modification des AMM des ces produits afin de limiter leur usage criminel.

- SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances)

La base de données SINTES a été mise en place par l'OFDT et la MILDT afin de créer un système d'alerte rapide relatif à l'apparition de nouvelles drogues de synthèse. Des échantillons de substances de synthèse, qui proviennent, d'une part des collectes réalisées par des acteurs de prévention ou de soins dans divers milieux festifs et d'autre part des saisies effectuées par les services répressifs, sont analysés par différents laboratoires spécialisés. Le réseau national de pharmacodépendance participe à ce projet en réalisant une partie de ces analyses et en intervenant dans la gestion de l'alerte sanitaire avec la Direction Générale de la Santé. Ce système est un des composants du dispositif TREND (Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes des Nouvelles Drogues) qui vise à détecter les phénomènes émergents en matière de drogues et à suivre dans le temps les évolutions de la consommation pour en dégager les tendances.

Depuis quelques années, les CEIP utilisent les bases de données de l'assurance maladie afin de compléter leurs outils de surveillance. Des études en population générale, des études de cohortes, et le développement d'indicateurs de mésusage ont été réalisés (Spoerry, Mezzarobba et al., 1998; Spoerry, Degre et al., 2000; Cholley, Gainet et al., 2001; Damon, Claroux-Bellocq et al., 2001; Excler-Cavailher, Liabeuf et al., 2001; Ronfle, Thirion et al., 2001; Thirion, Lapiere et al., 2002; Frauger, Thirion et al., 2003; Victorri-Vigneau, Basset et al., 2003; Micallef, Pradel et al., 2004; Victorri-Vigneau, Basset et al., 2006).

Surveillance par le titulaire de l'AMM

L'article R.5132-115 du code de la santé publique prévoit que « toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit déclarer immédiatement tout cas de pharmacodépendance ou d'abus grave de ce médicament dont il a connaissance, au Directeur Général de l'Afssaps ».

Cette disposition réglementaire de soumission des notifications spontanées aux autorités sanitaires constitue un système d'alerte important. Cependant, la qualité de ces notifications conditionne l'évaluation du signal, et il est recommandé que l'information reportée soit la plus complète possible, indiquant notamment les caractéristiques du patient (âge, sexe, origine, antécédents médicaux, sérologiques, et psychiatriques, facteurs de comorbidités, ou tout autre facteur de risque), les antécédents d'abus ou de pharmacodépendance (type de produit : alcool, opiacés, cannabis..., quantités journalières moyennes, ancienneté), description du cas de pharmacodépendance, signes et symptômes associés, informations sur le produit abusé (et d'autres produits éventuels concomitants) : forme pharmaceutique, dose, voie d'administration, mode d'obtention, durée de traitement, effets recherchés et la gravité et l'évolution du cas (sevrage, hospitalisation, décès ...)

Une fiche de déclaration des cas de pharmacodépendance est diffusée par l'Afssaps. Cependant le laboratoire peut, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque d'abus, mettre à disposition des professionnels de santé des systèmes informatisés d'assistance à la notification, des questionnaires ciblés ou toute autre méthode permettant d'améliorer la qualité des notifications spontanées recueillies.

Surveillance post marketing aux Etats-Unis

Il existe depuis 1992 un réseau de surveillance et d'alerte aux Etats-Unis, le Drug Abuse Warning Network (DAWN) (Arfken et Cicero 2003). Les notifications sont recueillies lors des admissions en milieu hospitalier pour des problèmes liés à l'abus de médicament(s), à l'exception des ingestions massives volontaires.

La FDA dispose d'un autre système de surveillance, le système Medwatch, qui collecte les effets indésirables liés à la prise de médicaments. Ce système est un système de pharmacovigilance, incrémenté par les professionnels de santé et les patients, et le manque de spécificité de l'information et du codage rend son utilisation dans le champ de la pharmacodépendance difficile.

Plan de surveillance renforcée

Lorsque la surveillance de routine ne permet pas d'apporter des réponses précises concernant les conditions réelles d'usage et de mésusage du médicament, ou paraît insuffisante pour compléter les informations manquantes, ou encore lorsque les événements indésirables surviennent à une fréquence ou une sévérité plus importante que prévu ou dans une sous-population « à risque » non identifiée préalablement, des investigations plus poussées doivent être mises en place

Ces études supplémentaires sont nécessaires afin de quantifier un risque identifié, mieux caractériser un risque potentiel, rechercher un risque non identifié dans la population ou surveiller le bon usage du médicament.

Le guideline ICH E2E met en exergue qu'il n'existe pas une seule méthode appropriée de surveillance. La méthode peut varier selon que le risque est identifié ou potentiel, ou que des informations manquantes sont à l'origine du problème de sécurité d'emploi. L'objectif de la surveillance (la recherche, la confirmation ou la quantification du risque) est également un facteur à considérer pour définir la méthode de pharmacovigilance/pharmacodépendance. La mise en place d'un plan de pharmacodépendance doit tenir compte de certains facteurs : la fréquence de survenue de l'évènement (incidence, taux de notifications...), la nature de l'évènement (pharmacodépendance, injection, sniff, soumission

chimique...), la nature de la population à risque et les conditions de prescription et de délivrance du produit

Selon la « Guidance for industry » de la FDA publiée en 2005, un plan de pharmacodépendance / pharmacovigilance peut comprendre une ou plusieurs des mesures suivantes : la soumission rapide des évènements de pharmacodépendance portés à la connaissance du titulaire, une surveillance active permettant d'identifier les effets non rapportés par une surveillance passive, l'exploitation de bases de données appropriées, la création de registres, des études pharmaco-épidémiologiques supplémentaires utilisant des cohortes, des cas témoins ou d'autres modèles adéquats ainsi que des essais cliniques randomisés.

La Figure 8 présente un modèle d'algorithme potentiel d'évaluation du potentiel d'abus d'un médicament.

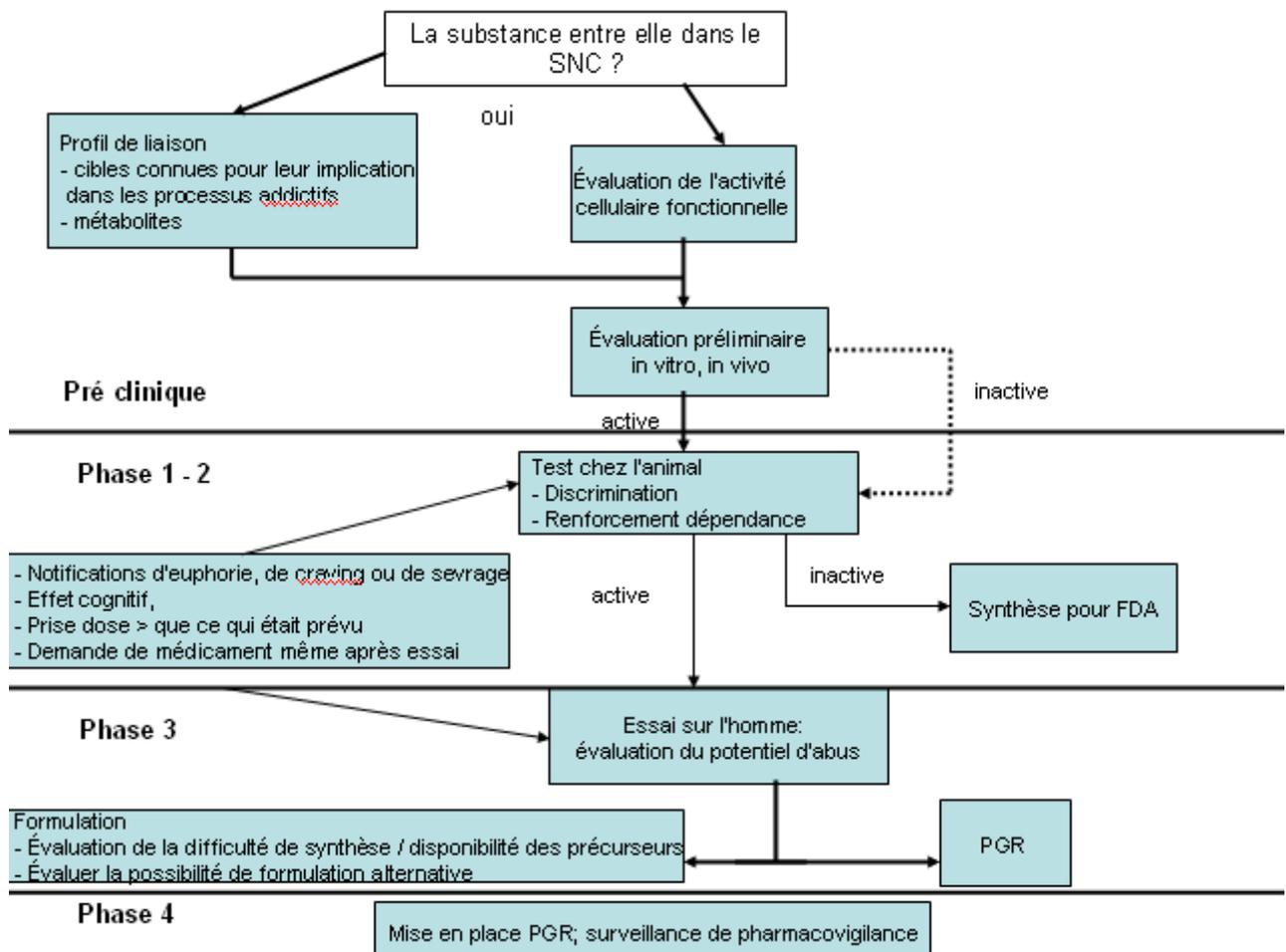


Figure 8 : Algorithme potentiel de décision : évaluation du potentiel d'abus d'un médicament d'après Mansbach, Feltner et al., 2003

4. Mesures de réduction du risque prises par les institutions

4.1. Contexte réglementaire

Le cadre législatif réglementaire repose sur la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et le Règlement CE n° 726/2004 du 31 mars 2004. Le règlement CE n°726/2004-article 6 et la Directive 2004/27/CE- article 8(3) prévoient qu'à chaque nouvelle demande d'autorisation de demande de mise sur le marché, une description détaillée du système de pharmacovigilance doit être jointe. Le cas échéant, un plan de gestion du risque devra aussi être présenté.

Cette réglementation est en application depuis novembre 2005 pour les médicaments en procédure centralisée.

L'article 102 de la Directive 2004/27/CE prévoit en outre que les états membres mettent en œuvre un système de pharmacovigilance « chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments, notamment quant à leurs effets indésirables sur l'Homme, et d'évaluer scientifiquement ces informations ». Ce système tient compte également de « toute information disponible sur les cas de mésusage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices. »

Concernant l'organisation du système de vigilance au sein d'un laboratoire pharmaceutique, l'article 23 du règlement CE n°726/2004 stipule que « le titulaire d'une autorisation concernant un médicament à usage humain autorisé conformément au présent règlement a, de façon permanente et continue, à sa disposition, une personne possédant les qualifications appropriées responsable en matière de pharmacovigilance ».

Cette personne est notamment chargée « de garantir que toute demande des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour évaluer les risques et les bénéfices que présente un médicament trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume des ventes ou des prescriptions pour le médicament concerné » et « de fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices d'un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité postérieures à l'autorisation ».

De même, l'article 24 du règlement et l'article 104 de la Directive 2004/27/CE précisent les obligations incombant au titulaire de l'AMM, en matière de pharmacovigilance, notamment l'enregistrement des effets indésirables graves portés à sa connaissance et leur transmission

aux autorités de santé, ainsi que la soumission des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité du médicament.

Enfin, l'article 116 de cette directive précise les raisons des actions de suspension, de retrait ou de modification de l'autorisation de mise sur le marché qui pourraient être entreprises par les autorités sanitaires.

Dans le cadre des procédures centralisées, lors de la commercialisation d'un médicament, un état membre est rapporteur du dossier. L'ensemble des états membres peut émettre des avis et demander des modifications en cas de désaccord sur une partie de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Cette demande devra être acceptée à l'unanimité, sinon, elle sera refusée. Dans ce cas, le pays concerné bénéficiera de l'autorisation de mise sur le marché commune, même si une partie du résumé des caractéristiques du produit n'est pas en harmonie avec celle d'autres médicaments commercialisés. Prenons comme exemple la Suboxone®, association de buprénorphine et de naloxone : le RCP de la Suboxone® prévoit une dose maximale journalière de buprénorphine de 18mg. Ceci n'est pas en conformité avec la réglementation en France qui limite la dose de buprénorphine à 16mg/j.

Il est tout de même une partie du RCP, propre à chaque pays, qui concerne le prix, les conditions de remboursement, le statut légal, l'identification et l'authenticité des médicaments (Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the community, 2007 EMEA). Ces caractéristiques, propres à chaque état membre, concernent les informations figurant sur le conditionnement du médicament et une partie de la notice appelée « blue box ».

4.2. Plan de Gestion du Risque (PGR)

La réflexion sur le renforcement de la surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments, a permis la mise en place des plans de gestion du risque (PGR). Ce nouvel outil réglementaire vise à développer une gestion anticipatrice et proactive des risques associés aux produits de santé et implique un suivi précoce et permanent et, dans certains cas, la mise en place d'un plan de minimisation des risques.

4.2.1. Cas de soumission d'un PGR

Les plans de gestion du risque s'appliquent à tous les médicaments, quelle que soit la procédure d'enregistrement. Ils peuvent être soumis lors du dépôt de la demande d'AMM, à l'initiative du titulaire ou à la demande des autorités de santé, ou après la mise sur le marché, en fonction de nouvelles données de sécurité d'emploi, à la demande de l'Agence Européenne (Ema), des Etats Membres, de l'Afssaps (comités techniques, CNPV, CNSP, AMM) ou de l'industriel.

Un PGR doit être déposé avec la demande d'AMM lorsqu'il s'agit :

- d'une nouvelle substance active;
- d'un médicament biosimilaire;
- d'un médicament générique, lorsqu'un problème de sécurité d'emploi a été identifié avec le médicament princeps.

Un PGR peut être déposé :

- en cas de demande d'extension impliquant un changement significatif (nouveau dosage, nouvelles voies d'administration, nouveau procédé de fabrication d'un produit issu des biotechnologies, nouvelle indication) et après avis des autorités ;
- à la demande des autorités compétentes;
- à l'initiative du titulaire de l'AMM.

Le PGR actualisé doit être soumis périodiquement aux autorités compétentes. Dans le cas où un PGR n'a pas été développé, une justification doit être fournie aux autorités compétentes. Au-delà d'un plan de gestion du risque européen, l'Afssaps a identifié un certain nombre de situations qui peuvent conduire à la mise en place d'un plan de gestion national adapté répondant à des problématiques nationales propres, telles que des conditions de prescription et de délivrance différentes, des pratiques médicales ou une offre thérapeutique spécifiques, et la nécessité d'une sensibilisation particulière en raison de problèmes de sécurité déjà rencontrés avec les produits d'une même classe. Ces situations peuvent conduire parfois à la mise en place d'un PGR national, complétant ou prolongeant le PGR européen.

Un PGR national peut alors être exigé :

- en complément d'un PGR européen;
- en post-AMM en raison d'un signal de pharmacovigilance/pharmacodépendance;
- pour certaines AMM nationales.

4.2.2. Plan général d'un PGR

La structure d'un PGR est définie par le guide de recommandations sur les systèmes de gestions des risques des produits à usage humain édité par l'EMA et adopté par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) le 14 novembre 2005.

Un plan de gestion du risque comprend deux parties. Une première partie, issue majoritairement de la conférence internationale sur l'harmonisation de 2003 (ICH E2E, CHMP/ICH/5716/03), concerne l'évaluation du risque associé à un produit. Elle comprend elle-même deux sections :

- le « *safety specification* » ou les données de sécurité : il s'agit d'une description des données, connues et non connues, relatives à la sécurité d'emploi du produit (données non-cliniques et cliniques). D'autres informations relatives au potentiel de surdosage, de mésusage et d'utilisation hors AMM sont également comprises. Il s'agit là d'une exigence spécifique européenne.

Toutes les données disponibles nécessaires à l'évaluation du potentiel d'abus doivent figurer dans cette partie : données pharmacologiques, essais précliniques chez l'animal (auto-administration, discrimination, sevrage, tolérance...), données pharmacocinétiques, données cliniques (évaluation du potentiel de dépendance, du potentiel de renforcement, des effets subjectifs ressentis, du risque de soumission chimique) et des données concernant le mésusage éventuel de la forme pharmaceutique (extraction, solubilité, risque d'injection...).

- un plan de pharmacovigilance, adapté pour chaque risque avec des actions spécifiques en fonction du problème, du produit, et de la population traitée. Dans le domaine de la pharmacodépendance, ce plan doit intégrer la surveillance de routine de la pharmacodépendance, telle que nous l'avons décrite plus haut, et éventuellement un plan de surveillance renforcée de la pharmacodépendance. Il peut s'agir d'études descriptives, d'études de cohortes prospectives, d'études rétrospectives (cas-témoins), d'essais cliniques ou d'études sur bases de données.

-Au vu des données de sécurité issues de cette évaluation, une deuxième partie comprend une évaluation du besoin d'un plan de minimisation du risque, et le cas échéant, la mise en place d'un plan de minimisation du risque.

4.2.3. Plan de minimisation du risque

Un plan de minimisation du risque (PMR) repose sur trois parties :

- l'évaluation du besoin de mettre en place un plan de minimisation du risque;
- les outils de minimisation du risque (communication, circuit du médicament, mesures galéniques);
- l'évaluation de l'efficacité de ces outils de minimisation du risque.

L'évaluation du besoin d'un plan de minimisation du risque repose sur les différentes données de sécurité relatives au médicament fournies dans la première partie d'un PGR, « évaluation du risque ». Chaque problème de sécurité, potentiel ou avéré, doit être examiné afin de déterminer la nécessité ou non de mettre en place des outils spécifiques de minimisation du risque.

Un plan de minimisation du risque prévoit la définition d'objectifs à atteindre afin de minimiser les risques connus et ciblés d'un produit et la mise en place d'outils spécifiques et adaptés.

Plusieurs considérations sont prises en compte pour déterminer la nécessité d'un PMR (Guidance for industry 2005, FDA):

- la comparaison des risques par rapport aux bénéfices : un PMR permet-il d'améliorer la balance bénéfice/risque ?
- la prévention et la prédictibilité des effets observés : un PMR permet-il de prévenir les effets liés au risque?
- la probabilité du bénéfice : un PMR permet-il d'augmenter les bénéfices relativement aux risques connus ?

L'identification et la caractérisation du risque sont continues pendant toute la durée de vie d'un médicament. Un problème de sécurité peut émerger en pré-AMM comme en post-AMM, d'où l'importance d'évaluer en permanence le besoin d'un PMR, en fonction notamment de nouvelles données cliniques émanant de la surveillance post-marketing ou des études de phase IV.

Un PMR peut être soumis:

- en pré-AMM lorsque les données non-cliniques et cliniques suggèrent un risque important nécessitant la mise en place des mesures additionnelles pour la réduction de ce risque;

- après la commercialisation lorsque la surveillance de routine identifie un risque sérieux et que la mise en place d'un PMR peut contribuer à l'amélioration de la balance bénéfique/risque;
- suite à la mise sur le marché d'un générique dont le princeps est soumis à un PMR.

La nécessité d'un PMR peut être identifiée par le titulaire de l'AMM ou par les autorités sanitaires à la suite de signaux émanant de ses propres outils de surveillance (enquêtes, rapports périodiques, etc)

Une discussion entre les deux parties est essentielle afin de déterminer :

- si le développement d'un PMR est justifié;
- les objectifs à établir;
- les circonstances de révision des outils de minimisation du risque;
- si le PMR n'est plus approprié.

Lorsque la nécessité de mettre en place un PMR a été établie, des outils de minimisation du risque doivent être développés de telles manière à :

- maintenir un accès aux soins des patients;
- ne pas affecter les relations médecins-patients et/ ou pharmaciens-patients;
- s'appliquer aux patients ambulatoires et hospitalisés dans les différentes zones géographiques;
- prévenir le report vers d'autres voies d'approvisionnement (Internet, produits de contrefaçon, marché noir ...);
- cibler les acteurs déterminants de la prévention du risque (médecins, pharmaciens, infirmières, patients, Assurance Maladie ...);

Il est indispensable d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de ces outils par rapport aux pratiques habituelles des professionnels et à la qualité de vie des patients.

4.3. Communication

La communication peut être dirigée vers les professionnels de santé et/ou vers les patients. Le contenu du message doit rester conforme au RCP mais vise à améliorer la compréhension du risque, les mesures prises pour réduire ce risque et les comportements à adopter vis-à-vis de ce risque.

Lorsqu'il s'agit d'une information, celle-ci doit être adaptée au destinataire. En matière de pharmacodépendance, une communication dirigée vers les professionnels de santé doit expliquer précisément le risque d'abus et/ou de pharmacodépendance et les pratiques de mésusage et de détournement avérées ou suspectées. Le message doit aussi expliquer les mesures prises par les autorités afin de limiter le risque et le rôle du professionnel dans l'application de ces mesures.

L'information dirigée vers les patients doit être principalement orientée sur le bon usage du médicament et se situer dans la prévention. En terme de pharmacodépendance, la communication doit être très prudente, car le risque d'abus, de détournement et de pharmacodépendance est une problématique complètement différente de celles des autres vigilances. En effet, communiquer sur des risques tels que la soumission chimique ou l'extraction d'un principe actif à partir d'une forme galénique, peut constituer, dans une certaine mesure, une incitation dans certaines populations.

Les messages d'information ne doivent pas revêtir un caractère promotionnel et constituer des arguments de vente. Actuellement, les documents dirigés vers les professionnels de santé sont validés par le département de la Surveillance du risque, du Bon Usage et de l'Information sur le médicament (SURBUM) de l'Afssaps. Les documents à l'intention des patients sont validés, avant leur diffusion, par le SURBUM et le département de contrôle de la publicité..

Les autorités sanitaires disposent aussi de systèmes d'information particuliers qui mettent en jeu différents moyens tels les alertes de sécurité sanitaire, les rappels de produits, les lettres aux prescripteurs, les communiqués de presse et les mises au point (sur la sécurité d'emploi).

4.4. Circuit du médicament : données actuelles et perspectives

L'encadrement des conditions de prescription et de délivrance constitue une mesure importante dans la minimisation du risque d'abus et de détournement des médicaments. Ces dispositions ne doivent toutefois pas affecter l'accès des patients aux soins. Il convient alors de définir des conditions adaptées à l'indication du médicament, à la pathologie traitée et à la taille et aux caractéristiques de la population cible.

Ces dispositions peuvent intervenir au niveau de la prescription et de la délivrance, ou prendre la forme d'une contractualisation de soin.

4.4.1. Prescription

Plusieurs types de prescriptions restreintes existent. Le médicament peut être réservé à l'usage hospitalier (RH), à prescription hospitalière (PH), à la prescription initiale hospitalière (PIH) (annuelle ou semestrielle), à une prescription nécessitant une compétence particulière et réservée aux spécialistes, à une prescription nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (à définir en fonction du risque), à une prescription rétrocédable (non réservé à l'usage hospitalier destiné à des patients ambulatoires délivré par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé).

Ces mesures, plus ou moins restrictives, sont à choisir en fonction du profil de risque d'abus mais également en fonction d'autres données de toxicité et d'évènements indésirables relatifs au produit. Ces restrictions peuvent concerner uniquement la primo-prescription ou être étendues au renouvellement.

Ces mesures de restriction de la prescription et/ou de la délivrance s'ajoutent au classement éventuel de la substance sur une liste (Liste I, ou II) ou en tant que stupéfiant (produit susceptible d'entraîner des toxicomanies, et dont la production, la fabrication, le commerce, la détention ou l'usage sont interdits sauf autorisation spéciale). La possibilité de soumettre un produit à la réglementation des stupéfiants ou des psychotropes, reste une mesure nécessaire dans certains cas afin de renforcer le contrôle d'un produit, notamment quand les autres outils mis en place s'avèrent insuffisants. La CNSP est l'unique instance nationale qui peut proposer le classement d'un médicament comme stupéfiant ou psychotrope.

L'article R.5132-30 du code de la santé publique prévoit pour les stupéfiants une durée maximale de prescription limitée à 28 jours, mais qui peut être réduite à une durée fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après une évaluation et un avis rendu par la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP). La délivrance peut être fractionnée en une durée également à définir après examen par la CNSP (Décret no 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique).

La prescription des produits psychotropes est limitée à 12 mois. Cette durée est réduite à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les anxiolytiques (Arrêté du 7/10/1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriété hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite). La délivrance est limitée à un

mois. Il revient alors au fabricant d'adapter la présentation et le conditionnement à la durée de prescription et au fractionnement de la délivrance auxquels la spécialité est soumise.

Certains produits, ne relevant pas du régime des stupéfiants mais qui présentent néanmoins un potentiel d'abus important, et peuvent alors être soumis à toute ou partie de la réglementation des stupéfiants : prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée, délivrance fractionnée, présentation de l'ordonnance au pharmacien dans les trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente, pas de chevauchement des prescriptions, conservation de l'ordonnance pendant trois ans.

Ces dispositions ont déjà été appliquées à différentes spécialités : flunitrazépan (Rohypnol®) buprénorphine haut dosage (Subutex®), clorzépanate dipotassique (Tranxène® 20 et 50 MG). En raison d'un risque de pharmacodépendance ou d'abus, ces médicaments sont soumis à une prescription sur ordonnance sécurisée, une durée maximale de prescription limitée à 14 jours (pour les spécialités à base de flunitrazépan) et à 28 jours (pour les spécialités à base de buprénorphine par voie orale supérieure à 0,2 mg et de clorzépanate dipotassique par voie orale supérieure à 20 mg), une délivrance fractionnée à sept jours à l'exception des spécialités à base de clorzépanate dipotassique., une interdiction du chevauchement des ordonnances et l'obligation de conservation de l'ordonnance pendant trois ans par le pharmacien.

Le stockage sécurisé (dans des armoires fermées à clés) et la déclaration obligatoire des vols de stupéfiants à l'Afssaps, à la police et à l'inspection régionale de la pharmacie, sont prévus par l'article R.5132-80 du code de la santé publique. Actuellement, les médicaments à base de kétamine ou de protoxyde d'azote médical, sont soumis à cette mesure qui permet un renforcement de la surveillance de ces produits.

4.4.2. Délivrance

L'obligation pour le médecin de contacter le pharmacien avant la prescription et de désigner son nom sur l'ordonnance constituerait une mesure capitale dans la limitation du risque de polyprescription et de nomadisme (plusieurs médecins et/ou plusieurs pharmaciens). Actuellement, cette mesure est en cours d'évaluation et les autorités de santé prévoient de mettre en place un cadre réglementaire qui permettrait de lutter contre les

polyprescriptions et la falsification des ordonnances. Un projet d'arrêté de la DGS fixant la liste de médicaments soumis à cette mesure est en cours de préparation. Elle peut paraître contraignante mais elle s'inscrit dans une démarche plus globale de prise en charge de pathologies lourdes et qui nécessitent un encadrement plus strict et un renforcement du lien entre le patient, le médecin et le pharmacien.

Lorsque les données de sécurité relative à un produit confirment un risque d'abus et de détournement, l'Afssaps peut, dans le cadre d'un plan de minimisation du risque et sur avis de la CNSP, proposer une modification de l'arrêté initial et la soumission du produit évalué à l'obligation pour le prescripteur d'inscrire le nom du pharmacien sur l'ordonnance.

En plus de l'application d'un fractionnement, la délivrance pourrait être conditionnée par la présentation de certaines garanties par le patient (réalisation d'un test de grossesse, d'un bilan sanguin...). Il n'y a actuellement pas de traitement psychotrope, dont la délivrance soit assujettie à ces garanties, pour des raisons de potentiel d'abus.

4.4.3. Distribution

La distribution en gros des médicaments présente un axe d'action à exploiter pour réduire le détournement des médicaments. En effet, lorsque le risque propre à un médicament le justifie, un dépositaire unique peut être désigné pour le stockage et la distribution du produit.

Dans un souci de couvrir l'ensemble du territoire national, plusieurs distributeurs peuvent être concernés. Dans ce cas, une autorisation délivrée au préalable par l'Afssaps pourrait être accordée pour la distribution du produit. L'obtention de cette autorisation serait subordonnée aux conditions de gestion, de stockage et de traçabilité des produits, apportés par le requérant (préparations des commandes, expédition, transport...).

Des technologies modernes de traçabilité permettraient l'amélioration de la sécurisation du circuit de distribution des médicaments, telle la radio identification (RFIDradio frequency identification). Il s'agit d'une signature électronique créée et stockée dans la mémoire de l'étiquetage et qui permet un suivi unitaire des produits pharmaceutiques le long de la chaîne d'approvisionnement.

4.4.4. Contractualisation thérapeutique

Dans le cadre du contrôle de l'accès des patients aux produits qui présentent un potentiel d'abus ou de détournement, des protocoles de soins peuvent être mis en place. L'inclusion des patients dans ces protocoles pourrait constituer une condition préalable pour bénéficier du traitement.

Actuellement, les protocoles réglementaires sont prévus par le code de la sécurité sociale (CSS) (protocole L.324-1, et protocole L.162-4-2). D'autres protocoles à l'initiative de certains établissements de santé sont appliqués, mais ne possèdent pas un cadre juridique.

Dans tous les cas, la contractualisation thérapeutique a pour but d'assurer une prise en charge médicale dans les meilleures conditions de sécurité et de bon usage et implique un engagement moral entre le patient et l'équipe médicale.

Protocole L.324-1

L'article L.324-1 du CSS instaure un protocole de soins conjoint au médecin traitant et au médecin conseil de la sécurité sociale en vue de déterminer si le patient peut continuer à bénéficier des soins dispensés, sans interruption.

La continuation des prestations de soins est subordonnée à l'obligation pour le bénéficiaire de se soumettre aux traitements prescrits d'un commun accord par le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale, et, en cas de désaccord entre ces deux médecins, par un expert, de se soumettre aux visites médicales et contrôles spéciaux organisés par la caisse (contrôles urinaires, etc), de s'abstenir de toute activité non autorisée (prise de drogue illicite, injection, trafic, etc) et d'accomplir les exercices ou travaux prescrits en vue de favoriser sa rééducation ou son reclassement professionnel (insertion sociale, recherche de travail...).

Ce protocole s'applique aux traitements d'affections de longue durée. En cas d'inobservation de ces obligations, la caisse d'assurance maladie peut suspendre ou supprimer le service des prestations. Ce protocole est révisable périodiquement.

Protocole L.162-4-2

L'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale (CSS) prévoit que la prise en charge par l'assurance maladie de traitements susceptibles de faire l'objet d'un usage détourné, est soumise à l'examen conjoint prévu à l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale et à l'obligation d'indiquer, sur chaque prescription, le nom du pharmacien choisi par le patient.

Un projet d'arrêté de la DGS modifiant le L.162-4-2 du CSS prévoit 3 niveaux de contrôle :

- l'inscription obligatoire du nom du pharmacien sur l'ordonnance;
- l'application du protocole L.324-1 en cas de constatation d'usage détourné ou abusif;
- l'application du protocole L.324-1 pour tous les patients en cas de risque majeur.

L'inscription d'un médicament sur cette liste, en vue de l'application d'une de ces mesures, pourrait être un outil efficace dans la minimisation du risque d'abus ou de détournement des traitements.

La liste des produits soumis à ce protocole est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur avis de la CNSP après une évaluation des données de sécurité relatives au médicament en question. Cette liste est modifiable en fonction de nouvelles données répertoriées émanant de la surveillance de la pharmacodépendance.

4.4.5. Carnet de suivi

Un carnet de suivi qui assure la liaison entre les différents professionnels de santé et le patient peut être proposé dans le cadre de la minimisation du risque d'abus et de détournement. Ce carnet relate toute information relative à l'historique médical du patient, aux autres traitements en cours, aux pathologies associées et à tout évènement indésirable survenu.

Ce carnet de suivi peut colliger des consignes de bon usage destinées aux médecins, aux pharmaciens et aux patients, un historique du traitement rempli par les médecins prescripteurs, des fiches de recueil d'effets indésirables et de mésusages, des fiches de suivi des conditions d'utilisation du produit renseignées par le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur, une note d'information au patient et des fiches de suivi des conditions d'utilisation du produit renseignées par le patient, ainsi que tout autre document qui s'avère important dans le cadre de la prise en charge médicale du patient (RCP...).

Ce carnet de suivi, dûment rempli, doit être présenté par le patient au prescripteur à chaque consultation et au pharmacien à chaque dispensation du traitement. Les professionnels de santé procèdent alors à la vérification du bon usage par le patient puis au remplissage correct du carnet.

Cette mesure a été appliquée au Xyrem® (oxybate de sodium) indiqué dans le « traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie » compte tenu des risques identifiés associés à ce produit, en particulier un usage détourné et un syndrome de sevrage.

4.4.6. Protocoles de soins

Des protocoles thérapeutiques peuvent être instaurés dans le cadre de la prise en charge des patients dans les établissements de santé ou les CSST. Cependant ces protocoles ne possèdent pas aujourd’hui de cadre réglementaire.

Il s’agit d’un contrat qui définit pour chaque partie une série d’engagements à respecter afin d’assurer le bon usage des médicaments et leur administration dans des conditions de sécurité pour le patient et son entourage. Il est important que ce protocole décrive une certaine personnalisation du projet thérapeutique et des objectifs de soins partagés en fonction de chaque patient.

Dans le cadre d’un plan de gestion du risque d’un médicament susceptible de faire l’objet d’un abus ou d’un détournement, il serait utile que ce type de mesure soit inclus dans les outils de minimisation du risque mis en place par le titulaire de l’AMM.

4.4.7. Programme de surveillance

Des programmes de surveillance pourraient être mis en place, en dehors desquels le patient ne pourrait bénéficier du traitement. Ces programmes impliquent des mesures de contrôle et de suivi (contrôles urinaires réguliers, dosages sanguins...) que le patient est tenu de faire réaliser régulièrement.

Ces programmes permettent de compléter le profil de sécurité lié au médicament concernant l’abus, mais également de repérer tout autre évènement indésirable pouvant survenir suite à la mise sur le marché.

Ces programmes pourraient être privilégiés par rapport aux protocoles thérapeutiques lorsque la population traitée est plus nombreuse ou que la contractualisation s’avère difficile à mettre en place.

4.4.8. Registre patients

La tenue d'un registre patient permet de recenser et de suivre les patients auxquels sont prescrit le produit « à risque ». Ces registres permettent de s'assurer de l'application des recommandations de sécurité et de bon usage du médicament.

Cependant, la création d'un registre expose à un risque de stigmatisation des sujets traités et pose le problème de la confidentialité et de l'anonymat.

De plus, la mise en œuvre est difficile lorsque la population cible est de taille importante.

4.4.9. Registre médecins

Les registres médecins permettent de recenser les médecins susceptibles de prescrire le médicament « à risque ». Les médecins souhaitant assurer la prise en charge des patients par le médicament se déclareraient aux autorités sanitaires décentralisées. Seuls les médecins enregistrés seraient alors autorisés à prescrire le traitement, permettant ainsi d'identifier les prescripteurs et de suivre les prescriptions.

L'inscription au registre pourrait ou non être subordonnée à une formation d'habilitation conférant une compétence reconnue aux médecins. Cette formation pourrait concerner des diplômes spécifiques, une validation de l'expérience acquise, le travail en réseau, une accréditation.... Si cela s'avère nécessaire, des formations spécifiques et complémentaires devraient être également développées (par exemple des formations spécifiques à l'utilisation).

L'association de la formation à l'enregistrement, et le cas échéant, les modalités de formation sont à définir en fonction du médicament, de la population traitée et du risque associé à l'utilisation du médicament.

L'enregistrement devrait être associé à la possibilité de « désinscrire » un médecin du registre, soit à sa demande, soit à la suite de la constatation de pratiques de prescription non conformes. Les critères précis de « désinscription » restent à définir.

Cette mesure constituerait un argument pour des médecins subissant une « pression » de la part de leurs patients et justifiant de la non prescription du produit (CNSP) du 26 octobre 2006).

4.5. Développement de nouvelles formes pharmaceutiques visant à limiter le risque d'abus

Le développement de nouvelles formes pharmaceutiques est aujourd'hui considéré comme une stratégie importante de diminution du risque. Les stratégies galéniques de prévention de la dépendance décrites dans la littérature consistent principalement à ralentir la vitesse d'apparition et l'effet de pic (Compton et Volkow, 2006) : les effets de renforcement sont en effet proportionnels à la vitesse d'apparition des effets centraux. Il est possible pour cela de diminuer le nombre de prises, d'utiliser des formes à libération prolongée (Mansbach et Moore, 2006) (le problème de ces formes est que en cas de mésusage elles permettent l'extraction d'une plus grande quantité de PA) ou d'utiliser des prodrugs inactives (le développement de ces formes est compliqué, à cause de la variabilité pharmacocinétique intra et interindividuelle) (Schuster, 2006). Ces stratégies pharmacocinétiques ne peuvent pas être appliquées aux médicaments dont l'objectif thérapeutique est une action immédiate (hypnotiques, interdoses de morphine par exemple).

Pour limiter le potentiel de dépendance, il faut aussi limiter la facilité de l'escalade des doses. Le problème de la dose est complexe : elle dépend du patient visé, de l'indication, de la forme pharmaceutique (libération immédiate ou non) : il est acquis qu'augmenter la dose d'un principe actif doté d'un potentiel de dépendance va dans le sens d'une augmentation du risque (Compton et Volkow, 2006; Mansbach et Moore, 2006).

Certaines formulations galéniques posent du plus le problème de dose restantes après la prise : ainsi la dose résiduelle après utilisation dans les patchs de fentanyl est potentiellement mortelle ; elle représente entre 28 et 84% de la dose initiale.

Les stratégies galéniques de prévention des détournements concernent tous les médicaments ayant un potentiel d'abus et de pharmacodépendance, qu'il soit avéré ou suspecté. Elles doivent contrer celles des usagers qui utilisent des altérations physiques ou chimiques des formules afin d'augmenter l'effet et/ou d'obtenir une apparition de l'effet plus rapide. La forme « idéale » pour le détournement est la forme très dosée à libération immédiate et sans excipient ni autre principe actif.

Deux grandes catégories de stratégies ont été utilisées afin de limiter les risques de détournement (Wright, Kramer et al., 2006) :

- Prévenir le mésusage qui vise à augmenter les effets subjectifs recherchés. Un travail important de développement de stratégies galéniques limitant le détournement des formes orales est à faire. Qu'il s'agisse de la soumission chimique, ou du détournement de la voie d'administration, les usagers altèrent les formes orales en les écrasant (étape indispensable pour le sniff, l'injection, la soumission chimique),

en les dissolvant (injection et soumission chimique) et en gérant la viscosité de la solution obtenue (problématique surtout pour l'injection ou les volumes sont faibles). Il existe en France des formes résistant au détournement : prenons l'exemple du Concerta®, forme LP de méthylphénidate. Celle-ci présente plusieurs barrières au détournement. Il s'agit d'un comprimé fait de 3 couches séparées par des membranes, difficile à écraser et à dissoudre, de plus la solution obtenue est visqueuse. Il est possible aujourd'hui de formuler les principes actifs susceptibles d'être détourné dans des formes pharmaceutiques utilisant des procédés matriciels complexes qui rendent très difficile l'écrasement et l'extraction du principe actif (Cone, 2006). Une autre stratégie consiste à limiter les effets ressentis lors de mésusage. Il est possible pour cela d'ajouter un antagoniste ou un agent aversif (Harris, 2006; Sapienza, 2006; Schuster, 2006). Cette stratégie est aujourd'hui appliquée en France pour la buprénorphine; la Suboxone® a en effet obtenu son AMM en 2007, il s'agit d'une association de buprénorphine et de naloxone.

De nombreuses formulations sont aujourd'hui en développement afin de diminuer le potentiel d'abus et de détournement de principes actifs, telle l'association d'oxycodone et de naltrexone sous forme d'une capsule composée de plusieurs couches : la naltrexone n'est pas libérée, sauf si la capsule est écrasée. Des formes de buprénorphine implantables en sous cutané ou en intramusculaire sont aussi en développement (Fudala and Johnson, 2006).

- Eviter l'incitation au détournement qui peut être liée à des galéniques attractives
Une galénique attractive, que ce soit du fait de son aspect (logo, couleur) ou de son goût, favorise la prise du médicament, que ce soit dans le cadre d'une utilisation thérapeutique (observance) ou d'un mésusage. Certains mésusages sont extrêmement liés à l'attractivité des formes galéniques : les accidents médicamenteux des enfants qui ne sont pas limités aux psychotropes, la vente des comprimés comme étant de l'ecstasy et la soumission chimique rendue plus aisée lorsque les médicaments dissous, ont des goûts agréables. L'attractivité des comprimés, souvent liée à la présence d'un logo, est la raison de leur vente comme étant de l'ecstasy. Le logo est un élément important pour le patient, un élément publicitaire pour les laboratoires. Aujourd'hui en France, on ne connaît pas le nombre exact de médicaments sur lesquels figure un logo.
En ce qui concerne la soumission chimique, en janvier 2007, l'assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a émis des recommandations sur les agressions sexuelles liées aux « drogues du viol » qui encouragent les sociétés pharmaceutiques à mettre au point des méthodes permettant de déceler la présence de telles drogues

quand elles sont mélangées à une boisson. Ces recommandations ont été approuvées par le Comité des ministres en mai 2008. En septembre 2008, dans le cadre de la Présidence Française de l'Union Européenne, les travaux du groupe de travail « recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments » ont été présentés. Les mesures permettant de limiter le mésusage des médicaments dans ce cadre sont des stratégies qui permettent à la victime d'identifier la présence de la substance dans sa boisson, par exemple un goût amer, des résidus, une turbidité... De nombreux problèmes se posent : ces mesures doivent elles être appliquées sur les comprimés entiers ou broyés ? Et dans quelles boissons ? Une boisson se caractérise en effet par un goût, une couleur, une température, un degré alcoolique, la présence éventuelle de bulles...

III. PRESENTATION DU TRAVAIL

Nous avons vu dans la première partie que l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments faisait appel à un ensemble de données pré-cliniques et cliniques, et que même dans les pays comme les Etats-Unis où cette évaluation est demandée avant la commercialisation du médicament, on ne peut pas avant la mise sur le marché être certain qu'il n'y aura pas d'abus et/ou de dépendance lors d'une utilisation à grande échelle. En effet les tests sur l'homme, lorsqu'ils sont réalisés, le sont sur des populations de sujets abuseurs. C'est certes la sous-population dont on cherche à prédire le comportement, mais les études sur cette sous-population particulière ne permettent pas de prédire le développement d'abus ou de pharmacodépendance lors d'une utilisation thérapeutique chez des sujets sans facteur de risque d'abus ou de dépendance identifié. Le fait qu'on ne détecte pas d'abus dans un échantillon d'abuseurs est en général un bon indicateur de l'absence de potentiel d'abus ou de dépendance d'un médicament ; mais un signal positif dans cette population à risque n'est pas suffisant pour conclure qu'il y a un risque d'abus ou de dépendance lors d'une utilisation dans une population plus large. Les essais cliniques, qui sont justement réalisés dans cette population de sujets sans facteurs de risque, ne donnent pas aujourd'hui beaucoup d'information en termes d'évaluation du potentiel d'abus ou de dépendance.

Or l'évaluation du potentiel d'abus ou de dépendance est fondamentale en termes de santé publique car elle donne les moyens aux autorités de santé de prendre les mesures nécessaires pour limiter le risque. D'autre part, de nombreux médicaments sont susceptibles d'entraîner des pharmacodépendances ; ils ne sont pas toujours identifiables avant leur commercialisation, lorsqu'il ne s'agit pas de psychotropes (Victorri-Vigneau, Guerlais et al. 2007; Victorri-Vigneau, Bronnec et al. 2008).

De nombreux efforts restent à faire afin d'améliorer l'évaluation du risque d'abus et de dépendance des médicaments au cours de leur développement. Il serait en effet essentiel de disposer de recommandations harmonisées pour évaluer ce potentiel en pré-clinique, lors des essais cliniques qui représentent une source d'identification de signaux précoces d'abus, et lors des essais spécifiques évaluant la dépendance sur l'homme lorsqu'ils s'avèrent nécessaires.

Afin de pallier ce manque de données robustes en pré AMM, il est indispensable de disposer d'un système efficace, sensible, et qui permette une détection précoce des signaux d'abus ou de dépendance en post AMM. L'évaluation en phase IV s'appuie sur les données disponibles au moment de la commercialisation, mais surtout sur l'existence d'outils de

recueil efficaces et de méthodes scientifiques de détection et d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments. Il apparaît ainsi essentiel de développer des méthodologies validées d'évaluation en phase IV : c'est l'objectif de notre travail.

La première partie de ce travail présente une méthodologie d'évaluation classique de la dépendance d'une substance par le réseau des CEIP ; il s'agit de l'enquête nationale d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem (publication n°1). Nous mettons en évidence l'importance pour cette analyse des outils épidémiologiques des CEIP que sont OSIAP et OPPIDUM, et la difficulté d'analyse des Nots recueillies par l'ensemble du réseau des CEIP, en raison de leur hétérogénéité. Celle-ci est due à la diversité des notificateurs, à l'hétérogénéité de leurs connaissances des définitions de l'abus et de la dépendance, et à l'absence d'outils d'évaluation des notifications communs à tous les CEIP.

La deuxième partie de ce travail s'intéresse à l'analyse des notifications ; nous présentons des notifications que nous évaluons par rapport à des critères pertinents d'évaluation de la dépendance : les items du DSMIV de la définition de la dépendance (publication n°2, publication n°3 et publication n°4). Nous montrons qu'il est possible de recueillir une information pertinente sur les caractéristiques de la dépendance provenant de différents notificateurs non spécialistes en addictologie (pharmacien, cardiologue, oncologue pédiatre) en se basant sur les items officiels de la définition du DSMIV et en analysant le comportement du patient pour obtenir le médicament d'abus (fraude, exagération des symptômes, chantage...).

La troisième partie de ce travail décrit la création d'outils d'identification et d'évaluation de la pharmacodépendance.

Nous avons tout d'abord créé un outil d'analyse des notifications des CEIP, le score de gravité de la dépendance à un produit (publication n°5 et publication n°6) qui permet une analyse homogène des notifications des CEIPs en France et qui est en cours de validation dans le cadre d'un PHRC national. Lorsque coexistent une situation de pharmacodépendance et un effet indésirable médicamenteux, cet outil apporte à l'évaluation des informations complémentaires de celles apportées par le système national de pharmacovigilance (publication n°7).

Le développement d'outils épidémiologiques d'identification des pharmacodépendances médicamenteuses à partir des bases de données régionales de l'assurance maladie est ensuite abordé. Plusieurs critères de sélection des patients dans ces bases ont été utilisés.

- Tout d'abord le critère « dose ». Dans un premier travail, nous avons sélectionné les patients recevant plus de deux fois la dose maximale recommandée d'au moins un médicament psychotrope (publication n°8). Le choix de ce critère « dose » est discuté. La dose de deux fois la dose maximale recommandée n'est pas forcément un bon critère, et les patients qui reçoivent cette dose ne sont pas automatiquement des sujets pharmacodépendants présentant une recherche compulsive de leur médicament(s) ; la dose a pu être augmentée par le prescripteur à la recherche d'une meilleure efficacité. C'est ce que nous mettons en évidence dans le cas de certains antidépresseurs (publication n°9).
- Nous avons utilisé un autre critère de sélection pour développer un outil, aujourd'hui en fin de validation : la sélection de patients hautement « suspects de fraude ». Il s'agissait de patients ayant présenté la même ordonnance (même prescripteur, même date, mêmes médicaments), le même jour, dans au moins deux pharmacies différentes. Nous avons montré que, en utilisant le critère « fraude » que nous avons identifié comme étant une conséquence dommageable importante de la pharmacodépendance, nous parvenions à sélectionner avec une excellente spécificité des sujets pharmacodépendants (publication n°10).

Les évaluations du potentiel de dépendance des médicaments permettent aux autorités de santé de prendre les mesures nécessaires à la minimisation du risque (décrites dans la partie I 4). Dans la quatrième partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à mesurer l'impact de ces mesures de minimisation du risque sur les pratiques médicales. Nous avons analysé l'impact d'une mesure réglementaire : la limitation des règles de prescription et de délivrance du flunitrazépam (publication n°11). Nous avons aussi évalué l'impact de la communication vers les professionnels de santé des autorités de santé d'une part (publication n°12), et d'autre part l'impact d'une communication plus ciblée au niveau régional (publication n°8).

IV. MATERIEL ET METHODES

1. Outils des CEIP

1.1. Notifications spontanées

Recueil

Les CEIP reçoivent les notifications des professionnels de santé situés sur leur territoire d'intervention.

La déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (article R5132-99).

Une notification est une déclaration de pharmacodépendance pour laquelle plusieurs caractéristiques doivent être identifiées :

- un notificateur (professionnel de santé);
- un patient ou usager de substance psychoactives (au minimum, un sexe et un âge réel ou estimé);
- une ou plusieurs substance(s) et/ou médicament(s);
- au moins une modalité de consommation ou un effet en rapport avec une situation d'abus ou de dépendance.

Les notifications sont recueillies sur une fiche de recueil qui est disponible sur le site de l'afssaps et que nous présentons en figure 9.



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

DECLARATION A ADRESSER AU :
Centre de Pharmacodépendance

CACHET du praticien déclarant

PHARMACODEPENDANCE

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

PATIENT

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

Age réel/estimé ηη 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) :

Médicaments (1) ou autres produits : (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

Nom	Voie d'administration (2)	Posologie (3)	Date de début	Date de fin	Commentaires (4)	Effets recherchés

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)

(4) préciser la forme utilisée (aérosol, ampoule, buvard, comprimé, décoction, feuille, graine, poudre, résine, etc.)

Mode d'obtention :

~ prescription (motif à préciser) :

~ autre (à préciser) :

Dosages, recherche de produits éventuellement consommés :

Date	Produit recherché	Prélèvement biologique	Résultat

Tentative(s) antérieures(s) d'arrêt (préciser dates, modalités, évolution) :

Commentaires :

A qui déclarer

Bordeaux
Dr Françoise HARAMBURU
Tél : 05 57 57 46 58
Fax : 05 57 57 46 60
francoise.haramburu@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Lyon
Pr. Jacques DESCOTES
Tél : 04 72 11 69 92
Fax : 04 72 11 69 85
jacques.descotes@chu-lyon.fr

Nantes
Pr. Henri LAMBERT
Tél : 03 83 85 29 17
Fax : 03 83 85 97 71
cep@chu-nantes.fr

Caen
Pr Antoine Coquerel
Tél : 02 31 06 46 70
Fax : 02 31 06 46 73
cep@chucan.fr

Marseille
Dr Marc Valli / Dr Jocelyne ARDITTI
Tél : 04 91 74 50 30
Fax : 04 91 74 50 54
jocelyne.arditti@ap-hm.fr

Nantes
Pr. Pascale JOLLIET
Tél : 02 40 08 40 96
Fax : 02 40 08 40 97
pharmacoddependance@chu-nantes.fr

Grenoble
Dr Michel Mallaret
Tél : 04 76 76 51 46
Fax : 04 76 76 56 55
pharmacoddependance@chu-grenoble.fr

Montpellier
Pr. Jean Pierre BLAYAC
Tél : 04 67 33 67 49
Fax : 04 67 33 67 51
pharmacoddependance@chu-montpellier.fr

Paris
Pr. Sylvain DALLY
Tél : 01 40 05 42 66
Fax : 01 40 05 42 67
samira.djazar@irb.ap-hop-paris.fr

Toulouse
Dr. Manise LAPEYRE-MESTRE
Tél : 05 62 26 06 90
Fax : 05 61 25 51 16
cep.toulouse@ocf.fr

Définitions (Article R.5219-1 du Code de la santé publique)

Pharmacodépendance : Ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs **substances psychoactives** devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le **désir obsessionnel** de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'**auto-administration** de ces substances à des doses **produisant des modifications physiques ou comportementales** qui constituent des problèmes de santé publique.

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs **substances psychoactives**, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus légal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation

L'obligation de signalement

Article R. 5219-13 du code de la santé publique : "Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-2, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice

Figure 9 : Fiche de notification des CEIP

Evaluation de la conduite de consommation

A Nantes, nous évaluons la conduite de consommation du patient par rapport à la définition officielle de la dépendance du DSM IV. Cette définition a été choisie car elle a plus de critères que celle de la CIM, et les critères sont plus cliniques, donc plus objectivables dans les dossiers.

La procédure servant à identifier les items dans les dossiers est décrite ci-après item par item :

Item 1 : tolérance. Elle est définie par le DSM IV « par le besoin de quantités plus fortes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ou par un effet diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance ».

Plusieurs problèmes se posent :

Quand la substance est illégale, il est difficile d'établir la tolérance. La dose prise par l'utilisateur n'est pas connue avec précision, elle dépend de la qualité de la poudre : mélange, produit de coupe. Une consommation supposée importante avec peu de signes cliniques d'intoxication rend la tolérance probable, mais pas certaine

Pour une substance donnée, le niveau de tolérance varie en fonction de ses effets sur le système nerveux. Pour l'évaluation des CEIP, il semble fondamental d'évaluer la tolérance par rapport à l'effet désiré, par le sujet, ou le prescripteur pour les médicaments. Il convient de coter « oui » dans ce seul cas. Le problème se pose systématiquement pour les traitements de substitution : un patient recevant 80mg de méthadone (dose mortelle pour un sujet naïf) est tolérant par rapport à l'effet dépresseur respiratoire, mais concernant l'effet thérapeutique qui est d'éviter la rechute (prise compulsive d'héroïne qui peut être favorisée par l'apparition de signes de manque), il ne peut être considéré comme tolérant s'il n'a pas eu besoin d'augmenter les doses pour obtenir cet effet.

Une augmentation des doses globales quotidiennes ne peut pas amener à elle seule l'évaluateur à coter « oui » : il faut arriver à déterminer s'il s'agit d'une augmentation de la dose pour obtenir l'effet désiré, à coter « oui », ou s'il s'agit d'une multiplication des prises pour répéter cet effet ce qui signe alors un craving ou des signes de manque et non une tolérance par rapport à l'effet désiré.

A posologie fixe, si le sujet ressent une diminution de l'effet, il y a tolérance. A partir des dossiers, quand la posologie est fixe, on a des difficultés à affirmer s'il y a ou non une tolérance.

Item 2 : sevrage caractérisé par le DSM IV par « un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou la prise de la même substance (ou d'une proche) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ».

Nous cotons « oui » quand il y a des signes supposés comme étant des signes de sevrage d'une substance, ou quand il y a administration préventive de médicament à l'arrêt de celle-ci pour éviter ces signes.

Cet item est en général facile à renseigner car des signes physiologiques nets et faciles à détecter sont décrits pour les substances les plus fréquentes ; des problèmes se posent quand on a des doutes quant à l'existence de sevrage pour une substance. Un exemple de substance pour laquelle les signes de sevrage sont difficiles à repérer est le cannabis. Souvent les signes surviennent 4 à 6 jours après l'arrêt et ne sont pas faciles à étiqueter (nervosité, irritabilité, troubles du sommeil...) et difficiles à attribuer à un syndrome de sevrage ; ce d'autant que les pratiques médicales à l'arrêt du cannabis sont très variables (prescription de benzodiazépines, de neuroleptiques, aucune prescription...).

Pour certaines substances, le syndrome de sevrage n'est pas décrit. Nous avons eu le cas à Nantes d'un sujet ayant présenté des épisodes d'agressivité très importante nécessitant une contention et des phénomènes qualifiés d'hallucinations durant les 5 jours suivant l'arrêt du MEOPA (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote) après une utilisation massive et prolongée.

Item 3 : « prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue »

Nous considérons souvent pour les substances illicites comme positif cet item lorsque l'usager dépasse largement l'utilisation expérimentale ou festive en estimant qu'aucun sujet ne pouvait s'imaginer au départ obligé de consommer massivement une substance.

Pour les médicaments, nous considérons le dépassement par rapport à l'indication : par exemple un hypnotique prescrit à l'origine pour une insomnie occasionnelle et maintenu des années entraîne une cotation positive. Les médicaments pour lesquels les pratiques professionnelles sont variées (traitements de substitution, antidépresseurs...) bénéficient souvent du doute et sont coté négativement.

Lorsqu'il s'agit de substances illicites, la question à poser au patient est « comment envisagez-vous votre consommation au départ ? » pour obtenir la réponse à cet item.

C'est la réponse à la question à poser au médecin « Quelle dose et quelle durée pensiez-vous au départ nécessaire à votre patient et celui-ci les dépasse-t-il en dehors d'un contexte d'aggravation de la pathologie initiale ? » lorsqu'il s'agit d'un médicament. Ces doses et durées ne sont pas forcément celles recommandées par le RCP. La gravité d'une pathologie

peut justifier la prescription d'une dose supérieure à celle recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit. Dans ce contexte, on ne peut considérer que le patient réponde positivement à cet item.

Item 4 : « désir persistant ou effort infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance »

Cet item comporte 2 notions, il suffit que l'une des 2 soit présente pour qu'il soit positif : les tentatives infructueuses d'arrêt que le sujet a expérimentées ou le désir d'arrêt qui peut être objectivé par le fait que la notification provient d'une structure ou consultation spécialisée en addictologie (le fait même que le patient consulte dans ce cadre prouve l'incapacité d'arrêt du patient seul).

Les sujets utilisateurs qui n'envisagent même pas l'arrêt de leur consommation sont cotés négativement. De prime abord, ceci peut paraître paradoxal mais en fait le fait de n'avoir jamais éprouvé le désir d'arrêter signe une consommation moins problématique du sujet : le « bénéfice » qu'il en retire est supérieur aux conséquences qu'il subit. Le sujet est encore en adéquation avec sa consommation et n'a pas atteint le stade où il ressent suffisamment d'effets négatifs au sens large pour que l'idée qu'il faudra qu'il arrête un jour s'impose à lui.

Item 5 : « beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex. consultation de nombreux médecins ou déplacements sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets ».

Pour les médicaments, le temps passé sera coté s'il existe un nomadisme pharmaceutique et/ou médical et ce temps sera quantifié selon l'importance du phénomène (plurimensuel, plurihebdomadaire ou quotidien). Ce temps doit être évalué en le comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé (RCP) en fonction des règles de prescription et de délivrance du médicament.

Pour les substances illicites, le temps passé à obtenir la substance doit être renseigné par le notificateur, sinon il est difficilement estimable. Le temps passé à consommer peut être estimé en fonction du nombre de prises (20 joints/j signifie forcément un temps important, de même un grand nombre d'injections...). Le « non » sera coché pour les utilisations festives ou occasionnelles.

Si le temps passé est important mais que le niveau de préoccupation n'est pas précisément évaluable, il convient de cocher le niveau minimal estimé.

Item 6 : « activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance »

La désocialisation peut aussi être mise en évidence par l'intensité des problèmes relationnels du sujet et est souvent révélée par les réactions de l'entourage : c'est le sens de la quantification que nous effectuons, elle vise à préciser le niveau de rupture sociale.

La difficulté de cet item est de différencier les causes et les conséquences de la consommation (une personne peut consommer parce qu'elle expérimente des difficultés sociales ou rencontrer les mêmes difficultés à cause de sa consommation : dans le premier cas l'item est négatif, dans le deuxième cas il est positif).

Le sujet peut s'isoler pour consommer en privé mais il peut aussi changer de milieu social pour passer du temps avec des pairs consommateurs : dans les deux cas l'item est positif.

Item 7 : « utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance ».

Le point clé de ce critère n'est pas l'existence d'un problème mais plutôt l'incapacité du sujet à s'abstenir d'utiliser la substance bien qu'il ait conscience des difficultés qu'elle entraîne. Sur les dossiers il est parfois difficile de faire le lien entre un problème psychologique ou physique et l'utilisation de la substance. Ce lien doit être renseigné par le notificateur. Quant au degré de conscience du sujet de l'origine ou de l'aggravation des troubles, nous considérons que lorsque des problèmes sont mentionnés par le notificateur sur la notification comme étant liés à la consommation, c'est que celui-ci a clairement fait le lien et que le patient est informé ; d'autant plus qu'en milieu hospitalier ce sont ces troubles qui justifient souvent la nécessité de l'arrêt de la consommation.

2. Bases de données de l'assurance maladie

2.1. Données recueillies

Depuis quelques années, l'assurance maladie a organisé le système d'information de l'assurance maladie (SIAM) lui permettant de disposer d'une base de données de

remboursement comprenant les délivrances en officine à l'ensemble des patients inscrits au régime général de l'assurance maladie. Cette base constitue une mine d'information sur :

- l'ordonnance : date de prescription, date de délivrance, médecin prescripteur, médicaments;
- les médicaments : nom, DCI, classe ATC, code CIP (Club Inter Pharmaceutique), quantité délivrée;
- le prescripteur : nom, qualité (généraliste, spécialiste);
- le patient : sexe, âge, présence d'une affection de longue durée, examen biologiques effectués, nombre de prescripteurs, nombre de pharmacies.

Cette base de données a été largement utilisée par les différentes structures de l'assurance maladie avec des objectifs spécifiques, notamment pour assurer un usage optimal des médicaments. En tant que structures intéressées par la connaissance de l'usage de substances psychoactives, certains CEIP, dont celui de Nantes, mènent des études en collaboration avec l'assurance maladie afin de compléter les outils de surveillance du réseau. Ce sont des études en population générale, des études de cohortes, et des études de développement d'indicateurs de mésusage

Les requêtes qui nous sont transmises sont anonymes, tant en ce qui concerne le patient, que le médecin prescripteur, et la pharmacie qui délivre le médicament. Leur identification nous est transmise sous forme de numéros.

Il est possible dans la population source constituée de l'ensemble des sujets bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie des Pays de la Loire de sélectionner une sous-population, ensemble de patients présentant une caractéristique, par exemple ayant eu au moins une délivrance du médicament étudié au cours d'une période définie, ou présentant une surconsommation, ou ayant présenté la même ordonnance (même prescripteur, même date, mêmes médicaments), le même jour, dans au moins deux pharmacies différentes...

A partir de la sélection de cohortes particulières de patients, il est possible de réaliser des études transversales ou longitudinales avec toutefois une limite : les caisses d'assurance maladie ne gardent en mémoire vive que deux années de données. Pour obtenir des données sur une plus longue période, il faut le planifier, et demander la sauvegarde spéciale des données.

2.2. Analyses

Méthodes de calcul de la dose moyenne reçue par le patient

Deux méthodes de calcul ont permis d'estimer la dose moyenne journalière (ADC).

1/ si on estime la durée du traitement (DT) en jours comme la différence entre la date de la dernière délivrance et la date de la première délivrance à laquelle on ajoute 28j (qui correspondent à la quantité maximale délivrée lors de la dernière délivrance selon la législation française), et si on estime la quantité totale délivrée en mg (QT), on peut calculer $ADC=QT/DT$

2/ la deuxième méthode de calcul estime DT comme étant la différence entre la date de la dernière délivrance et la date de la première délivrance, et QT comme étant la quantité délivrée au patient lors de toutes les délivrances exceptée la dernière.

La première méthode a l'avantage d'utiliser toutes les données de délivrances, mais nécessite d'émettre l'hypothèse que la quantité délivrée à la dernière délivrance sera « consommée » en 28 jours. Ceci peut introduire un biais qui sous-estime la consommation des abuseurs (qui eux vont consommer en quelques jours la quantité du mois) ou à l'inverse qui surestime la consommation des personnes qui ne prennent qu'une demi-dose et pour lesquelles la quantité délivrée en un mois va durer deux mois. Cette première méthode a donc été utilisée avec prudence, lorsqu'on voulait aller dans le sens d'une sous-estimation pour ne pas sélectionner à tort des patients.

A partir de la dose moyenne journalière ADC, nous calculons le facteur de surconsommation F qui est le rapport entre ADC et la dose maximale recommandée dans le RCP du médicament.

Analyses descriptives

Des analyses descriptives sont réalisées pour l'ensemble des variables recueillies, des estimations ponctuelles et par intervalles de confiance à 95% sont effectuées pour les variables qualitatives et quantitatives. En cas de non normalité des distributions (attestée par un test de Kolmogorov-Smirnov), les médianes et intervalles interquartiles des variables correspondantes sont fournis.

Des analyses univariées et multivariées sont réalisées pour évaluer le lien entre les différentes variables étudiées et la surconsommation du psychotrope. Deux groupes seront ainsi distingués : le groupe « surconsommant » et le groupe « non surconsommant »..

Analyses univariées

Les analyses univariées consistent, dans un premier temps, à tester l'existence d'une relation entre les variables d'intérêt prises séparément (sexe, âge, qualité du prescripteur ...) et l'appartenance à l'un des groupes. Selon la nature des variables étudiées (quantitative ou qualitative) des tests paramétriques ou non paramétriques ou des tests du χ^2 seront effectués selon la normalité des distributions.

Analyses multivariées

Les facteurs qui ont été précédemment identifiés dans les analyses univariées comme liés au critère étudié sont ensuite incorporés dans des modèles permettant d'effectuer des analyses multivariées. Des modèles de régression logistiques sont employés. Cette méthode est très utilisée dans les sciences de la santé où la variable à prédire est la présence ou l'absence d'une maladie (McGough, Smalley et al., 2005).

La sélection du meilleur modèle permettant d'expliquer les phénomènes observés est effectuée en utilisant des tests du rapport des vraisemblances. L'utilisation de méthodes de sélection ascendantes et descendantes pas à pas permet de sélectionner les facteurs pronostiques les plus importants. Le bon ajustement du modèle sera attesté par le test d'Hosmer-Lemeshow et sa capacité prédictive est évaluée à l'aide de l'estimation de l'aire sous la courbe de ROC.

Il est possible de choisir et d'étudier des comparateurs (témoins positifs : médicaments dont le potentiel d'abus et de dépendance est connu ; témoins négatifs : médicaments non psychotrope, pour lequel aucun cas d'abus ou de dépendance n'a jamais été rapporté)

Parmi les variables utilisées, certaines sont transmises directement par le service médical de l'assurance maladie, d'autres sont créées, en particulier l'estimation de la posologie moyenne quotidienne.

Des études longitudinales de cohortes sont aussi réalisées. La cohorte sélectionnée est suivie sur un temps déterminé et l'évolution d'une ou plusieurs caractéristiques est évaluée (nombre de patients de la cohorte recevant un médicament, nombre de patients de la cohorte bénéficiant d'une surveillance cardiologique par exemple).

Logiciel utilisé : SAS version 9.1

V. RESULTATS

1. Evaluation "classique" du potentiel de dépendance

La publication n°1 présente les résultats d'une enquête officielle d'évaluation du potentiel de dépendance du zolpidem. Cette enquête, mandatée par l'Afssaps, qui a abouti à une modification du RCP du médicament en 2004, analyse les données recueillies en postmarketing sur une période de 10 ans (de 1993 à 2002).

Les résultats des études précliniques conduites sur les animaux et les essais sur l'homme évaluant le renforcement, la discrimination et la dépendance physique (tolérance et sevrage) sont analysés dans une première partie.

Une seconde partie présente les données recueillies en phase IV par le réseau des CEIP : notifications, résultats de l'enquête OSIAP et de l'enquête OPPIDUM.

Enfin les case reports de la littérature sont analysés, en mettant en exergue les items pertinents de la dépendance, tels qu'ils sont définis dans la définition de la dépendance du DSMIV : utilisation de dose plus importantes que celles prescrites, syndrome de sevrage, tolérance. D'autres caractéristiques ont été étudiées : la présence de comorbidités psychiatriques, de comorbidités addictives, le détournement de la voie d'administration (sniff, injection IV) et la recherche de ce que nous avons appelé des « effets psychiques positifs ». En effet, certains patients recherchaient à travers la prise de zolpidem un état de stimulation, d'euphorie, d'anxiolyse.

Les données des CEIP permettent de mettre en évidence un signal d'abus et/ou de pharmacodépendance. En effet, on observe une augmentation du pourcentage de notifications concernant le zolpidem au cours des dix années étudiées (figure 10) ainsi que du pourcentage d'OSIAP contenant du zolpidem sur la même période (figure 11). Le zolpidem est dans le « top ten » des dix premiers médicaments repérés sur les OSIAP, il est en 6^{ème} position en 1999 et en 1^{ère} position en 2004.

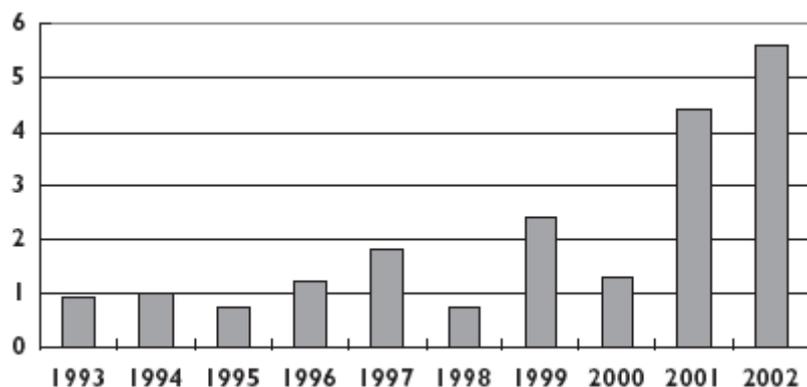


Figure 10 : pourcentage de notifications recueillies par le réseau des CEIP concernant le zolpidem

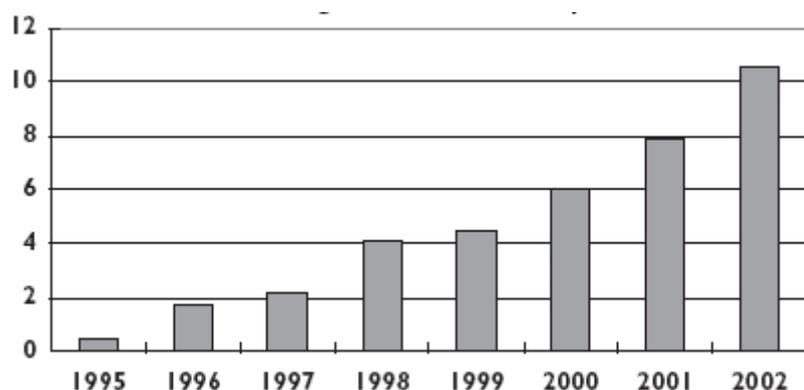


Figure 11 : pourcentage d'OSIAPs recueillies par le réseau des CEIP contenant du zolpidem

Les données de l'enquête OPPIDUM confirment ce signal. On retrouve des items évocateurs d'abus, de dépendance et de détournement parmi les données recueillies. En effet, le mode d'obtention « deal » ou « dans la rue » concerne 15 à 20% des patients (479 parmi les 3422 usagers en 2002). Plus de la moitié des patients (1563 parmi les 2858 usagers en 2001) recherchent à travers la prise de zolpidem un effet psychique positif et plus d'un tiers des patients ressentent une souffrance à l'arrêt.

Les données des CEIP mettent donc en évidence un signal d'abus et de dépendance, mais l'analyse des notifications ne permet pas de caractériser le comportement de dépendance des patients. Ceci est dû à la grande hétérogénéité dans le recueil des cas. Les définitions actuelles d'abus et de dépendance ont certes permis de réduire les confusions conceptuelles des chercheurs et des experts en addictologie, mais les praticiens de terrain sont eux alertés par des signes de manque, un comportement de fraude ou une consommation de doses anormales de la part de leur patient qu'ils qualifient assez logiquement « d'abus » ou de « dépendance » et qu'ils notifient. En aval, l'absence de grille de lecture et d'évaluation des

cas recueillis au niveau des CEIP rend inexploitable ces notifications contenant une information pertinente mais parcellaire.

C'est par contre en utilisant les case reports de la littérature, qui sont par définition circonstanciés, que nous avons pu caractériser les modalités de consommation du zolpidem et identifier deux populations distinctes de sujets dépendants. La première population recherche un effet paradoxal d'euphorie, de stimulation quasi « amphétaminique » en absorbant 3 à 5 comprimés de zolpidem à la fois et en répétant cette prise tout au long de la journée. La deuxième population recherche un effet hypnotique, mais le développement rapide d'une tolérance a entraîné une augmentation des doses le soir ou au cours de la nuit. Notons que dans les deux populations, la majorité des sujets lors de l'initiation du traitement utilisait le zolpidem dans une finalité thérapeutique.

En conclusion, ce travail de recherche des caractéristiques de la dépendance au zolpidem met en exergue la capacité des outils des CEIP à mettre en évidence des signaux d'abus, de mésusage et de dépendance, mais souligne la difficulté d'analyse des notifications recueillies par le réseau et l'absence d'outil de renseignement des dossiers et d'outil de lecture commun. De plus lors de l'analyse des cas, on a mis en évidence l'importance de l'identification du détournement d'usage (ici détournement de l'indication vers une recherche d'effets psychiques positifs et détournement dans certains cas de la voie d'administration) et du repérage du comportement de fraude nécessaire à l'obtention du médicament (falsification d'ordonnance, vol, deal...) dans l'analyse du comportement de pharmacodépendance.

2. Utilisation des items du DSMIV pour caractériser un comportement de dépendance

Le tableau VI synthétise les résultats des publications n°2, n°3 et n°4. Ces publications analysent les caractéristiques du comportement de dépendance à différents médicaments.

La première colonne du tableau indique les items du DSM IV et les croix correspondent à la cotation positive pour le patient de chaque item.

Publication	N°2	N°3	N°4		
	Femme 67 ans gabapentine	Homme 24 ans nadolol	Jeune fille 13 ans MEOPA	Jeune homme 15 ans opiacés MEOPA	
Tolérance	X	X		X	X
Sevrage	X		X	X	
Quantité ou durée>à ce qui était prévu	X	X	X	X	X
Désir d'arrêt			X		
Temps passé		X	X	X	X
Désocialisation	X	X	X	X	X
Persistance de la consommation malgré pb physique			X		X
Commentaires					
Effet psychique positif recherché	Possible	Anxiolytique	« bien être », anxiolyse	Soulagement douleur morale	
Comportement de fraude pour obtenir le médicament	Oui	Oui	Non	Oui	

Tableau VI : résultats des publications 2, 3 et 4

Synthèse de ces travaux :

Pour la première fois, étaient publiés des case reports caractérisant la dépendance à l'aide des items officiels de la définition de la dépendance du DSM IV. Nous voyons aisément que les profils de pharmacodépendance des patients ne sont pas identiques. Cette variabilité tient d'une part au patient lui-même, à ses différentes comorbidités, à ses facteurs de vulnérabilité qui sont discutés dans les articles, mais elle dépend aussi du médicament. En effet, les caractéristiques de la dépendance ne sont pas les mêmes en fonction des substances. On sait par exemple que l'alcool et l'héroïne entraînent une désocialisation importante et rapide, contrairement aux benzodiazépines et à la cocaïne. Ces notions sont retrouvées dans la littérature. Mais on n'a aucune idée si il y a des différences par exemple

de tolérance, de sevrage ou de désocialisation à l'intérieur d'une même classe pharmacologique, ou pour une même substance dans deux populations différentes (personnes âgées et sujets jeunes par exemple). L'analyse des items retrouvés sur de grands échantillons permettrait ces comparaisons.

Parmi les caractéristiques à souligner dans le comportement de consommation des patients, on note ici encore des effets psychiques positifs, non thérapeutiques, recherchés à travers la prise des médicaments concernés. Ces effets sont parfois méconnus des professionnels de santé : si on prend l'exemple de la gabapentine, l'effet « marijuana like » apparaissant à faible dose n'était à l'époque de la notification pas connu des professionnels, mais était connu des usagers.

Le comportement de « transgression », de fraude nécessaire à l'obtention du médicament est aussi remarquable chez la plupart des patients : exagération des symptômes, demandes incessantes de médicaments sans prescription pour la patiente recevant de la gabapentine ; falsification massives d'ordonnances, création d'ordonnances pour le patient recevant du nadolol ; fausse évaluation de la douleur sur les EVA, chantage, exagération des symptômes, comportements volontaires pour obtenir le médicament (arrachage des pansements, souillure car les pansements et les changes sont fait sous MEOPA) pour le patient prenant des opiacés et du MEOPA.

Une évaluation standardisée des notifications permet ainsi d'identifier des médicaments dont on ne connaissait pas le pouvoir addictif, tels la gabapentine, le nadolol et le MEOPA. Les notificateurs n'étaient pas des spécialistes en addictologie (pharmacien pour la gabapentine, médecin généraliste pour la gabapentine, oncologue pédiatre et externe en pharmacie pour le MEOPA et les opiacés). Ils ont su circonscire les dossiers en répondant précisément à nos questions item par item.

Le dossier de notification du jeune homme de la publication n°4 était le premier cas clinique dans lequel nous arrivions à distinguer des caractéristiques différentes dans le comportement de dépendance du même individu en fonction des substances. Cette étape a constitué un virage essentiel dans les analyses conduites par les CEIP qui doivent évaluer le potentiel de dépendance de chaque substance chez un patient donné, et non les caractéristiques cliniques globales de la dépendance de ce patient.

3. Création d'outils d'identification et d'évaluation de la pharmacodépendance

3.1. Score de gravité de la pharmacodépendance à une substance

La publication n°5 présente la création du score de gravité de la pharmacodépendance à une substance.

Contexte

Les outils épidémiologiques des CEIP permettent d'émettre des hypothèses lors des enquêtes ou points demandés par l'Afssaps afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de médicaments ou substances. Les données émanant de l'ensemble des CEIP sont alors colligées et synthétisées par un CEIP rapporteur. Ce travail en réseau exige un recueil et une évaluation homogène dans le temps et pour l'ensemble des CEIP. L'homogénéité du recueil et de l'analyse pour les outils OSIAP, OPPIDUM, DRAMES, SINTES et Soumission chimique est obtenue grâce à l'application de procédures nationales établies afin que tous les centres réalisent les recueils de la même façon et sur les mêmes périodes. L'analyse des données est ensuite centralisée et effectuée par le centre « responsable » de l'outil.

Pour les notifications spontanées, **il n'existait pas avant la création du score présenté ici, d'outil permettant une évaluation commune** aux différents centres. Chaque centre recueille les notifications des professionnels du territoire sur lequel il est implanté, et les évalue. Or une harmonisation de la lecture des cas et la mise en place d'une évaluation commune de la gravité des pharmacodépendances notifiées sont indispensables.

Nous avons décrit dans la partie « évaluation des conduites de consommation » plusieurs outils permettant d'évaluer les types de consommations et plusieurs domaines de fonctionnement. Plusieurs limites à l'utilisation de ces outils peuvent être soulignées :

- il est nécessaire de choisir son test selon que l'on veut faire du dépistage ou de l'évaluation;
- les tests sont spécifiques d'une substance;
- les tests d'évaluation sont souvent inutilisables en pratique quotidienne car s'ils permettent une bonne évaluation, ils sont très long à appliquer et très difficiles à interpréter;
- il existe peu d'outils en langue française;
- peu d'outils sont validés;
- **aucun outil n'est adapté à l'évaluation des dossiers par les membres des CEIP**

Contenu

L'évaluation en pharmacodépendance est très spécifique : elle n'identifie pas un effet indésirable, et de ce fait la méthode d'imputabilité de la pharmacovigilance n'est pas applicable. Elle doit être à la fois applicable aux médicaments et substances. Elle ne se focalise pas sur un symptôme clinique, mais elle doit nous permettre de quantifier et qualifier un comportement qui peut être protéiforme. Elle est **longitudinale** et est réalisée à partir des notifications.

L'évaluation du pharmacologue ne se substitue en rien à celle de l'addictologue : celui-ci, nous l'avons détaillé dans la partie I de ce travail, diagnostique un comportement chez un patient. Il s'intéresse aux facteurs de vulnérabilité, de gravité (précocité, conduite auto-thérapeutique) et aux facteurs de pronostic (motivation). Le pharmacologue évalue un médicament ou une substance en fonction de la gravité du comportement auquel ils sont associés ; il cherche à quantifier leur potentiel de dépendance.

La réponse pour chaque dossier doit être standardisée pour permettre une évaluation en réseau.

Les critères d'évaluation doivent être simples, faciles à mesurer sur la base de définitions communes et bien comprises, pertinents, acceptés par les pharmacologues, les CRPV et reconnus par les addictologues. L'objectif est d'obtenir une évaluation homogène, reproductible et fiable des notifications. Le fait de quantifier cette évaluation en utilisant un score ouvre l'évaluation de la dépendance dans le champ de la pharmacoépidémiologie et permet d'envisager des comparaisons de la pharmacodépendance en fonction des substances, ou dans des populations différentes.

L'outil créé est basé sur les items du DSM IV de la dépendance auquel a été rajouté un item évaluant le comportement de transgression du patient. Ce dernier item est constitué de 2 notions : si une de ces notions est répondue « oui », l'item est positif.

- la fraude : cet item est coté positif dès lors qu'il s'agit d'une substance illicite. Il peut aussi concerner les médicaments lorsque le sujet utilise des moyens frauduleux pour se les procurer (falsification d'ordonnances, mensonge, exagération, deal, nomadisme médical...);
- le mésusage ne peut être affirmé que par rapport à un usage défini, autrement dit on ne peut parler de mésusage que pour les substances licites. Dans ce cadre, on parle de mésusage lorsque l'utilisation n'est pas conforme à l'usage défini par le RCP, en ce qui concerne l'indication (par exemple utilisation du zolpidem à forte dose pour

obtenir un effet stimulant et non hypnotique), ou la voie d'administration (par exemple injection de buprénorphine).

Nous n'avons pas séparé ces deux notions car elles signifient toutes deux la transgression et nous n'avons pas voulu créer un item qui serait systématiquement coté « non » pour les substances illicites comme cela est le cas du mésusage.

La *validité de contenu* de l'outil a été appréciée par un groupe d'experts des CEIP qui ont évalué dans quelle mesure les items de l'instrument semblaient mesurer les aspects qu'ils prétendent mesurer. La *validité de construit* a été basée sur une sélection d'items propres à mesurer les aspects fondamentaux de la pharmacodépendance jugés cohérents avec les connaissances théoriques du phénomène étudié.

La quantification obtenue à l'aide du score nécessitait une pondération : instinctivement, on imagine bien que le patient qui présente les sept items du DSM IV est plus « grave » que celui qui n'en présente que deux ou trois. De plus certains items sont plus péjoratifs que d'autres : certains items sont tolérés si le rapport bénéfice/risque reste favorable. Par contre l'apparition d'autres items ou l'absence notoire de bénéfice (substances illicites) impliqueront un changement de stratégie thérapeutique et une prise en charge : la prise en charge n'est pas forcément nécessitée par le diagnostic de pharmacodépendance ou non, mais par la notification de conséquences dommageables de cette dépendance. C'est pourquoi dans le score, nous avons effectué une pondération des items correspondant aux « conséquences dommageables » (items 5 à 8) du comportement de dépendance, objectivables dans les dossiers de notifications.

L'outil et sa cotation sont présentés sur la figure 12.

1/ Tolérance (diminution effet ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début)

Oui Non NR

2/ Symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter

Oui Non N'a jamais arrêté NR

3/ Doses supérieures ou durée supérieure à ce qui était prévu

Oui Non NR

4/ Désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

Oui Non NR

5/ Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(es) médicaments ou substance(s)

- 0 - Non
- 1 - Préoccupation plurimensuelle
- 2 - Préoccupation plurihebdomadaire
- 3 - Préoccupation quotidienne voire pluriquotidienne

NR

6/ Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation

- 0 - Non
- 1 - Tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical.
- 2 - Arrêts de travail, avertissements, isolement familial, signalement du problème.
- 3 - Perte d'emploi, de logement, rupture familiale totale.
-

7/ Problèmes de santé causés par la consommation. Par exemple, troubles de la mémoire, chutes dues à la prise de benzodiazépines...

Oui Non NR

8/ Comportement de transgression

Ø **Fraude/détournement : exagération des symptômes, modification des doses, falsification d'ordonnances, consommation de substances illicites....**

Oui Non NR

Ø **Mésusage**

Oui Non NR

NR : Non renseigné

**1 point si
« OUI »**

**5 points si
différent de
0 ou
« OUI »**

Figure 12 : score de gravité de la pharmacodépendance à une substance

Pour chaque substance repérée dans les notifications, un calcul du score de gravité de la pharmacodépendance est réalisé par le CEIP qui fait le recueil. A chaque sujet est attribué un score par substance consommée.

Synthèse

Ce score de gravité améliore l'interprétation des notifications, cible les médicaments entraînant des conséquences dommageables. Il s'ajoute aux autres données disponibles et rend possible une mutualisation nationale des données. Cet outil est en cours de validation dans le cadre d'un PHRC national obtenu en 2007.

Ce score a été présenté lors de la première journée nationale de pharmacodépendance organisée à l'occasion du 2^{ème} congrès annuel conjoint des sociétés de Pharmacologie Thérapeutique et Physiologie (P2T) à Toulouse en avril 2007 (publication n°6).

Complémentarité par rapport à l'évaluation de pharmacovigilance

Lorsque coexistent une situation de pharmacodépendance et un effet indésirable patent, les dossiers vont être analysés à la fois par le système national de pharmacovigilance et par le système de pharmacodépendance.

La publication n°7 présente un exemple de cette double évaluation à travers l'analyse de 18 cas de diminution d'efficacité ressentie par les patients lors du passage du Subutex® à la Buprénorphine arrow®.

Selon la méthodologie de pharmacovigilance, l'effet indésirable imputé est « manque d'efficacité pour le médicament Buprénorphine arrow® ». L'effet était dans tous les cas « non grave » selon les critères de gravité utilisés en pharmacovigilance. L'imputabilité était identique dans les 18 cas : C3 S2 B0 (chronologie vraisemblable, sémiologie plausible, effet non décrit dans la littérature) ce qui signifie que le lien de causalité entre la prise de Buprénorphine arrow® et l'effet de diminution d'efficacité ressentie est vraisemblable et que cet effet est non décrit lors du passage du princeps au générique.

Selon la méthodologie de pharmacodépendance, nous avons étudié dans le temps l'évolution du score de gravité lors du passage du Subutex® à la Buprénorphine arrow® : le score de gravité de la pharmacodépendance n'a pas été modifié de la même manière chez tous les patients ; on observe une variation allant de +1 à +12 points. Ainsi les conséquences cliniques de l'inefficacité ressentie par les patients ne sont pas les mêmes pour tous les patients.

Cet exemple souligne bien la spécificité de l'évaluation en pharmacodépendance qui n'« impute » pas un effet à un médicament, mais doit dégager les caractéristiques de l'état « pharmacodépendance ».

3.2. Outils épidémiologiques à partir des bases de données de l'assurance maladie

3.2.1. Critère de sélection « dose »

Application du critère de sélection dose

Ce critère de sélection a été utilisé afin de mener une action originale de communication vers les professionnels de santé avec pour objectif d'obtenir une diminution de la surconsommation de psychotropes (publication n°8). Les patients ayant reçu pendant une période minimale de 3 mois une quantité supérieure à deux fois la dose maximale recommandée par le RCP d'au moins un médicament psychotrope ont été sélectionnés. L'ensemble des professionnels de santé ayant prescrit ou délivré ce ou ces psychotropes a reçu un courrier et un récapitulatif des quantités délivrées à leur patient.

Cette étude est à la fois transversale (étude des médicaments surconsommés dans la cohorte sélectionnée) et longitudinale (nous avons suivi la cohorte et répété l'analyse afin de mesurer l'impact de ce programme).

Le calcul de la dose moyenne journalière a été réalisé selon la première méthode exposée plus haut, qui tend à sous estimer les surconsommations. Ceci permettait de sélectionner avec plus de spécificité les patients surconsommants. Les associations de plusieurs benzodiazépines ou de plusieurs hypnotiques n'étaient pas prises en compte dans les critères de surconsommation.

6.2% des patients qui reçoivent des médicaments psychotropes reçoivent une quantité supérieure à la dose maximale recommandée ; parmi eux, 4.5%, 1390 patients (soit 0.3% des sujets recevant des psychotropes) reçoivent une quantité supérieure à deux fois la dose maximale recommandée. La moyenne d'âge était de 55 ans mais les plus fortes quantités étaient délivrées à des sujets jeunes, la cohorte était constituée de 62% de femmes. Parmi les classes pharmacologiques retrouvées, les hypnotiques arrivaient en tête avec 13% des patients recevant des doses supérieures aux doses recommandées ; ce pourcentage était variable selon les molécules : 30% pour l'estazolam et le nitrazépam, 25% pour le clorzébate.

Les surconsommations de zolpidem étaient moins fréquentes que celle de zopiclone, mais beaucoup plus importantes quantitativement (allant jusqu'à 27 fois la dose recommandée, alors que pour la zopiclone, le maximum était de 8 fois).

Ce travail avait pour objectif d'abaisser la surconsommation de psychotropes dans notre région : cet objectif a été atteint. L'impact de cette action de communication sera discuté dans la partie 4 de ce travail. La sélection des patients uniquement sur un critère de dose était alors justifiée. Néanmoins, même si ce critère est simple à mettre en œuvre, même s'il correspond à un des items de la définition officielle de la dépendance, il reste très peu spécifique de l'usage volontaire et compulsif d'un médicament. Parmi les 1390 patients sélectionnés, 422 étaient en ALD pour des troubles sévères du comportement et de la personnalité et ont été pour cette raison exclus de notre action de communication. Nous avons jugés que leur état justifiait peut-être la prescription de doses importantes, et que leur participation à cette action pouvait être un facteur de déséquilibre dans leur prise en charge.

Application du critère de sélection dose et caractérisation de la dépendance médicamenteuse

La publication n°9 présente une méthode originale pharmacoépidémiologique de distinction, à partir du critère de surconsommation, entre (i) le comportement de dépendance caractérisé par une recherche compulsive du médicament de la part du patient et (ii) la surprescription voulue par le prescripteur à la recherche d'une meilleure efficacité thérapeutique.

Nous avons sélectionné dans les bases de données régionales de l'assurance maladie, les patients ayant reçu au moins deux délivrances (nécessaires au calcul par la deuxième méthode, plus précise, de la dose moyenne journalière) de différents médicaments :

- la tianeptine, antidépresseur dont la dose maximale recommandée est de 100mg/j et dont le potentiel d'abus et de dépendance est connu;
- le milnacipran, antidépresseur dont la dose maximale recommandée est de 100mg/j et pour lequel nous n'avons repertorié aucune notification de dépendance alors que nous avons constaté, lors de nos analyses des bases de données, un surdosage fréquent.

Pour les deux antidépresseurs, nous avons effectué une analyse descriptive, puis comparative de la base en comparant les sujets recevant une dose supérieure à deux fois la

dose recommandée et les autres. La limite de « deux » a été choisie dans ce travail car on trouve dans la littérature des essais cliniques évaluant l'efficacité du milnacipran à 200mg/j. Une régression logistique a ensuite été réalisée afin de déterminer les variables les plus liées au statut de surconsommant.

Dès l'analyse descriptive des fichiers, des variables pouvant suggérer l'abus et la dépendance sont identifiées pour la tianeptine : l'étendue du nombre de prescripteurs est la même pour les deux antidépresseurs, mais l'étendue du nombre de pharmacies ayant délivrées le médicament est de 12 pour la tianeptine (contre 5 pour le milnacipran) ; de même, l'étendue du nombre de délivrances est de 38 pour la tianeptine (contre 15 pour le milnacipran) au cours des 6 mois de surveillance. L'étendue de la distribution du facteur F de surconsommation est de 11 pour la tianeptine (contre 4 pour le milnacipran) ; par contre 32% des patients recevant du milnacipran reçoivent une dose supérieure à la dose maximale recommandée alors que ce chiffre n'est que de 7% pour la tianeptine.

Des variables pouvant suggérer la gravité de la pathologie et/ou l'inefficacité du traitement sont identifiées pour le milnacipran : seuls 59% des patients sont suivis par un médecin généraliste (79% pour la tianeptine), le nombre moyen de psychotropes délivrés est significativement plus élevé (2.3 contre 1.7 pour la tianeptine), seuls 17% des patients n'ont pas reçu de benzodiazépine associée (25% pour la tianeptine), 34% des patients reçoivent un autre antidépresseur au cours de la période d'étude (21% pour la tianeptine) et 26% des patients reçoivent un neuroleptique en association (14% pour la tianeptine).

L'application de la méthode de régression logistique au groupe de patients recevant plus de deux fois la dose recommandée pour chaque antidépresseur permet de mettre en exergue des variables liées au statut de surconsommant différentes selon les médicaments : le suivi par un psychiatre (OR=11.1, [3.34-36.95]) et l'association à un neuroleptique (OR=2.6, [1.36-5.02]) pour le milnacipran et le nomadisme pharmaceutique (OR=17.4, [4.51-66.95]) et l'association avec un hypnotique (OR=4.2, [1.22-13.23]) pour la tianeptine.

Cette méthodologie originale répond à un réel besoin des autorités de santé qui est de caractériser l'usage et le mésusage en phase IV. L'application de cette méthode de pharmacoépidémiologie permet de formuler plusieurs conclusions claires :

- pour la tianeptine, il existe un détournement d'usage qui concerne une faible proportion des utilisateurs, et chez les patients sous milnacipran, on retrouve des critères de gravité de la maladie associés à des critères d'inefficacité du traitement.
- On peut se poser aussi la question de la place du milnacipran dans la stratégie thérapeutique. Les recommandations ANAES précisent que « toutes les classes

thérapeutiques ont montré leur efficacité dans l'épisode dépressif. Il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative d'activité entre les imipraminiques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) chez les patients traités en ambulatoire » par contre « le risque d'abandon de traitement toutes causes confondues est plus faible sous IRSS et IRSNA » « les IRSS et IRSNA sont donc considérés comme mieux tolérés notamment à long terme ». « Le choix d'un antidépresseur repose préférentiellement sur quelques critères spécifiques (utilisation d'effets latéraux, indications spécifiques dans certaines comorbidités, respect des contre-indications). Il est recommandé de choisir l'ATD le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive et le plus simple à prescrire à dose efficace ». Cependant il semble qu'une stratégie généralement acceptée est de commencer le traitement par un IRSS chez les patients ambulatoires atteints d'une dépression légère à modérée (Katzung, 2006). Ceci relègue de fait les IRSNA en deuxième intention de traitement.

Cette publication pose les bases d'une méthodologie intéressante à approfondir. Nous avons montré qu'il était possible d'analyser les fichiers des psychotropes et d'obtenir une « empreinte » caractéristique d'un médicament ayant un potentiel d'abus ou de détournement. Il reste un travail méthodologique important à effectuer dans cette optique, en particulier la détermination capitale du seuil de surconsommation pertinent avec établissement de courbe de roc. En effet, les comparaisons des groupes surconsommants ou non sont basées sur la distinction de ce seuil discriminant. Se référer uniquement au seuil défini dans la rubrique posologie du RCP est limitatif : en effet si un grand nombre de praticiens s'autorisent à le dépasser lors de leurs prescriptions, ce n'est pas le seuil discriminant.

3.2.2. Critère de sélection « fraude »

L'intérêt de la surveillance du comportement de fraude dans l'évaluation de la pharmacodépendance est de plus en plus souligné : la compulsion, qui est au cœur même du syndrome de dépendance, peut entraîner à terme des comportements délictueux ou de délinquance nécessaires pour se procurer le médicament ou la substance responsable de la dépendance. Dans le score de gravité de la dépendance à un produit, le comportement de

fraude est inclus dans les conséquences dommageables au sein de l'item « transgression ». Dans le cadre du médicament, ce comportement délictueux peut prendre la forme de l'utilisation frauduleuse d'ordonnances.

La prise en compte de ce comportement de fraude s'est tout d'abord traduit par la création, par les CEIP, d'un outil national de surveillance de la fraude par falsification d'ordonnances : l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicatrices d'Abus Possibles). Cette enquête, réalisée deux fois par an, les mois de mai et de novembre, consiste à recueillir pendant ces périodes les ordonnances falsifiées détectées par les pharmaciens d'officine.

Cependant, l'outil OSIAP souffre d'une sous-déclaration, du fait de la difficulté certaine à détecter les ordonnances falsifiées, et ce pour plusieurs raisons : la généralisation de l'usage de l'informatique pour prescrire qui rend facile la création de fausses ordonnances, l'utilisation assez restreinte d'ordonnances sécurisées qui devaient permettre de limiter la fraude, les vols de blocs d'ordonnances dans les cabinets médicaux...

C'est pourquoi, la création d'un outil de détection des ordonnances falsifiées, *a posteriori*, c'est-à-dire lorsqu'elles ont été délivrées et remboursées, sans être repérées par les pharmaciens, est indispensable.

Nous avons sélectionné (travail n°10 soumis) dans les bases de données régionales de l'assurance maladie, des patients à comportement hautement suspect de fraude : les patients ayant présenté au moins une fois au cours de l'année 2005 une même ordonnance, le même jour, dans au moins deux pharmacies différentes, chaque présentation ayant donné lieu à une délivrance.

Un double diagnostic de fraude a été attribué à ces patients :

- par le service médical : le service médical a porté son diagnostic en analysant l'ensemble du dossier médical du patient, complété si besoin par la convocation de celui-ci ;
- par le CEIP : le CEIP a créé un profil de fraude pour chaque patient basé sur 5 critères (nombre de répétitions du comportement de multiprésentation d'ordonnances, nombre moyen de délivrances par ordonnance, nombre de pharmacies différentes vues au cours de l'année, nombre de répétitions de l'ordonnance complète : nombre de délivrance intégrale de l'ordonnance en plus de la délivrance normale, potentiel de détournement des médicaments).

Les qualités métrologiques de l'outil ont été calculées.

Les patients sélectionnés ont été classés en trois groupes : groupe I (répétition du comportement de multiprésentation au moins trois fois au cours de l'année), groupe II (répétition deux fois) et groupe I (une multiprésentation d'ordonnance). Pour 25 patients, les diagnostics de fraude ont été concordants (17 groupe I et 8 groupe II). Ces patients ont obtenu à l'aide de 114 ordonnances, 553 délivrances dans 288 pharmacies. Si on émet l'hypothèse optimiste que les ordonnances initiales étaient des vraies ordonnances, ceci porte à 439 (553 - 114) le nombre d'ordonnances falsifiées remboursées détectées par cette méthode non exhaustive en un an.

Deux possibilités ont été envisagées pour calculer les qualités métrologiques :

- étude des groupes I et II, la sensibilité est de 69.4% et la spécificité de 99.5% ;
- étude du groupe I seul, la sensibilité est alors de 47.2% (on identifie moins de fraudeurs) et la spécificité de 100% (il n'y a pas de faux positifs, tous les patients identifiés sont bien fraudeurs).

Malgré des limites (détection uniquement des ordonnances falsifiées portées au remboursement, non détection des patients fraudeurs qui ne multiprésentent pas leur ordonnance le même jour), cet outil a permis de détecter des ordonnances falsifiées et des patients fraudeurs avec une excellente spécificité. On imagine aisément les futures applications de cet outil : étude des médicaments retrouvés sur ces ordonnances falsifiées, comparaison des médicaments retrouvés avec cet outil et de ceux retrouvés au moyen de l'outil OSIAP. En se dégageant des préjugés que le pharmacien peut avoir face à des médicaments connus pour être détournés, notre outil original permet la découverte et le suivi de nouvelles tendances de consommation, non détectées en officine.

Actuellement, cet outil est en cours de validation au CEIP de Nantes afin de vérifier la stabilité des mesures ; une utilisation à plus grande échelle, dans d'autres régions, est prévue et nous avons réalisé un programme d'automatisation de cet outil.

4. Mesure d'impact d'actions de minimisation du risque

Aujourd'hui, un des défis des autorités de santé est d'obtenir une minimisation du risque. Nous avons décrit dans la première partie de ce travail les outils de minimisation du risque. Cette minimisation du risque ne peut être obtenue qu'au prix d'une évaluation scientifique et exacte du risque. C'est en effet cette évaluation qui permettra de prendre la ou les mesure(s) réglementaires les plus adaptée(s). Mais une fois ces mesures instaurées, il va

falloir prouver, à l'aide d'indicateurs pertinents, qu'elles sont efficaces en termes de diminution du risque.

La dernière partie de notre travail s'inscrit dans l'évaluation de l'impact des actions de minimisation du risque.

4.1. Impact d'une action réglementaire

La publication n°11 montre l'impact d'une action réglementaire : l'application du régime des stupéfiants au flunitrazépam (tout en le laissant inscrit sur la liste I des substances vénéneuses) ; ainsi la prescription des spécialités à base de flunitrazépam doit être écrite en toutes lettres, sur ordonnances sécurisées, pour une durée limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours (arrêté du 1^{er} février 2001). Cette réglementation a été édictée pour contrôler le détournement à des fins de toxicomanie du flunitrazépam.

En sélectionnant l'ensemble des assurés ayant reçu du flunitrazépam avant l'application de cette mesure et en suivant leur consommation d'hypnotiques durant une période de 8 mois, nous avons pu montrer l'impact de cette mesure en terme de :

- l'étude des mésusages (quantité journalière reçue et associations d'hypnotiques) ;
- le remplacement éventuel du flunitrazépam ;
- la consommation associée de psychotropes.

A la suite de la modification de la législation, on observe une réduction majeure de la consommation de flunitrazépam, compensée seulement en partie par la prescription d'autres hypnotiques, puisque après un délai de sept mois, près d'un patient sur deux de la cohorte sélectionnée ne reçoit plus aucun traitement : la réglementation a donc bien eu un impact majeur sur les pratiques médicales.

Ce type d'étude est indispensable en termes de santé publique : elle permet d'une part de vérifier que la mesure prise est efficace ; elle permet aussi d'anticiper le risque. Il est en effet très important de savoir par quel(s) médicament(s) va être remplacé le médicament qui fait l'objet de la mesure réglementaire afin d'être très vigilant quant à l'apparition de nouveaux détournements de médicaments. Nous ne pouvons établir de lien de causalité, mais dans les années qui ont suivi, tous les outils des CEIP ont montré une augmentation des indicateurs de détournement du zolpidem parallèlement à la diminution de ceux du flunitrazépam. Ceci

pourrait suggérer le remplacement du Rohypnol® par un hypnotique connu pour être fréquemment détourné de son utilisation thérapeutique.

4.2. Impacts des actions de communication

4.2.1. communication des autorités de santé vers les professionnels de santé

La rapidité et l'efficacité de la communication entre les différents professionnels de santé, qui débute lors de l'identification d'un effet indésirable grave, se poursuit par la réaction des autorités de santé et aboutit à la modification du comportement de prescription des médecins sont fondamentales en termes de santé publique et de minimisation du risque. La communication rapide vers les professionnels de santé se fait par l'intermédiaire de communiqués de presse de l'Afssaps et de lettres aux prescripteurs émanant de l'Afssaps ou des laboratoires concernant les informations importantes de pharmacovigilance. La publication n°12 présente une évaluation de l'impact des communications des autorités de santé sur les pratiques médicales à travers deux exemples : célécoxib et prise en compte de la nouvelle contre-indication concernant les risques cardiovasculaires ; pergolide et prise en compte du risque de valvulopathie cardiaque.

Pour le célécoxib, après les communications des autorités de santé, on observe une diminution majeure (72%) du nombre de patients à risques exposés ainsi que du nombre total de patients exposés (diminution de 63%). Pour le pergolide, on observe une diminution de seulement 14% de l'absence de suivi cardiologique chez les patients (183 patients au lieu de 222 parmi les 277 patients traités pendant au moins 6 mois).

La médiatisation explique une telle différence d'impact alors qu'il s'agit d'un même type de communication, concernant dans les deux cas des effets indésirables graves. « L'affaire des coxibs » a en effet marqué l'actualité et la communication des autorités de santé a entraîné une diminution des patients à risques exposés à peine supérieure à la diminution du nombre de patients exposés dans la population générale. La communication des autorités de santé qui faisait suite à un battage médiatique important a entraîné une attitude de peur de prescription chez les médecins. Au nom du « principe de précaution », l'ensemble des prescriptions chez l'ensemble des patients a diminué. Dans le cas du pergolide, l'impact de la communication a été mineur, puisque la grande majorité des patients exposés ne bénéficie encore pas de suivi cardiologique.

Dans une société qui revendique la transparence, il semble donc au vu de ces deux exemples qu'il faille alerter le grand public pour obtenir une communication médicale efficace. Le

problème est que, la modification des pratiques médicales qui en découle alors est trop importante et injustifiée. Certains patients, qui ne présentaient pas de risque, ne bénéficient plus du traitement. Ceci pose aussi le problème de la confiance des professionnels de santé et du grand public par rapport aux évaluations des autorités de santé. Dans le cas où il n'y a pas de médiatisation, l'impact de la communication vers les professionnels de santé sur les pratiques médicales est trop faible. Dans les deux cas, les mesures de minimisation du risque au travers de la communication ne sont pas pleinement satisfaisantes.

4.2.2. Communication directe et ciblée vers les professionnels de santé

La publication n°8 présentée dans le chapitre 3.2.1 « critère de sélection dose » permet la mesure de l'impact d'une communication ciblée et personnalisée vers les professionnels de santé. En effet les professionnels de santé concernés par les patients recevant une dose supérieure à deux fois la dose maximale recommandée d'au moins un psychotrope ont reçu un courrier personnel les informant de la situation de leur patient, de l'éventuel nomadisme médical ou pharmaceutique pratiqué par celui-ci et précisent les éventuelles prescriptions simultanées émanant de médecins différents. Un rappel de l'obligation de signalement des cas de pharmacodépendance et de la possibilité de s'informer auprès du CEIP a été aussi mentionné dans le courrier.

L'impact de cette action de communication de l'assurance maladie a été important puisque un an après on a observé une diminution de 14% du pourcentage de patients recevant plus de deux fois la dose maximale recommandée, alors que le nombre de patients recevant des psychotropes avait augmenté de plus de 4% au cours de la même période.

Les patients remplissant le critère d'inclusion mais bénéficiant d'une ALD pour des troubles graves du comportement ou de la personnalité avaient été exclus de notre programme. Il est intéressant de noter que dans cette population pour laquelle aucune action n'a été menée, on observe aussi au cours de la période une diminution significative de 15% de la valeur moyenne du facteur de surconsommation F (diminution de 27% dans la population de notre étude). L'impact de cette action de communication a donc dépassé le cadre de la population ciblée. Dans ce contexte, contrairement à l'exemple précédent, il s'avère positif : il semble que les médecins aient été sensibilisés à la forte surconsommation de leurs patients à partir de quelques exemples, et que cela aient de ce fait modifié leurs pratiques médicales vis-à-vis de l'ensemble de leurs patients surconsommants. Cette action s'apparente en ce sens à une action de formation.

Publication n°1

Evidence of zolpidem abuse and dependence : results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey

Caroline Victorri-Vigneau, Eric Dailly, Gwenaëlle Veyrac, Pascale Jolliet

British Journal of Clinical Pharmacology 2007; 64(2) : 198-209

Publication n°2

Abuse, Dependency and Withdrawal with Gabapentin: A first Case Report

Caroline Victorri-Vigneau, Marylène Guerlais, Pascale Jolliet

Pharmacopsychiatry 2007; 40 : 43-45

Publication n°3

Anxiety, Phobia and Nadolol Abuse: A Case Report

Caroline Victorri-Vigneau, Marie Bronnec, Stéphane Prétagut, Pascale Jolliet

Pharmacopsychiatry 2008

Publication n°4

Children with cancers and addiction: necessity to link the consideration of anxiety and pain

Caroline Victorri-Vigneau, Morgane Guillou, Marie-Hélène Drouineau, Françoise Méchinaud, Pascale Jolliet

Soumis au Journal of Clinical Psychopharmacology

Publication n°5

Score de gravité de la pharmacodépendance: proposition d'une grille d'évaluation des notifications des CEIP

Caroline Victorri-Vigneau et Pascale Jolliet

Thérapie 2007, 61(6) : 517-522

Publication n°6

Premières journées nationales de pharmacodépendance (CEIP). Place de la pharmacodépendance dans l'évaluation du médicament

Joëlle Micaléff, Pascale Jolliet Caroline Victorri-Vigneau, Michel Mallaret, Nathalie Richard, Françoise Haramburu, Maryse Lapeyre-Mestre

Thérapie 2008, 63(1) : 55-65

Publication n°7

Un exemple de complémentarité entre l'évaluation des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et celle des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

Caroline Victorri-Vigneau, Marie Gérardin-Marais, Michel Mallaret, Pascale Jolliet

Soumis à Thérapie, en cours de correction

Publication n°8

How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropic drugs in western France

Caroline Victorri-Vigneau, Gilles Basset, Pascale Jolliet

European Journal of Clinical Pharmacology 2006; 62 : 311-316

Publication n°9

Epidemiological discrimination of pharmacodependence behaviour: the example of antidepressant drugs

Caroline Victorri-Vigneau, Véronique Sébille, Marie Gérardin-Marais, Dominique Simon, Jacques Pivette, Pascale Jolliet

Soumis à European Addiction Research

Publication n°10

**Création et validation d'un outil de détection de la fraude par falsification
d'ordonnance à partir des bases de données de l'assurance maladie**

Caroline Victorri-Vigneau, Katia Larour, Dominique Simon, Jacques Pivette, Pascale Jolliet

Soumis à Thérapie

Publication n°11

Impacts de la nouvelle réglementation du flunitrazépam sur la consommation d'hypnotiques

Caroline Victorri-Vigneau, Gilles Basset, Michel Bourin, Pascale Jolliet

Thérapie 2003; 58(5): 425-430

Publication n°12

Réactivité et communication des décisions de pharmacovigilance des autorités de santé vers les professionnels de santé: exemples du pergolide et du célécoxib

Caroline Victorri-Vigneau, Marie Marais, Gwenaëlle Veyrac, Anicet Chaslerie, Jacques Pivette, Pascale Jolliet

Thérapie 2007; 62(6): 513-517

VI. DISCUSSION

1. Evaluation de la pharmacodépendance

L'évaluation de la pharmacodépendance concerne les services d'addictologie, dans lesquels exercent les professionnels de santé spécialisés en addictologie et les Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance où travaillent les experts pharmacologues auprès de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Où se situent les frontières entre ces deux structures sanitaires ? Quels sont les points communs et les différences entre leurs évaluations ?

Les CEIP ont toujours été proches de l'addictologie. Dans le Traité d'addictologie de Michel Reynaud, un chapitre entier est consacré aux CEIP, leur définition, les objectifs de leurs évaluations et les rôles fonctionnels des CEIP.

De nombreux travaux des CEIP s'effectuent dans les services d'addictologie, comme par exemple l'enquête OPPIDUM.

Le plan addictologie 2007-2011 « la prise en charge et la prévention des addictions » fixe parmi ses six priorités « Développer la prévention, par la promotion du repérage et des interventions précoces en médecine générale » et « Renforcer la formation des professionnels au repérage et à la prise en charge des addictions ». Les CEIP ont pour mission d'informer les différents professionnels sur le risque d'abus et de dépendance et de participer à leur formation. Les professionnels de santé interrogent directement les centres sur ces risques. La communication passe également par la rédaction de bulletins régionaux ou nationaux sur la pharmacodépendance, l'organisation de réunions régionales ou nationales avec les partenaires de santé. Les CEIP participent également à la formation des différents partenaires de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers...). Le maillage national assuré par l'ensemble des CEIP leur offre la possibilité d'intervenir facilement auprès des professionnels de santé et ainsi d'assurer leur rôle sanitaire. La mission d'évaluation des notifications par les CEIP fait suite à la notification des professionnels de santé qui est une obligation réglementaire (en vertu de l'article R.5132-9 du code de la santé publique).

Une évaluation efficace du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments ou substances est fondamentale dans la pratique clinique.

Cette participation des CEIP au dispositif de soins est précisée dans la priorité 1 du plan addictologie qui décrit les relations entre les pôles hospitalo-universitaires d'addictologie et les CEIP.

Cependant, les objectifs de l'évaluation réalisée par les addictologues sont très différents de ceux de l'évaluation effectuée par les CEIP.

L'objectif de l'addictologue est d'évaluer la dépendance mais en l'inscrivant dans une problématique de dépendance globale ce qui situe le sevrage ou la substitution spécifique du produit dans un projet beaucoup plus global, parmi d'autres objectifs ne se limitant pas à la disparition de la conduite la plus problématique, mais visant fondamentalement à permettre au patient de se sentir plus libre dans les différents domaines de sa vie personnelle et affective. Cette évaluation est très large. Elle inclut les conduites de consommation, l'histoire du patient avec ses facteurs de vulnérabilité en terme de produits consommés, polyconsommation, modalités de consommation, ses caractéristiques individuelles et environnementales. Elle doit aussi évaluer la gravité des dommages induits, les comorbidités et la motivation du patient pour le traitement. Chaque étape du parcours du patient, depuis le début de l'usage (première utilisation d'un produit dans le but d'une altération de l'état de conscience, à la recherche d'une sensation de plaisir ou de soulagement), le passage du registre de l'usage à celui de l'abus ou de la dépendance, le sommet du parcours (produit de référence, produits de remplacement, voies d'administration, doses...) et les suites du parcours et le niveau de la dépendance actuelle, en y adjoignant les tentatives de sevrage et d'auto-substitution est analysée.

L'objectif de l'évaluation en pharmacodépendance des CEIP est la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou de plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit qui en contiennent à exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Le réseau des CEIP, qui dispose d'une capacité d'expertise, constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réduction des risques et prévention). Il représente aussi un instrument d'information rapide et adapté sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances, leurs contextes d'usage et les risques encourus tant pour les individus que pour la santé publique.

Les champs de l'addictologie et des CEIP ne sont pas les mêmes : les services d'addictologie évaluent des patients pharmacodépendants, mais aussi des patients présentant des addictions comportementales. Les CEIP n'intègrent que la pharmacodépendance, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

Compte tenu de ces différences de domaines d'investigation et d'objectifs, on imagine aisément que les modalités d'évaluation vont être très différentes.

L'addictologue voit en face de lui un patient : son évaluation est aussi large que le permet le fonctionnement du patient et le cadre de la rencontre.

Les praticiens pharmacologues des CEIP reçoivent des notifications et à partir de celles-ci évaluent des substances ou des médicaments. Nous nous attachons pour chaque substance ou médicament problématiques pour le patient à qualifier et quantifier les effets en rapport avec l'abus et la pharmacodépendance ainsi que les conséquences dommageables pour ce patient. Il ne s'agit pas d'une approche globale du patient, mais d'analyse pharmacologique des substances consommées. Nous devons répondre pour chaque produit à la question : « ce médicament ou cette substance a-t-elle un potentiel d'abus ou de dépendance ». Le fait par exemple que le patient présente des facteurs de vulnérabilité, essentiel pour l'addictologue car facteur pronostic péjoratif, ne fait pas partie de notre évaluation, si ce n'est pour identifier éventuellement des populations plus vulnérables pour telle ou telle substance. L'analyse des conséquences somatiques de la consommation est aussi très différente :

- l'addictologue oriente le patient si nécessaire pour prendre en charge les conséquences somatiques.
- le CEIP évalue dans quelle mesure le patient avait connaissance du lien direct entre le trouble somatique et la consommation. La persistance de la consommation en dépit de dommages induits constatés par le patient est un item de gravité de la dépendance.

C'est pourquoi l'outil d'évaluation de la gravité de la dépendance à une substance ne se substitue en rien aux échelles de gravité de la pharmacodépendance existantes telle l'ASI qui explore de manière très fine différents domaines et permet aux addictologues de réaliser une évaluation précise incluant l'exploration de facteurs de gravité en terme de pronostic. Notre outil original permet aux CEIP d'obtenir une évaluation efficiente et commune des substances susceptibles d'entraîner des pharmacodépendances. Compte tenu du rôle de sécurité sanitaire qu'exercent les CEIP vis à vis des professionnels de santé de leurs régions, il aide les praticiens non formés en addictologie à évaluer la gravité des comportements de consommations et les aide ainsi à orienter de manière efficace leurs patients vers les spécialistes en addictologie.

2. Place de la pharmacodépendance en pharmacologie

L'évaluation de la pharmacodépendance en phase IV repose aujourd'hui en France sur des données épidémiologiques. Les CEIP se sont dotés d'outils permettant d'obtenir des signaux caractéristiques de l'abus et de la dépendance : OSIAP permet de connaître les médicaments

qui donnent lieu à des falsifications, OPPIDUM cible une population à risque élevée d'abus et de dépendance, DRAMES analyse les causes des décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (à l'exclusion des tentatives de suicide), l'étude des soumissions chimiques permet d'identifier les médicaments utilisés dans des actes délictueux ou criminels. Ces données sont essentielles, elles permettent toutes d'émettre des hypothèses sur le détournement et la dépendance. Mais il est indispensable pour les CEIP de compléter ces résultats par l'évaluation pharmacologique de la dépendance à un médicament ou une substance. Les caractéristiques mêmes de la dépendance induite par un médicament entraînent toutes les conséquences que l'on détecte à l'aide des outils épidémiologiques. Par exemple, la compulsion, au cœur même du syndrome de dépendance, entraîne des comportements frauduleux ou délictueux pour se procurer le médicament (que l'on détecte à l'aide d'OSIAP ou de notre outil évaluant les falsifications d'ordonnances *a posteriori*). La tolérance, qui a pour conséquence une diminution de l'effet ressenti, entraîne souvent le détournement de la voie d'administration afin d'augmenter l'effet recherché.

Pour la première fois, notre approche permet d'appréhender pharmacologiquement le cas individuel à partir de la notification pour aboutir à un véritable diagnostic clinique gradé en terme de gravité de la dépendance. La mesure objective et la quantification confèrent un poids conclusif plus important à cette méthode, adaptée à l'analyse nationale ou européenne par les agences sanitaires du potentiel de pharmacodépendance des médicaments ou substances.

La place forte des études de pharmacoépidémiologie dans l'évaluation du potentiel de dépendance des médicaments et des substances est plus que justifiée pour différentes raisons. La première est que l'information en pharmacodépendance est difficile à recueillir. Autant un patient sera enclin de parler d'un effet indésirable dont il sera victime, autant un patient dépendant tentera de cacher le détournement de son médicament. Le caractère volontaire de la consommation en dépendance culpabilise le patient et il aura du mal à « avouer » son état. Une autre raison est que le système français d'évaluation de la dépendance est en charge des substances illicites. L'évaluation du potentiel de dépendance d'une substance illicite est encore plus complexe que dans le cas du médicament ; d'ailleurs, pour ces substances nous recevons très peu de notifications. Les usagers ne parlent pas à leur médecin des effets de leurs consommations illicites. Les professionnels de santé ne se sentent d'ailleurs pas du tout impliqués dans l'évaluation des substances illicites. Les données épidémiologiques d'enquête comme OPPIDUM ou DRAMES sont de ce fait plus que précieuses.

Nos nouveaux outils en pharmacodépendance nous autorisent à affirmer notre place en pharmacologie clinique et nous positionnent clairement en pharmacologie, dans un champ différent de celui de la pharmacoépidémiologie.

L'évaluation de la pharmacodépendance ne peut pas être identifiée à la pharmacovigilance. Tout d'abord, nous l'avons mentionné, le système français d'évaluation de la dépendance est aussi en charge de l'évaluation des substances illicites ; c'est une première différence majeure avec le système de pharmacovigilance. Mais la différence la plus importante se situe dans les modalités même de l'évaluation. Les CRPV sont chargés de recueillir les déclarations d'effets indésirables et de rédiger à partir de celles-ci des observations de pharmacovigilance en appréciant la relation causale entre la prise du médicament suspect et la survenue de l'effet indésirable selon la méthode française d'imputabilité (Dangoumau et Begaud, 1982; Begaud, Evreux et al., 1985). Cette évaluation de la relation causale est basée sur l'analyse de trois critères. Le premier est chronologique; il évalue si la chronologie entre la prise du médicament et l'apparition de l'effet est vraisemblable ou non. Le deuxième critère est sémiologique ; il évalue si l'effet indésirable observé peut être lié aux propriétés pharmacologiques du médicament. Le troisième critère est bibliographique ; il évalue la connaissance que l'on a de l'effet à partir d'une analyse de la littérature. Cette évaluation est réalisée à un instant donné, au moment où l'effet indésirable apparaît. Parmi les informations essentielles en pharmacovigilance, figurent la « date d'apparition de l'effet » et le délai de disparition de l'effet. L'évaluation en pharmacovigilance est transversale. Elle établit la relation causale entre la prise d'un médicament et l'apparition d'un effet. Une multitude d'effets peuvent survenir.

Contrairement à ce que nous venons de décrire, en pharmacodépendance, « l'effet indésirable » est unique, il est un comportement relatif à la dépendance. Nous tâchons de circonscrire les caractéristiques des modalités de consommation. Il n'est pas capital d'identifier la modalité de consommation sur l'échelle allant de l'usage, à l'usage à risque, l'abus ou la dépendance, en revanche l'identification des caractéristiques et des conséquences du comportement doivent être mesurées. Le fait qu'il y ait dépendance ou non ne sera pas forcément plus déterminant qu'une situation d'abus quant aux mesures qui seront adoptées par les autorités de santé, si les conséquences de la surconsommation mettent en jeu la vie du patient.

En pharmacodépendance, on ne dispose jamais de la « date d'apparition de l'effet » ; la ou les substance(s) problématique(s) au moment où l'évaluation est réalisée font partie d'une histoire qui a souvent commencé des années avant. Quant à la disparition de l'effet, cette

notion est inexistante dans l'évaluation de la pharmacodépendance. Il faudrait idéalement réaliser un suivi de plusieurs années des patients.

Les deux types d'évaluation (pharmacovigilance et pharmacodépendance) sont complémentaires lorsque coexistent un effet indésirable et une situation de pharmacodépendance. Pour les 18 patients ayant ressenti une diminution d'efficacité lors du passage du Subutex® à la Buprénorphine arrow® (publication n°7), la pharmacovigilance a posé une imputabilité identique dans les 18 cas (C3S2B0) ce qui signifie que le lien de causalité entre la prise de Buprénorphine arrow® et l'effet de diminution d'efficacité ressenti est vraisemblable et que cet effet n'est pas décrit dans la littérature lors du passage du princeps au générique. En pharmacodépendance, les scores obtenus avec notre outil d'évaluation de la gravité de la dépendance à une substance se sont aggravés de 1 à 12 points. Nous avons évalué les conséquences du passage du princeps au générique sur la situation de dépendance ; l'aggravation observée n'est pas la même pour tous les patients.

Le score de gravité de la pharmacodépendance doit identifier la « place », c'est-à-dire les caractéristiques de consommation et les conséquences dommageables d'un médicament ou d'une substance dans une situation d'abus ou de dépendance d'un sujet. C'est une évaluation longitudinale qui prend en compte les conséquences de la consommation du médicament ou de la substance tout au long du parcours du sujet, et non simplement au moment de la notification. Et elle compare les « places » et conséquences dommageables de chaque substance pour le sujet.

L'évaluation en pharmacodépendance n'a pas besoin « d'imputer » la situation de pharmacodépendance à tel médicament ou telle substance. Nous l'avons montré dans la première partie de ce travail, la pharmacodépendance est un comportement protéiforme complexe, qui n'a pas qu'un seul déterminant mais s'inscrit sur un ensemble de vulnérabilité et comorbidités. C'est ce que l'on pourrait appeler une variable latente, c'est-à-dire un phénomène que l'on ne peut identifier et caractériser que par les conséquences qu'il entraîne.

Notre outil est en cours de validation nationale dans le cadre d'un PHRC. Ce projet multicentrique, mené sous la conduite d'un comité de pilotage, s'appuie sur le recueil effectué par le réseau national des CEIP implantés dans les CHU doté d'une capacité d'expertise dans l'évaluation des pharmacodépendances. Il vise à valider l'utilisation de cet outil original permettant de quantifier la gravité de la pharmacodépendance afin d'harmoniser l'évaluation des notifications reçues.

Chaque CEIP utilise l'outil afin d'attribuer les scores de gravité de la pharmacodépendance à ses notifications. Les notifications sont transmises au CEIP de Nantes qui assure la gestion des données. Les aspects propres à la fiabilité et à la validation de l'outil sont investigués : *consistance interne* (alpha de Cronbach), *validation de structure* (analyses factorielles), *reproductibilité* ou fiabilité inter-juges (coefficient de corrélation intra-classe), *validité concomitante* (l'échelle ASI sera utilisée comme outil de référence ; coefficient de corrélation). L'étude des *propriétés psychométriques* de l'outil est complétée par l'emploi de modèles de réponses aux items permettant d'évaluer la précision du score obtenu et la capacité de l'outil à apprécier le niveau de gravité de la pharmacodépendance.

La faisabilité de l'étude repose sur son caractère multicentrique à travers la participation de l'ensemble du réseau des CEIP.

Les données cliniques ainsi fournies par le score lors de l'évaluation sont tout à fait complémentaires des données émanant des outils officiels des CEIP qui apportent des arguments extrinsèques. Leur association met à disposition de l'évaluation de la pharmacodépendance et de l'abus une clé diagnostique performante. L'utilisation nationale de cet outil permet d'effectuer des comparaisons pertinentes entre les différents médicaments, et aide la pharmacodépendance à se positionner de façon claire en pharmacologie dans la mesure où à partir des dossiers cliniques, elle évalue des médicaments selon une procédure scientifique et standardisée.

3. Place de la pharmacodépendance dans le développement des médicaments

L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments tout au long de leur développement ne correspond pas à la réalisation d'un test bien précis, mais consiste en une stratégie scientifique qui aboutirait après réalisation à l'élaboration d'une réglementation adaptée pour le médicament évalué. Une réglementation adaptée en terme de pharmacodépendance est une réglementation qui permet un accès facile au médicament pour les malades, tout en minimisant le risque de détournement, mais sans appliquer un « principe de précaution » qui consisterait à limiter de manière trop drastique l'accès au médicament. Ceci nécessite une bonne prédiction du rapport bénéfice/risque de l'utilisation médicale et non médicale.

Il est urgent de mettre en place une évaluation standardisée et uniforme pour plusieurs raisons : de nouveaux médicaments, n'appartenant pas aux classes pharmacologiques donnant classiquement lieu à des abus sont développés. Autant on trouve dans la littérature des procédures de tests pour certaines familles pharmacologiques telles les opioïdes ou les

benzodiazépines, autant il n’y a rien en ce qui concerne l’évaluation d’une substance psychotrope non apparentée à ces familles.

Le bilan de la littérature montre que de nouvelles populations de sujets sont maintenant introduites dans les essais cliniques ; aux Etats-Unis par exemple, les patients ayant des antécédents d’abus ou de dépendance, les utilisateurs chroniques de substance sont inclus dans certains cas dans les essais cliniques. La présence de ces sujets est justifiée par rapport à la problématique de la pharmacodépendance: ils apportent en effet un éclairage certain sur l’abus, le drug liking des substances ; c’est justement la population dont on cherche à prédire le comportement. Cependant, de nombreux problèmes déontologiques peuvent se poser. Il serait important que les autorités de santé des différents pays aient la même perception du bien fondé de l’inclusion de ces sujets à risque dans les essais cliniques évaluant le potentiel d’abus ou de dépendance des substances et, par conséquent, disposent de règles d’inclusions internationales communes.

Enfin, les méthodes de recherche et les outils utilisés au cours de l’évaluation doivent là aussi être clarifiés et uniformisés. Bien qu’ayant des similitudes, les recommandations, lorsqu’elles existent, ne se situent pas au même niveau réglementaire : dans certains pays, il s’agit d’une obligation (Etats-Unis), dans d’autres de recommandations (Canada). Dans d’autres pays, dont la France, aucun texte réglementaire n’impose une évaluation avant la phase IV. Un gros travail a été déjà réalisé en ce qui concerne l’évaluation chez l’animal et les tests spécifiques chez l’homme, il serait bon de le formaliser et de continuer ce développement dans le contexte des essais cliniques.

Plusieurs convictions ressortent de l’analyse de la littérature et doivent servir de base à l’élaboration d’algorithmes d’évaluation du potentiel d’abus et de dépendance au cours du développement des médicaments :

- l’évaluation du potentiel d’abus a pour finalité la protection de la santé publique en donnant aux autorités des informations utiles afin de prendre les dispositions réglementaires adéquates ;
- de nombreuses substances sont potentiellement dotées d’un potentiel d’abus ;
- l’évaluation du potentiel d’abus détermine le classement dans la liste des stupéfiants ;
- les données précliniques sont essentielles en ce qui concerne l’évaluation du potentiel d’abus, elles permettent de prédire si des tests chez l’homme sont nécessaires ;
- il est nécessaire de mener des études utilisant plusieurs doses et plusieurs conditions expérimentales ;

- certains profils pharmacologiques ont été particulièrement étudiés, ils doivent servir de témoins positifs dans l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des nouvelles substances ;
- des modèles d'évaluation du potentiel d'abus chez l'homme ont été décrits ; ils ont prouvé leur sensibilité et leur sélectivité, ils doivent être utilisés lorsque cela s'avère nécessaire ;
- la population des sujets abuseurs est une population appropriée pour détecter des signes d'abus. Elle est la seule décrite dans la littérature pour cette évaluation ;
- le fait qu'on ne détecte pas d'abus dans cette population ne permet pas de prédire qu'il n'y aura pas de développement d'abus et de dépendance dans la population des patients. De même un signal positif dans la population d'abuseurs ne suffit pas à affirmer qu'il y aura un risque important dans la population des patients ;
- il est important dans l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments de tester de nombreuses doses, nous l'avons mentionné, mais aussi des doses très élevées ; ceci peut poser des problèmes éthiques et de sécurité, néanmoins il semble nécessaire de tester les doses les plus élevées qui puissent être administrées de façon éthique et sécurisée.

Des améliorations pourraient être apportées dans plusieurs axes :

Tout d'abord le développement d'un algorithme décrivant les différentes étapes de l'évaluation du potentiel d'abus du médicament en développement et permettant de décider si ces étapes sont nécessaires pour le médicament en développement en fonction des résultats des étapes précédentes. L'élaboration de ces procédures nécessitera un travail collaboratif entre les autorités de santé, les industriels du médicament et les experts dans l'évaluation du potentiel d'abus.

Les essais cliniques constituent une source potentielle de données concernant le potentiel d'abus qui ne sont pas aujourd'hui exploitables. Des signaux importants sur les effets subjectifs pourraient être recueillis dès la phase I, mais peu de recherches ont été réalisées dans ce domaine. Il semble urgent d'inclure des tests simples qui donneraient des signaux précoces en phase I et II où plusieurs doses sont testées. Un travail important reste à faire dans le développement d'échelles psychométriques validées permettant d'assurer une reproductibilité entre les différents laboratoires menant les essais et de réaliser des comparaisons pertinentes entre les substances.

En phase III, il faudrait formaliser le recueil d'effets relatifs à l'abus et à la dépendance parmi le recueil des événements indésirables. L'évaluation à ce niveau des essais pourrait inclure la

notification des effets relatifs à la dépendance dont les effets subjectifs et des mesures permettant d'évaluer s'il y a des utilisations non-conformes aux prescriptions.

Aujourd'hui, un des principaux obstacles à ce recueil est le codage des effets indésirables : les termes du dictionnaire MEDRA sont généraux et peu informatifs en ce qui concerne le vocabulaire de l'évaluation de la dépendance. Il serait important de disposer d'un glossaire de termes bien définis communs aux autorités de santé et aux industriels du médicament, qui définisse bien les effets que l'on cherche et les items importants dans l'évaluation du potentiel de dépendance. Ceci serait aussi très important pour l'évaluation en phase IV.

L'évaluation du potentiel d'abus doit continuer après la commercialisation du médicament. La surveillance post marketing aujourd'hui en France consiste à apporter un ensemble de signaux qui permettent d'évoquer un potentiel d'abus et de dépendance. La France est un des seuls pays au monde à disposer d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance en phase IV. Néanmoins ce système est récent, il est en plein développement et la création d'outils de détection précoces est une priorité de même que le développement de procédures d'évaluation de la pharmacodépendance. Ce système est efficace pour détecter des changements dans les modalités d'utilisation de médicaments qui sont commercialisés depuis un moment car il dispose aujourd'hui d'outils épidémiologiques robustes. Mais le développement de l'abus d'une substance nouvellement commercialisée va prendre du temps, car il nécessite la mise en place d'un marché illicite. Il ne sera visible nationalement que relativement tardivement.

Cette évaluation post marketing doit aussi mener des recherches pour identifier des comparateurs pertinents lors de l'évaluation de médicaments ; il est toujours difficile de déterminer s'il faut utiliser des médicaments de la même classe pharmacologique, des médicaments dotés d'un potentiel d'abus important, ou des médicaments dont les chiffres de vente et donc la disponibilité est équivalente. De même, nous ne disposons pas de seuil défini ; en d'autres termes, quel est le signal d'abus ou de dépendance tolérable ?

Un autre axe d'amélioration consiste à développer le système de la surveillance de la pharmacodépendance dans les laboratoires pharmaceutiques en post AMM ; celui-ci est aujourd'hui, en France embryonnaire et est limité à la déclaration obligatoire des cas graves. Il serait important que les laboratoires pharmaceutiques intègrent, dans le cadre de leur entité de pharmacovigilance, la problématique particulière de la pharmacodépendance. La présence d'une personne compétente, formée en pharmacodépendance, interlocutrice des CEIP et des autorités de santé serait un apport essentiel pour l'évaluation de la pharmacodépendance. Cette personne référente déclarerait les cas d'abus et de pharmacodépendance circonstanciés.

Par ailleurs les lignes directrices de pharmacovigilance des médicaments à usage humain (volume 9A) intègrent dans la section 6.3 sur l'évaluation de la sécurité liée à un médicament (Overall Safety Evaluation) la soumission des cas d'abus et de mésusage dans les rapports périodiques de sécurité (PSUR) aux autorités compétentes. Il serait important que les laboratoires pharmaceutiques soient plus sensibilisés aux problèmes de la pharmacodépendance et du détournement des médicaments, que ces problématiques soient mieux prises en compte dans les évaluations et la surveillance du risque, et qu'une information plus exhaustive soit recueillie et transmise aux autorités. Une meilleure coopération avec les CEIP devrait aussi être formalisée.

Une nouvelle problématique pour l'évaluation est en train d'apparaître : l'évaluation du potentiel d'abus de nouvelles formes galéniques. La préparation des médicaments, qui a définitivement quitté le cadre artisanal de l'officine, est aujourd'hui devenue une science dotée d'un haut degré de complexité et de sophistication. Le développement de nouvelles formes galéniques permet de dépasser les limites naturelles des produits, d'obtenir un effet clinique précis (délai d'action, durée d'action), c'est aussi une stratégie aujourd'hui utilisée pour réduire le risque d'abus et de détournement. En ce qui concerne l'évaluation du potentiel d'abus des nouvelles formes galéniques, il y a très peu de données dans la littérature. Nous avons décrit dans la première partie de ce travail des tests permettant d'évaluer la résistance à la manipulation des formes pharmaceutiques, à l'heure actuelle on ne réalise pas d'évaluation spécifique de la forme pharmaceutique (par exemple patch transdermique).

4. Sensibilisation des praticiens

La pharmacodépendance ne pourra être bien évaluée et bien prise en charge, que si l'ensemble des professionnels de terrain sait la repérer, orienter les patients et notifier les cas aux structures officielles.

C'est d'ailleurs une priorité du plan addictologie 2007-2011 « la prise en charge et la prévention des addictions » « Développer la prévention, par la promotion du repérage et des interventions précoces en médecine générale » et « Renforcer la formation des professionnels au repérage et à la prise en charge des addictions ».

Plusieurs axes de formation doivent être envisagés. Tout d'abord au cours de la formation initiale des professionnels de santé, il serait judicieux de présenter assez tôt dans leur

curus, une description clinique de la pharmacodépendance, ainsi que les critères diagnostiques officiels. En ce qui concerne les substances illicites, nous avons détaillé dans la partie bibliographique de ce travail, les différents outils de dépistage des consommations problématiques : ces outils sont extrêmement simples à utiliser et efficaces pour dépister des conduites problématiques. Il est nécessaire que les professionnels de santé de terrain connaissent et utilisent ces outils pour repérer les substances les plus consommées (tabac, alcool, cannabis).

Malgré l'enseignement sur la description détaillée de la vie du médicament, depuis son développement initial jusqu'à son utilisation à grande échelle en population générale après l'obtention de son AMM qui sensibilise les étudiants à leur rôle essentiel dans la surveillance au quotidien des conséquences liées à la prise des médicaments, et en particulier le développement de pharmacodépendance, il est clair que les professionnels de santé ne sont pas assez impliqués dans la surveillance en phase IV, et pas assez attentifs aux modifications perpétuelles des RCP des médicaments. Ils n'ont pas assez pris conscience de la nécessité et de l'obligation pour le professionnel de santé de se tenir informé des réévaluations des rapports bénéfice/risque des médicaments, par la consultation du site de l'Afssaps, et la lecture attentive de ses recommandations et mises au point régulières.

Il pourrait être judicieux d'organiser une application pratique de ces enseignements durant les stages, hospitaliers ou en ville des étudiants médecins ou pharmaciens avec repérage de situations de dépendance et notification au CEIP. A Nantes, ce plan de formation a été organisé pour les étudiants en pharmacie. Le fait d'exiger une surveillance et une mission de notification durant le stage de sixième année a permis de former les étudiants mais aussi de sensibiliser les maîtres de stages aux situations de pharmacodépendance.

Au cours des formations post universitaires, un rappel de ces formations initiales doit être réalisé, assorti d'exemples pratiques, et d'actualités sur la pharmacodépendance. A Nantes, le CEIP intervient régulièrement au cours d'EPU ou de formations spécifiques destinées aux professionnels de santé (capacité d'addictologie, DU addiction et société, capacité douleur).

De plus, afin de remplir sa mission d'information, le CEIP édite régulièrement des bulletins destinés à l'ensemble des professionnels de santé correspondants, rappelant les informations importantes et les actualités en pharmacodépendance. De même, le CEIP participe systématiquement au bulletin régional du conseil de l'ordre des pharmaciens, pour insister sur la problématique de la pharmacodépendance.

Cette formation des praticiens permettrait aussi d'améliorer l'impact des actions de communication. Nous l'avons montré dans la quatrième partie de nos travaux, une communication des autorités de santé lorsqu'elle est assortie d'une large médiatisation a un impact extrêmement important, qui parfois dépasse les recommandations préconisées par l'Afssaps et qui limite même probablement l'accès au médicament dans certains cas. Inversement lorsque cette communication n'est pas médiatisée, l'impact est minime.

Or la communication est un outil essentiel de minimisation du risque. Le rapport bénéfice/risque d'un médicament va évoluer tout au long de sa vie, en fonction des nouveaux effets indésirables qui vont être identifiés, en fonction des alternatives thérapeutiques proposées, en fonction des interactions médicamenteuses... Il est fondamental que les prescripteurs réalisent l'importance de réactualiser leurs connaissances sur des médicaments qu'ils pensent maîtriser. Cet ajustement des connaissances doit être contrôlé par les autorités de santé qui sont en charge de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Un travail important reste à faire, pour que les professionnels de santé identifient, au milieu des nombreuses informations qu'ils reçoivent, celles émanant des autorités de santé comme étant des informations pertinentes, exactes qui doivent entraîner des changements de pratiques médicales rapides.

Nos travaux sur la mesure d'impact d'actions de communications de la part des autorités de santé ou de la part du service médical de l'assurance maladie tend à prouver que pour qu'une action de communication soit bien perçue, il faut qu'elle soit ciblée et individualisée. Ceci est très difficile à réaliser au niveau national, mais peut constituer un axe de développement important pour les structures régionales (CRPV, CEIP). Celles-ci pourraient de manière plus systématique relayer l'Afssaps et transmettre les informations importantes de manière plus ciblée, vers les professionnels les plus directement impliqués par ces mesures.

VII. CONCLUSION

La pharmacodépendance est une discipline pharmacologique récente qui s'impose aujourd'hui à tous les niveaux. De nombreuses publications soulignent la nécessité de la prise en compte de ce phénomène au cours du développement et de la vie du médicament. En pratique clinique on assiste à l'heure actuelle au développement de services d'addictologie.

De nombreuses questions restent encore sans réponse :

- Les définitions même de la pharmacodépendance, quoiqu'opérationnelles, posent encore des questions.
- Malgré les progrès récents et les nombreuses recherches sur le sujet, il reste de nombreux points obscurs dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques de la pharmacodépendance.
- L'évaluation de la pharmacodépendance au cours du développement du médicament est embryonnaire.
- L'évaluation de la pharmacodépendance après la commercialisation du médicament est développée en France, puisque c'est un des seuls pays qui dispose d'un système particulier dédié à l'évaluation de la dépendance. Néanmoins, cette vigilance est jeune, et de nombreux travaux restent à faire afin d'optimiser ce système.

Les différentes approches de l'évaluation de la pharmacodépendance envisagées dans ce travail ont permis la création d'outils d'identification et d'évaluation des pharmacodépendances médicamenteuses, en particulier dans un domaine largement sous exploité : l'analyse des notifications.

L'ensemble de nos travaux souligne l'intérêt et la pertinence de la place de la pharmacodépendance en pharmacologie.

Articles réglementaires

Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Code of federal regulations : 312 : Investigational new drug application : 312.23

Canada. Ligne directrice du 7/12/2007. Evaluation clinique du risque d'abus associé aux médicaments qui agissent sur le système nerveux central

EMA/CHMP/EWP/310566/2007. The need for revision of the Guideline on Clinical Investigation of Hypnotic Medicinal Products : concept paper

Guidance for industry, 2005. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. US. Department of health and human services, FDA.

EMA/CHMP/96268/2005 Guideline on risk management systems for medicinal products for human use

ICH harmonised tripartite guideline pharmacovigilance planning E2E, 18 november 2004. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.

Guidance for industry, 2005. Development and use of Risk Actions Plans. U.S. Department of health and human services, FDA.

EMA/CHMP/SWP/94227/2004 Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medical products.

EMA 2007. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use, authorised by the community.

- (2006). "Impact of Drug Formulation on Abuse Liability, Safety and Regulatory Decisions. Proceedings and abstracts of a conference, Bethesda, Maryland, USA, April 2005." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S1-89.
- Abrantes, A. M., D. R. Strong, et al. (2005). "Substance use disorder characteristics and externalizing problems among inpatient adolescent smokers." J Psychoactive Drugs **37**(4): 391-9.
- Ades J, L. M. (1996). "Conduites alcooliques." Encycl. Med. Chir **30**: 398.
- Alaja, R., K. Seppa, et al. (1998). "Physical and mental comorbidity of substance use disorders in psychiatric consultations. European Consultation-Liaison Workgroup." Alcohol Clin Exp Res **22**(8): 1820-4.
- Albanese, M. J., R. C. Clodfelter, Jr., et al. (2006). "Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder." J Psychiatr Pract **12**(2): 124-7.
- Albanese, M. J. and R. Pies (2004). "The bipolar patient with comorbid substance use disorder: recognition and management." CNS Drugs **18**(9): 585-96.
- Anderson, W. W. and T. Thompson (1974). "Ethanol self-administration in water satiated rats." Pharmacol Biochem Behav **2**(4): 447-54.
- Arfken, C. L. and T. J. Cicero (2003). "Postmarketing surveillance for drug abuse." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S97-105.
- Armstrong, T. D. and E. J. Costello (2002). "Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity." J Consult Clin Psychol **70**(6): 1224-39.
- Ator, N. A. and R. R. Griffiths (1983). "Nicotine self-administration in baboons." Pharmacol Biochem Behav **19**(6): 993-1003.
- Ator, N. A. and R. R. Griffiths (2003). "Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S55-72.
- Auclair, A., C. Drouin, et al. (2004). "5-HT_{2A} and alpha_{1b}-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioural sensitization to opiates and psychostimulants." Eur J Neurosci **20**(11): 3073-84.
- Balster, R. L. (1991). "Drug abuse potential evaluation in animals." Br J Addict **86**(12): 1549-58.
- Balster, R. L. and G. E. Bigelow (2003). "Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S13-40.
- Balster, R. L., M. M. Kilbey, et al. (1976). "Methamphetamine self-administration in the cat." Psychopharmacologia **46**(3): 229-33.
- Bardo, M. T. and R. A. Bevins (2000). "Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?" Psychopharmacology (Berl) **153**(1): 31-43.

- Barrau, K., X. Thirion, et al. (2001). "Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres." Addiction **96**(10): 1433-41.
- Baumevieille, M., F. Haramburu, et al. (1997). "Abuse of prescription medicines in southwestern France." Ann Pharmacother **31**(7-8): 847-50.
- Baumevieille, M., G. Miremont, et al. (2001). "[The French system of evaluation of dependence: establishment in a legal system]." Therapie **56**(1): 15-22.
- Begaud, B., J. C. Evreux, et al. (1985). "[Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]." Therapie **40**(2): 111-8.
- Bierut, L. J., S. H. Dinwiddie, et al. (1998). "Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism." Arch Gen Psychiatry **55**(11): 982-8.
- Blakesley, B. C., L. C. Dinneen, et al. (1972). "Intravenous self-administration of heroin in the rat: experimental technique and computer analysis." Br J Pharmacol **45**(1): 181P-182P.
- Bourin, M., M. Hascoët, et al. (2000). "Que peut-on attendre de l'évaluation des pharmacodépendances chez l'animal?" La Lettre du Pharmacologue **14**: 190-193.
- Boutrel, B. (2008). "A neuropeptide-centric view of psychostimulant addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 343-57.
- Brady, K. T., R. B. Lydiard, et al. (2003). "Assessing abuse liability in clinical trials." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S87-95.
- Breda, C. and C. A. Heflinger (2004). "Predicting incentives to change among adolescents with substance abuse disorder." Am J Drug Alcohol Abuse **30**(2): 251-67.
- Brener, N. D., J. O. Billy, et al. (2003). "Assessment of factors affecting the validity of self-reported health-risk behavior among adolescents: evidence from the scientific literature." J Adolesc Health **33**(6): 436-57.
- Brewer, J. A. and M. N. Potenza (2008). "The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions." Biochem Pharmacol **75**(1): 63-75.
- Buchhalter, A.R., Fant, R.V. et al (2008). "Novel pharmacological approaches for treating tobacco dependence and withdrawal: current status." Drugs **68**(8): 1067-88.
- Butler, S. F., C. Benoit, et al. (2006). "Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers." Harm Reduct J **3**: 5.
- Calhoun, P. S., W. S. Sampson, et al. (2000). "Drug use and validity of substance use self-reports in veterans seeking help for posttraumatic stress disorder." J Consult Clin Psychol **68**(5): 923-7.

- Carey, K. B., L. J. Roberts, et al. (2004). "Problems assessment for substance using psychiatric patients: development and initial psychometric evaluation." Drug Alcohol Depend **75**(1): 67-77.
- Chakroun, N., J. Doron, et al. (2004). "[Substance use, affective problems and personality traits: test of two association models.]." Encephale **30**(6): 564-9.
- Chinet, L., B. Plancherel, et al. (2005). "Adolescent substance-use assessment: methodological issues in the use of the ADAD (Adolescent Drug Abuse Diagnosis)." Subst Use Misuse **40**(3): 405-25.
- Chinet, L., B. Plancherel, et al. (2007). "Adolescent substance-use assessment: methodological issues in the use of the Adolescent Drug Abuse Diagnosis (ADAD)." Subst Use Misuse **42**(10): 1505-25.
- Cholley, D., J. Gainet, et al. (2001). "Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage ; quel rôle pour l'Assurance Maladie ?" Rev Méd Assurance Maladie **32**: 295-303.
- Christie, M. J. (2008). "Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 384-96.
- CIM10 (1993). Classification internationale des maladies. Paris.
- Compton, W. M., L. B. Cottler, et al. (2002). "The specificity of family history of alcohol and drug abuse in cocaine abusers." Am J Addict **11**(2): 85-94.
- Compton, W. M. and N. D. Volkow (2006). "Abuse of prescription drugs and the risk of addiction." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S4-7.
- Cone, E. J. (2006). "Ephemeral profiles of prescription drug and formulation tampering: evolving pseudoscience on the Internet." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S31-9.
- Crowley, T. J., S. K. Mikulich, et al. (2003). "Discriminative validity and clinical utility of an abuse-neglect interview for adolescents with conduct and substance use problems." Am J Psychiatry **160**(8): 1461-9.
- Daglish, M. R. and D. J. Nutt (2003). "Brain imaging studies in human addicts." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 453-8.
- Dalley, J. W., T. D. Fryer, et al. (2007). "Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement." Science **315**(5816): 1267-70.
- Damon, M., D. Claroux-Bellocq, et al. (2001). "Traitement de substitution par la buprénorphine haut dosage en médecine de ville en Aquitaine." Rev Méd Assurance Maladie **32**: 311-8.
- Dangoumau, J. and B. Begaud (1982). "[Imputability of drug side effects]." Nouv Presse Med **11**(40): 2995-7.
- Dawson, D. A. (2000). "Drinking as a risk factor for sustained smoking." Drug Alcohol Depend **59**(3): 235-49.

- Dawson, D. A. and R. Room (2000). "Towards agreement on ways to measure and report drinking patterns and alcohol-related problems in adult general population surveys: the Skarpo conference overview." J Subst Abuse **12**(1-2): 1-21.
- Deroche-Gamonet, V., D. Belin, et al. (2004). "Evidence for addiction-like behavior in the rat." Science **305**(5686): 1014-7.
- Di Chiara, G. (1999). "Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder." Eur J Pharmacol **375**(1-3): 13-30.
- Di Chiara, G. and A. Imperato (1988). "Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats." Proc Natl Acad Sci U S A **85**(14): 5274-8.
- Dias, P. J. (2002). "Adolescent substance abuse. Assessment in the office." Pediatr Clin North Am **49**(2): 269-300.
- Drake, R. E. and K. T. Mueser (2000). "Psychosocial approaches to dual diagnosis." Schizophr Bull **26**(1): 105-18.
- DSMIV (1996). Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris.
- Edens, J. F. and F. W. Willoughby (1999). "Motivational profiles of polysubstance-dependent patients: do they differ from alcohol-dependent patients?" Addict Behav **24**(2): 195-206.
- Editorial (2006). "Conference on drug formulations and abuse liability." Drug Alcohol Depend **83s**: 1-3.
- el-Guebaly, N. (1995). "Alcohol and polysubstance abuse among women." Can J Psychiatry **40**(2): 73-9.
- Elliot, E. E. and J. M. White (2000). "Precipitated and spontaneous withdrawal following administration of lorazepam but not zolpidem." Pharmacol Biochem Behav **66**(2): 361-9.
- Ensminger, M. E., H. S. Juon, et al. (2002). "Childhood and adolescent antecedents of substance use in adulthood." Addiction **97**(7): 833-44.
- Erickson, J. R., S. Stevens, et al. (1995). "Willingness for treatment as a predictor of retention and outcomes." J Addict Dis **14**(4): 135-50.
- Evans, S. M., F. R. Funderburk, et al. (1990). "Zolpidem and triazolam in humans: behavioral and subjective effects and abuse liability." J Pharmacol Exp Ther **255**(3): 1246-55.
- Excler-Cavailher, G., G. Liabeuf, et al. (2001). "Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : une expérience de suivi." Rev Méd Assurance maladie **32**: 305-10.
- Fantegrossi, W. E., K. S. Murnane, et al. (2008). "The behavioral pharmacology of hallucinogens." Biochem Pharmacol **75**(1): 17-33.

- Farrell, M., S. Howes, et al. (1998). "Substance misuse and psychiatric comorbidity: an overview of the OPCS National Psychiatric Morbidity Survey." Addict Behav **23**(6): 909-18.
- Feltenstein, M. W. and R. E. See (2008). "The neurocircuitry of addiction: an overview." Br J Pharmacol **154**(2): 261-74.
- Flory, K., D. Lynam, et al. (2002). "The relations among personality, symptoms of alcohol and marijuana abuse, and symptoms of comorbid psychopathology: results from a community sample." Exp Clin Psychopharmacol **10**(4): 425-34.
- Follesa, P., L. Mancuso, et al. (2002). "Changes in GABA(A) receptor gene expression induced by withdrawal of, but not by long-term exposure to, zaleplon or zolpidem." Neuropharmacology **42**(2): 191-8.
- Fothergill, K. E. and M. E. Ensminger (2006). "Childhood and adolescent antecedents of drug and alcohol problems: A longitudinal study." Drug Alcohol Depend **82**(1): 61-76.
- Fothergill, K. E., M. E. Ensminger, et al. (2008). "The impact of early school behavior and educational achievement on adult drug use disorders: a prospective study." Drug Alcohol Depend **92**(1-3): 191-9.
- Frauger, E., X. Thirion, et al. (2003). "[Misuse of trihexyphenidyl (Artane, Parkinane): recent trends]." Therapie **58**(6): 541-7.
- Frisher, M., I. Crome, et al. (2005). "Substance misuse and psychiatric illness: prospective observational study using the general practice research database." J Epidemiol Community Health **59**(10): 847-50.
- Fudala, P. J. and R. E. Johnson (2006). "Development of opioid formulations with limited diversion and abuse potential." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S40-7.
- Garavan, H., J. Pankiewicz, et al. (2000). "Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli." Am J Psychiatry **157**(11): 1789-98.
- Gass, J. T. and M. F. Olive (2008). "Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism." Biochem Pharmacol **75**(1): 218-65.
- Gatignol, C. (2000). "Dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance en France." Le courrier des addictions **1**(2): 25-26.
- Gerrits, M. A., H. B. Lesscher, et al. (2003). "Drug dependence and the endogenous opioid system." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 424-34.
- Goeb, J. L., J. Coste, et al. (2000). "[Prospective study of favorable factors in follow-up of drug addicted patients--apropos of 257 patients of the Cassini Center in Paris]." Encephale **26**(6): 11-20.
- Goeders, N. E. (2003). "The impact of stress on addiction." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 435-41.

- Goldberg, S. T. and R. T. Kelleher (1976). "Behavior controlled by scheduled injections of cocaine in squirrel and rhesus monkeys." J Exp Anal Behav **25**(1): 93-104.
- Goldsmith, R. J. and V. Garlapati (2004). "Behavioral interventions for dual-diagnosis patients." Psychiatr Clin North Am **27**(4): 709-25.
- Goodman, A. (1990). "Addiction: definition and implications." Br J Addict **85**(11): 1403-8.
- Goodman, A. (2008). "Neurobiology of addiction. An integrative review." Biochem Pharmacol **75**(1): 266-322.
- Gossop, M., S. Darke, et al. (1995). "The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamine users." Addiction **90**(5): 607-14.
- Griffiths, R. R. and R. L. Balster (1979). "Opioids: similarity between evaluations of subjective effects and animal self-administration results." Clin Pharmacol Ther **25**(5 Pt 1): 611-7.
- Griffiths, R. R., G. E. Bigelow, et al. (2003). "Principles of initial experimental drug abuse liability assessment in humans." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S41-54.
- Griffiths, R. R., C. A. Sannerud, et al. (1992). "Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal." J Pharmacol Exp Ther **260**(3): 1199-208.
- Griffiths, R. R., J. R. Troisi, et al. (1993). "Multiple-choice procedure: an efficient approach for investigating drug reinforcement in humans." Behav Pharmacol **4**(1): 3-13.
- Griffiths, R. R. and E. M. Weerts (1997). "Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals--implications for problems of long-term use and abuse." Psychopharmacology (Berl) **134**(1): 1-37.
- Grudzinskas, C., R. L. Balster, et al. (2006). "Impact of formulation on the abuse liability, safety and regulation of medications: the expert panel report." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S77-82.
- Haney, M., A. S. Ward, et al. (2001). "Effects of ecopipam, a selective dopamine D1 antagonist, on smoked cocaine self-administration by humans." Psychopharmacology (Berl) **155**(4): 330-7.
- Harris, L. S. (2006). "Exempt preparations: Historical perspectives." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S48-51.
- Hasin, D., S. Samet, et al. (2006). "Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV." Am J Psychiatry **163**(4): 689-96.
- Hinkin, C. H., S. A. Castellon, et al. (2001). "Screening for drug and alcohol abuse among older adults using a modified version of the CAGE." Am J Addict **10**(4): 319-26.
- Hooks, S. B., K. Martemyanov, et al. (2008). "A role of RGS proteins in drug addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 76-84.

- Howell, L. L. and H. L. Kimmel (2008). "Monoamine transporters and psychostimulant addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 196-217.
- Hubert, G. W., D. C. Jones, et al. (2008). "CART peptides as modulators of dopamine and psychostimulants and interactions with the mesolimbic dopaminergic system." Biochem Pharmacol **75**(1): 57-62.
- Hursh, S. R., C. M. Galuska, et al. (2005). "The economics of drug abuse: a quantitative assessment of drug demand." Mol Interv **5**(1): 20-8.
- Jackson, K. M., K. J. Sher, et al. (2008). "Conjoint developmental trajectories of young adult substance use." Alcohol Clin Exp Res **32**(5): 723-37.
- Jackson, K. M., K. J. Sher, et al. (2000). "Trajectories of concurrent substance use disorders: a developmental, typological approach to comorbidity." Alcohol Clin Exp Res **24**(6): 902-13.
- Jackson, K. M., K. J. Sher, et al. (2003). "Alcohol and tobacco use disorders in a general population: short-term and long-term associations from the St. Louis epidemiological catchment area study." Drug Alcohol Depend **71**(3): 239-53.
- Jensen, M. K., T. I. Sorensen, et al. (2003). "A prospective study of the association between smoking and later alcohol drinking in the general population." Addiction **98**(3): 355-63.
- Joe, G. W., D. D. Simpson, et al. (2004). "Development and validation of a Client Problem Profile and Index for drug treatment." Psychol Rep **95**(1): 215-34.
- Johnson, B. A. (2008). "Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings." Biochem Pharmacol **75**(1): 34-56.
- Johnson, M. W., P. E. Suess, et al. (2006). "Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects." Arch Gen Psychiatry **63**(10): 1149-57.
- Jones, S., J. L. Kornblum, et al. (2000). "Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area." J Neurosci **20**(15): 5575-80.
- Justinova, Z., G. Tanda, et al. (2003). "Self-administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys." Psychopharmacology (Berl) **169**(2): 135-40.
- Karila, L. and M. Reynaud (2006). Facteurs de risque et de vulnérabilité. Traité d'addictologie. M.-S. Flammarion. Paris.
- Katz, N. P., E. H. Adams, et al. (2007). "Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations." Clin J Pain **23**(8): 648-60.
- Katz, N. P., D. C. Buse, et al. (2006). "Development and preliminary experience with an ease of extractability rating system for prescription opioids." Drug Dev Ind Pharm **32**(6): 727-46.
- Kirley, A., Z. Hawi, et al. (2002). "Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis." Neuropsychopharmacology **27**(4): 607-19.

- Kissin, W. B., D. S. Svikis, et al. (2004). "Identifying pregnant women at risk for early attrition from substance abuse treatment." J Subst Abuse Treat **27**(1): 31-8.
- Kohnke, M. D. (2008). "Approach to the genetics of alcoholism: a review based on pathophysiology." Biochem Pharmacol **75**(1): 160-77.
- Kokkevi, A., N. Stefanis, et al. (1998). "Personality disorders in drug abusers: prevalence and their association with AXIS I disorders as predictors of treatment retention." Addict Behav **23**(6): 841-53.
- Koob, G. F. (2003). "Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 442-52.
- Koob, G. F. and M. Le Moal (2001). "Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis." Neuropsychopharmacology **24**(2): 97-129.
- Kralic, J. E., E. R. Korpi, et al. (2002). "Molecular and pharmacological characterization of GABA(A) receptor alpha1 subunit knockout mice." J Pharmacol Exp Ther **302**(3): 1037-45.
- Kralic, J. E., T. K. O'Buckley, et al. (2002). "GABA(A) receptor alpha-1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem." Neuropharmacology **43**(4): 685-94.
- Lachner, G., H. U. Wittchen, et al. (1998). "Structure, content and reliability of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI) substance use sections." Eur Addict Res **4**(1-2): 28-41.
- Lapeyre-Mestre, M., C. Damase-Michel, et al. (1997). "Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependence: a pilot study. Community pharmacists of the Midi-Pyrenees." Eur J Clin Pharmacol **52**(1): 37-9.
- Laure, P., T. Lecerf, et al. (2001). "[Is the motivation to use dangerous drugs associated with the number of drugs used? Survey among 840 adolescent students]." Arch Pediatr **8**(1): 16-24.
- Le Bon, O., P. Basiaux, et al. (2004). "Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group." Drug Alcohol Depend **73**(2): 175-82.
- Le Foll, B., Forget, B., et al. (2008). "Blocking cannabinoid CB1 receptors for the treatment of nicotine dependence: insights from pre-clinical and clinical studies." Addict Biol **13**(2):239-52.
- Lessov-Schlaggar, C. N., M. L. Pergadia, et al. (2008). "Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy." Biochem Pharmacol **75**(1): 178-95.
- Levy, S., L. Sherritt, et al. (2004). "Test-retest reliability of adolescents' self-report of substance use." Alcohol Clin Exp Res **28**(8): 1236-41.

- Llau, M. E., M. Lapeyre-Mestre, et al. (2002). "Forged medical prescriptions in a community pharmacy network in Midi-Pyrenees area: assessment of a falsification ratio." Eur J Clin Pharmacol **57**(12): 911-2.
- Lobo, D. S. and J. L. Kennedy (2006). "The genetics of gambling and behavioral addictions." CNS Spectr **11**(12): 931-9.
- Lubman, D. I., M. Yucel, et al. (2008). "Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations." Br J Pharmacol **154**(2): 316-26.
- Macleod, J., R. Oakes, et al. (2004). "Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies." Lancet **363**(9421): 1579-88.
- Magura, S. and S. Y. Kang (1996). "Validity of self-reported drug use in high risk populations: a meta-analytical review." Subst Use Misuse **31**(9): 1131-53.
- Maldonado, R. and O. Valverde (2003). "Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antinociception and emotional-like responses." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 401-10.
- Manley, D. (2005). "Dual diagnosis: co-existence of drug, alcohol and mental health problems." Br J Nurs **14**(2): 100-6.
- Mansbach, R. S., D. E. Feltner, et al. (2003). "Incorporating the assessment of abuse liability into the drug discovery and development process." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S73-85.
- Mansbach, R. S. and R. A. Moore, Jr. (2006). "Formulation considerations for the development of medications with abuse potential." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S15-22.
- Mason, B. J. (2003). "Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk-benefits assessment." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 469-75.
- Mayfield, R. D., R. A. Harris, et al. (2008). "Genetic factors influencing alcohol dependence." Br J Pharmacol **154**(2): 275-87.
- McCarthy, D. M., K. L. Tomlinson, et al. (2005). "Relapse in alcohol- and drug-disordered adolescents with comorbid psychopathology: changes in psychiatric symptoms." Psychol Addict Behav **19**(1): 28-34.
- McColl, S. and E. M. Sellers (2006). "Research design strategies to evaluate the impact of formulations on abuse liability." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S52-62.
- McCormick, C. G. (2006). "Regulatory challenges for new formulations of controlled substances in today's environment." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S63-7.
- McGough, J. J., S. L. Smalley, et al. (2005). "Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families." Am J Psychiatry **162**(9): 1621-7.

- McGregor, I. S., P. D. Callaghan, et al. (2008). "From ultrasocial to antisocial: a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use?" Br J Pharmacol **154**(2): 358-68.
- McLellan, A. T., H. Kushner, et al. (1992). "The Fifth Edition of the Addiction Severity Index." J Subst Abuse Treat **9**(3): 199-213.
- Merikangas, K. R., R. L. Mehta, et al. (1998). "Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology." Addict Behav **23**(6): 893-907.
- Merrit, L.L., Martin, B.R., et al (2008). "The endogenous cannabinoid system modulates nicotine reward and dependence." J.Pharmacol Exp Ther **326**(2): 483-92
- Micallef, J., V. Pradel, et al. (2004). "[Use of the health insurance database by the centres for evaluation and information on pharmacodependance: examples, interests and future prospects]." Therapie **59**(6): 581-8.
- Micucci, J. A. (2002). "Accuracy of MMPI-A scales ACK, MAC-R, and PRO in detecting comorbid substance abuse among psychiatric inpatients." Assessment **9**(2): 111-22.
- Miele, G. M., K. M. Carpenter, et al. (2000). "Concurrent and predictive validity of the Substance Dependence Severity Scale (SDSS)." Drug Alcohol Depend **59**(1): 77-88.
- Milberger, S., J. Biederman, et al. (1997). "Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children." Am J Addict **6**(4): 318-29.
- Miles, H., S. Johnson, et al. (2003). "Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a comorbid substance use disorder." Psychiatr Serv **54**(4): 554-61.
- Mineur, Y. S. and M. R. Picciotto (2008). "Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: Relevance to nicotine addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 323-33.
- Mintzer, M. Z. and R. R. Griffiths (1998). "Flunitrazepam and triazolam: a comparison of behavioral effects and abuse liability." Drug Alcohol Depend **53**(1): 49-66.
- Moore, T. H., S. Zammit, et al. (2007). "Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review." Lancet **370**(9584): 319-28.
- Mumford, G. K., S. M. Evans, et al. (1995). "Alprazolam absorption kinetics affects abuse liability." Clin Pharmacol Ther **57**(3): 356-65.
- Nutt, D. and A. Lingford-Hughes (2008). "Addiction: the clinical interface." Br J Pharmacol **154**(2): 397-405.
- Olds, J. and P. Milner (1954). "Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain." Journal of comparative physiological psychology **47**: 419-427.

- Oswald, L. M., D. F. Wong, et al. (2005). "Relationships among ventral striatal dopamine release, cortisol secretion, and subjective responses to amphetamine." Neuropsychopharmacology **30**(4): 821-32.
- Parquet, P. J. (2003). "Conduites addictives: pour une autre approche de la consommation des substances psychoactives." La revue du praticien - médecine générale **53**(12): 1291-1293.
- Perrault, G., E. Morel, et al. (1992). "Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem." J Pharmacol Exp Ther **263**(1): 298-303.
- Preston, K. L., J. J. Guarino, et al. (1989). "Evaluation of the abuse potential of methocarbamol." J Pharmacol Exp Ther **248**(3): 1146-57.
- Raimo, E. B., T. L. Smith, et al. (2000). "Clinical characteristics and family histories of alcoholics with stimulant dependence." J Stud Alcohol **61**(5): 728-35.
- Raynaud, M. (2006). Quelques éléments pour une approche commune des addictions. Traité d'addictologie. M.-S. Flammarion. Paris: 3-13.
- Raynaud, M., J. Parquet, et al. (2000). Les pratiques addictives. Paris.
- Reynaud, M. (2006). Quelques éléments pour une approche commune des addictions. Traité d'addictologie. M.-S. Flammarion. Paris: 3-13.
- Reynaud, M. (2006). Traité d'addictologie. Paris.
- Riant, P., S. Urien et al. (1988). "Effects of the binding of imipramine to erythrocytes and plasma proteins on its transport through the rat blood-brain barrier." J Neurochem **51**(2): 421-425.
- Roache, J. D. and R. R. Griffiths (1985). "Comparison of triazolam and pentobarbital: performance impairment, subjective effects and abuse liability." J Pharmacol Exp Ther **234**(1): 120-33.
- Roache, J. D. and R. R. Griffiths (1987). "Lorazepam and meprobamate dose effects in humans: behavioral effects and abuse liability." J Pharmacol Exp Ther **243**(3): 978-88.
- Ronfle, E., X. Thirion, et al. (2001). "Substitution par le Subutex® : les 2/3 des patients sont observants." Rev Prat **15**: 23-8.
- Rothman, R. B., M. H. Baumann, et al. (2008). "Dopamine transport inhibitors based on GBR12909 and benztropine as potential medications to treat cocaine addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 2-16.
- Rush, C. R. (1998). "Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review." Pharmacol Biochem Behav **61**(3): 253-69.
- Salomon, L., C. Lanteri, et al. (2006). "Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(19): 7476-81.

- Sapienza, F. L. (2006). "Abuse deterrent formulations and the Controlled Substances Act (CSA)." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S23-30.
- Schultz, W., P. Apicella, et al. (1993). "Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task." J Neurosci **13**(3): 900-13.
- Schultz, W., L. Tremblay, et al. (2000). "Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia." Cereb Cortex **10**(3): 272-84.
- Schuster, C. R. (2006). "History and current perspectives on the use of drug formulations to decrease the abuse of prescription drugs." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S8-14.
- Schuster, C. R. and J. Henningfield (2003). "Conference on abuse liability assessment of CNS drugs." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S1-4.
- Self, D. W. and E. J. Nestler (1998). "Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms." Drug Alcohol Depend **51**(1-2): 49-60.
- Simkin, D. R. (2002). "Adolescent substance use disorders and comorbidity." Pediatr Clin North Am **49**(2): 463-77.
- Skinner, B. F. (1984). "The evolution of behavior." J Exp Anal Behav **41**(2): 217-21.
- Skinner, B. F. (1988). "The operant side of behavior therapy." J Behav Ther Exp Psychiatry **19**(3): 171-9.
- Solinas, M., S. R. Goldberg, et al. (2008). "The endocannabinoid system in brain reward processes." Br J Pharmacol **154**(2): 369-83.
- Solomon, R. L. (1980). "The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain." Am Psychol **35**(8): 691-712.
- Spillane, J. and W. B. McAllister (2003). "Keeping the lid on: a century of drug regulation and control." Drug Alcohol Depend **70**(3 Suppl): S5-12.
- Spoerry, A., A. Degre, et al. (2000). "Suivi d'une population de malades dépendants aux opiacés." Rev Méd Assurance Maladie **3**: 21-7.
- Spoerry, A., F. Mezzarobba, et al. (1998). "Pharmacodépendances en Béarn et Soule: une expérience de suivi au long cours (octobre 1996 à mars 1998)." Rev Méd Assurance Maladie **4**: 64-71.
- Sumnall, H. R. and J. C. Cole (2005). "Self-reported depressive symptomatology in community samples of polysubstance misusers who report Ecstasy use: a meta-analysis." J Psychopharmacol **19**(1): 84-92.
- Sur, C., K. A. Wafford, et al. (2001). "Loss of the major GABA(A) receptor subtype in the brain is not lethal in mice." J Neurosci **21**(10): 3409-18.
- Szumliński, K. K., A. W. Ary, et al. (2008). "Homers regulate drug-induced neuroplasticity: implications for addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 112-33.

- Tassin, J. P. (2008). "Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse." Biochem Pharmacol **75**(1): 85-97.
- Teplin, L. A., K. S. Elkington, et al. (2005). "Major mental disorders, substance use disorders, comorbidity, and HIV-AIDS risk behaviors in juvenile detainees." Psychiatr Serv **56**(7): 823-8.
- Thirion, X., K. Barrau, et al. (2000). "[Maintenance treatment for opioid dependence in care centers: the OPPIDUM program of the Evaluation and Information Centers for Drug Addiction]." Ann Med Interne (Paris) **151 Suppl A**: A10-7.
- Thirion, X., V. Lapiere, et al. (2002). "Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region." Drug Alcohol Depend **65**(2): 197-204.
- Thirion, X., J. Micallef, et al. (1999). "[Dependence on psychotropic drugs and substitution treatment: recent trends. The OPPIDUM study of the Centers for Evaluation and Information on Drug Dependence (CEIP), October 1997]." Therapie **54**(2): 243-9.
- Thomas, M. J., P. W. Kalivas, et al. (2008). "Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 327-42.
- Tremblay, L. K., C. A. Naranjo, et al. (2005). "Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe." Arch Gen Psychiatry **62**(11): 1228-36.
- Troisi 2nd, J. R., T. S. Critchfield, et al. (1993). "Buspirone and lorazepam abuse liability in humans: behavioral effects, subjective effects and choice." Behav Pharmacol **4**(3): 217-230.
- Tsuang, M. T., J. L. Bar, et al. (2001). "The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned." Harv Rev Psychiatry **9**(6): 267-79.
- Tuttle, J., B. M. Melnyk, et al. (2002). "Adolescent drug and alcohol use. Strategies for assessment, intervention, and prevention." Nurs Clin North Am **37**(3): 443-60, ix.
- Uhl, G. R., T. Drgon, et al. (2008). ""Higher order" addiction molecular genetics: convergent data from genome-wide association in humans and mice." Biochem Pharmacol **75**(1): 98-111.
- van den Brink, W. and J. M. van Ree (2003). "Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 476-87.
- Vanyukov, M. M., R. E. Tarter, et al. (2003). "Liability to substance use disorders: 1. Common mechanisms and manifestations." Neurosci Biobehav Rev **27**(6): 507-15.
- Vengeliene, V., A. Bilbao, et al. (2008). "Neuropharmacology of alcohol addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 299-315.
- Victorri-Vigneau, C., G. Basset, et al. (2003). "[Impacts of the new flunitrazepam regulations on the consumption of hypnotics]." Therapie **58**(5): 425-30.

- Victorri-Vigneau, C., G. Basset, et al. (2006). "How a novel programme for increasing awareness of health professionals resulted in a 14% decrease in patients using excessive doses of psychotropic drugs in western France." Eur J Clin Pharmacol **62**(4): 311-6.
- Victorri-Vigneau, C., M. Bronnec, et al. (2008). "Anxiety, phobia and nadolol abuse: a case report." Pharmacopsychiatry **41**(4): 165-6.
- Victorri-Vigneau, C., M. Guerlais, et al. (2007). "Abuse, dependency and withdrawal with gabapentin: a first case report." Pharmacopsychiatry **40**(1): 43-4.
- Volkow, N. D., J. S. Fowler, et al. (2003). "The addicted human brain: insights from imaging studies." J Clin Invest **111**(10): 1444-51.
- Volkow, N. D., G. J. Wang, et al. (2003). "Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers." J Neurosci **23**(36): 11461-8.
- Wandler, K. (2003). "Eating disorders and substance use: be aware of this dual diagnosis." Behav Healthc Tomorrow **12**(6): 8, 11.
- Warot, D., P. Danjou, et al. (1997). "Sensitivity and specificity to amphetamine of a French version of the 49-item form of the addiction research center inventory." Drug Alcohol Depend **45**(3): 177-83.
- Warot, D. and D. Marra (1995). "[Addictive potential in man: methodological aspects]." Therapie **50**(6): 531-6.
- Weaver, M. F., M. A. Jarvis, et al. (1999). "Role of the primary care physician in problems of substance abuse." Arch Intern Med **159**(9): 913-24.
- Weerts, E. M. and R. R. Griffiths (1998). "Zolpidem self-injection with concurrent physical dependence under conditions of long-term continuous availability in baboons." Behav Pharmacol **9**(3): 285-97.
- Weiss, J. M., C. H. West, et al. (2008). "Rats selectively-bred for behavior related to affective disorders: proclivity for intake of alcohol and drugs of abuse, and measures of brain monoamines." Biochem Pharmacol **75**(1): 134-59.
- Weisz, C. (1996). "Social identities and response to treatment for alcohol and cocaine abuse." Addict Behav **21**(4): 445-58.
- Wise, R. A. (1980). "Action of drugs of abuse on brain reward systems." Pharmacol Biochem Behav **13 Suppl 1**: 213-23.
- Wright, C. t., E. D. Kramer, et al. (2006). "Risk identification, risk assessment, and risk management of abusable drug formulations." Drug Alcohol Depend **83 Suppl 1**: S68-76.

Zacny, J. P. and R. E. Goldman (2004). "Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral propoxyphene in non-drug-abusing volunteers." Drug Alcohol Depend **73**(2): 133-40.

Création et développement d'outils d'identification et d'évaluation de la pharmacodépendance médicamenteuse

L'évaluation de la pharmacodépendance est une des missions de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) qui coordonne à cette fin un réseau de centres spécialisés, les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), encadrés par des experts pharmacologues. La pharmacodépendance, comportement protéiforme complexe, est une variable latente, c'est-à-dire un phénomène que l'on ne peut identifier et caractériser que par les conséquences qu'il entraîne. En conséquence, les CEIP ont mis en place des outils originaux destinés à mettre en évidence les médicaments dont la consommation donne lieu, *in fine*, à des comportements particuliers pouvant suggérer un état de pharmacodépendance.

Notre travail a consisté, après avoir utilisé et analysé de façon critique les outils des CEIP, à développer des outils complémentaires d'identification de la pharmacodépendance médicamenteuse. Dans un premier temps, nous avons utilisé les items de la définition du DSM IV de la pharmacodépendance pour la création d'un score de gravité pharmacologique de la dépendance à un médicament ou une substance. Dans un deuxième temps, nous avons utilisé les bases de données de l'assurance maladie pour développer des outils épidémiologiques, à partir de deux critères de sélection des patients, la surconsommation et la fraude, permettant d'une part, d'identifier les médicaments donnant lieu à des pharmacodépendances, et d'autre part, d'effectuer des mesures d'impact d'actions de minimisation du risque.

La lecture standardisée des cas de pharmacodépendance médicamenteuse, rendue possible grâce à notre score, et le développement et la validation d'outils épidémiologiques mettent à la disposition de l'évaluation de la pharmacodépendance en France des clés diagnostiques performantes.

Mots-clés : pharmacodépendance, abus, CEIP, pharmacoépidémiologie, évaluation du médicament, phase IV.

Creation and development of tools aimed at identifying and evaluating pharmacodependence

In order to evaluate pharmacodependence, one of its missions, the Health Products Safety Agency (AFSSAPS) monitors a network of dedicated bodies, the CEIP's (Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence), headed by pharmacology experts. Pharmacodependence, a complex behaviour, is a latent variable which can only be identified and characterized through its consequences. CEIP's have therefore implemented original tools evidencing medical drugs whose consumption ends up generating behaviours specifically suggesting pharmacodependence cases.

As part of our aim to better identify and evaluate pharmacodependence, our work led us to practice CEIP's tools, critically analyse them, and develop novel complementary tools. Our first approach consisted in using the pharmacodependence items as defined by DSM IV, in a move to creating a pharmacology seriousness score in cases of medical or street drug pharmacodependence. We then ran data bases of the French Health Insurance System, using over consumption and fraud, as patient selection criteria, to develop epidemiology tools which can properly (i) identify drugs liable to result in a pharmacodependence behaviour, and (ii) quantify the impact of measures aiming at minimizing risk.

The standardized assessments of pharmacodependence cases through our score, and the development and validation of epidemiology tools, represent high performance diagnosis tools in the pharmacodependence evaluation process in France.

Key words: pharmacodependence, abuse, CEIP, pharmacoepidemiology, drug evaluation, phase IV.

VICTORRI-VIGNEAU Caroline
7 rue des Roses
44100 NANTES