

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

Année 2011

Caractérisation de profils de
pharmacodépendances aux substances illicites et
aux médicaments à l'aide d'un outil original:
*le suivi systématisé à partir d'une base de données
informatique*

THESE DE DOCTORAT

Discipline : Biologie, Médecine, Santé

Spécialité : Pharmacologie Clinique

*Présentée
et soutenue publiquement par*

Morgane GUILLOU LANDREAT

Le 29 juin 2011, devant le jury ci-dessous

Président	Monsieur le Professeur Jean-Luc Venisse, Nantes
Rapporteurs	Monsieur le Professeur Maurice Dematteis, Grenoble Monsieur le Professeur Xavier Thirion, Marseille
Examineurs	Monsieur le Professeur Michel Walter, Brest

Directeurs de thèse

Madame le Professeur Pascale Jolliet
Madame le Professeur Véronique Sébille-Rivain

Ce travail a été effectué au sein du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A-A) 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 Jolliet, Chef du Service de Pharmacologie Clinique et responsable du CEIP-A, et de Madame le Professeur Véronique Sébille du Laboratoire de Biomathématiques et Biostatistiques de la Faculté de Pharmacie de Nantes et directeur de l'EA 4275.

Ce travail n'aurait pas pu se faire sans la motivation et la curiosité intellectuelle du Dr Yves George, cet outil de travail était le sien et il nous l'a confié, je tiens à le remercier et j'espère que le résultat de ce travail sera à la hauteur de ce qu'il pouvait en attendre.

« Chercher à connaître n'est souvent qu'apprendre à douter »

Madame Deshoulières

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Professeur Dematteis et le Professeur Thirion d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail,

Merci également au Professeur Walter d'avoir accepté d'être membre du jury,

Merci à tous ceux qui m'ont soutenue ces dernières années,

Merci au Professeur Venisse et au service d'addictologie du CHU de Nantes,

Merci à l'équipe d'accueil EA 4275 pour votre accueil et votre gentillesse,

Un grand merci à l'équipe du CEIP-A du CHU de Nantes,

Un merci tout particulier au Professeur Jolliet et au Professeur Sebillé-Rivain pour votre soutien et votre confiance, et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail à la croisée des chemins de la pharmacologie, de l'addictologie et des biostatistiques,

Merci surtout à Caroline, qui m'a apporté tant et plus et avec qui j'ai toujours beaucoup aimé travailler dans la joie et la bonne humeur,

Merci à Marie, avec qui nous formions un groupe d'autosupport...

Je remercie aussi du fond du coeur ma famille, en particulier mes parents, qui ont fait preuve d'une grande patience et d'une grande prévenance comme toujours !!

Un grand merci à mon cardiologue...

Et surtout je dédicace ce travail tout spécialement à Joseph et Pierre, qui me disent « maman, arrête de faire des thèses, ça fait vieillir !!... »

Je voudrais rendre honneur par ce travail à ma grand mère Marceline Péréñez, qui a beaucoup compté pour moi et qui, je le sais, aurait été très fière....

PLAN

I.INTRODUCTION.....	11
II.BIBLIOGRAPHIE.....	13
A.LA DEPENDANCE	13
1. Evolution du concept	13
a)L'approche exclusive produit.....	14
b)Le concept de « substances psychoactives »	14
c)Le concept de conduite de consommation, les différentes conduites de consommation	15
2.Les conduites addictives	19
3.Evaluation des facteurs de vulnérabilité aux addictions.....	21
a)Caractéristiques individuelles.....	22
1)Vulnérabilité génétique	22
2)Vulnérabilité psychologique	26
b)Substances consommés, polyconsommations	32
1)Substances	32
2)Problématique de la polyconsommation, cumul des consommations	33
c)Caractéristiques environnementales	34
1)Caractéristiques culturelles et sociales.....	34
2)Entourage/amis	35
3)Familiales	35
4.Evaluation des conduites de consommation, outils d'évaluation	37
a)Evaluation qualitative et quantitative de la consommation du patient	37
1)Outils de dépistage	38
2)Évaluation du comportement de consommation de(s) substance(s) psychoactive(s)	39
3)Outils évaluant plusieurs domaines de fonctionnement	40
4)Outils spécifiques d'âge	41
5)Analyses toxicologiques	42
b)Evaluation de la gravité des dommages induits	43
1)Dommages somatiques.....	43
2)Dommages psychologiques et psychiatriques.....	43
3)Dommages sociaux	43
4)Dommages judiciaires	44
c)Evaluation de la motivation.....	44

5.Aspects neurobiologiques	45
a)Premières théories	45
b)Théorie commune de l'action des drogues	46
c)Théories plus récentes	48
1)Dysrégulation du système de récompense : allostasie.....	48
2)Stimuli associés à la drogue	50
3)Contribution du conditionnement à la tolérance et au désir compulsif	50
4)Stimuli aberrants enracinés	51
5)Rechutes	52
d)Limites de ces théories.....	53
e)Nouvelles théories.....	54
1)Le processus addictif de Goodman	54
2)Neurobiologie : état actuel des connaissances	55
3)Couplage des neurones monoaminergiques	58
6.Imagerie des addictions	61
a)Apport de l'imagerie cérébrale pour la compréhension de la psychopathologie des addictions	62
1)Les affects émotionnels	63
2)Facteurs liés aux sujets	63
3)Le sentiment de frustration	64
4) Vers un nouveau modèle de compréhension de l'addiction ?	64
b)Apport de l'imagerie cérébrale dans la compréhension de la physiopathologie des addictions	66
c)Apport de l'imagerie face aux effets des substances psychoactives	67
d)Apport de l'imagerie dans la compréhension des vulnérabilités liés à l'âge	68
e)Apport de l'imagerie cérébrale dans l'étude du craving	69
f)Apport de l'imagerie cérébrale pour évaluer les traitements des addictions	70
g)L'imagerie fonctionnelle peut elle nous aider à identifier des groupes plus ou moins sévères de dépendants ?.....	72
h)L'imagerie peut elle nous aider à identifier les conséquences neurologiques et cognitives séquellaires aux consommations de substances de nos patients ?	72
i)Apport de la neuroimagerie dans le cas particulier de l'exposition in utero.....	73
B.LES ADDICTIONS AUX AGES EXTREMES DE LA VIE	74
1.Genèse des addictions : l'adolescence	74

a)Les consommations de SPA chez les adolescents, quelques données épidémiologiques	74
1)Alcool, tabac et cannabis les plus fréquents.....	75
2)L'abus médicamenteux, un problème émergent	77
3)Les motivations des adolescents à l'abus des traitements prescrits	79
4)Les substances illicites (autres que cannabis)	80
5)Cas particulier des produits à inhaler	81
6)Modalités de consommation à l'adolescence	82
7)Adolescence et facteurs de vulnérabilité	84
Facteurs de risque	88
Facteurs protecteurs	88
8) Prévention chez les adolescents	88
2.Les addictions chez les sujets âgés	89
a)Problèmes nosographiques	89
b)Modifications métaboliques liées à l'âge	93
c)Facteurs de risque de survenue des addictions du sujet âgé	94
1)Le vieillissement psychique et la dépendance psychologique	94
2)Facteurs de vulnérabilité plus spécifiques	95
d)Epidémiologie	96
1)Le tabac chez les sujets âgés	96
2)L'alcool chez les sujets âgés	97
3)Les médicaments chez les sujets âgés	99
e)Consommation de substances illicites et polyconsommations	105
C.LES SUBSTANCES ILLICITES LES PLUS CONSOMMEES	106
1.Epidémiologie des consommations de substances illicites	106
2.Les opiacés	107
a)Historique	107
b)Pharmacologie	108
c)Epidémiologie	109
d)Les profils de consommateurs	110
e)Représentation de l'héroïne	110
f)La qualité de vie	111
3.La cocaïne	112
a)Historique	112
b)Pharmacologie	113

c)Epidémiologie	113
d)Les profils de consommateurs	115
e)Représentation	116
f)Qualité de vie	117
4.Le cannabis	118
a)Historique	118
b)Pharmacologie	118
c)Epidémiologie	119
d)Profils des consommateurs	120
e)Représentation	121
f)Morbimortalité et qualité de vie	122
D.TRAITEMENT DES DEPENDANCES AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES	123
1.Traitement de substitution (MSO): cas du traitement de la dépendance aux opiacés	123
a)Historique	125
b)La buprénorphine	128
1)Pharmacocinétique	128
2)Pharmacodynamie	129
c)La méthadone	130
1)Pharmacocinétique	131
2)Pharmacodynamie	132
d)Prescription et délivrance des MSO	132
1)Indications et conditions d'utilisation	132
2)Prescription et délivrance de la buprénorphine	133
3)Prescription et délivrance de la méthadone	134
e)Place des traitements médicamenteux	135
1)Buprénorphine	135
2)Méthadone	137
3)Indications de méthadone ou buprénorphine ?	137
4)Suboxone ®	139
5)Naltrexone	140
f)Comment arrêter un traitement de substitution ?	141
2.Traitement du craving	144
a)Définition du craving	144
b) Données récentes sur le traitement du craving	144
1)Dans le cadre de dépendance à la cocaïne	144

2) Dans le cas de polyaddictions alcool/cocaïne	145
III. PRESENTATION DU TRAVAIL	146
A. MATÉRIEL ET MÉTHODES	147
1. Evaluation de la pharmacodépendance médicamenteuse à partir des critères du DSM IV	147
a) Objectif principal	148
b) Critère de jugement principal	148
c) Population cible	148
d) Le questionnaire	148
e) Le recueil des données	150
f) Critères d'inclusion et d'exclusion	150
g) Analyses statistiques	151
2. Caractérisation des pharmacodépendances à partir d'un outil informatique	151
a) L'outil informatique	151
b) Les variables	152
c) Les variables calculées pour les traitements par buprénorphine	152
1) Les ETATS	152
2) Les TRANSITIONS	153
d) La population cible	154
e) Les analyses statistiques	154
B. RESULTATS	154
1. La dépendance aux BZD : loin du mythe.... (Publication n°1)	154
2. Des populations à risque selon les âges (Publications n°2,3,4)	156
3. Identification de profils de sujets pharmacodépendants spécifiques selon les SPA (Publication n°6)	157
4. Etude de l'observance de la buprénorphine à partir de la base de données informatique (Publication n°7)	158
5. Suivi longitudinal à partir de la base de données de 1998 à 2007 (Publications n°8 et 9)	159
6. Des spécificités, mais un concept commun...(Publication n°10)	160
IV. DISCUSSION	161
A. Limites	161
B. Les points fondateurs de l'addictologie : vulnérabilités communes	162
C. Particularités des pharmacodépendances en fonction des SPA	165
1. Polyconsommations et SPA principales	165

2.Profils	166
3.Caractéristiques de dépendance BZD	167
4.Intérêt d'une approche qualitative de la pharmacodépendance	168
5.Impact de la pharmacologie des SPA	170
6.Impact des traitements.....	171
7.Représentation sociale et disponibilité des SPA	171
D.Particularités des pharmacodépendances en fonction des sujets	172
1.Particularités liées à l'âge	172
2.Particularités liées au sexe	174
3.Intérêt d'une nouvelle approche clinique.....	175
a)Un concept et un contexte de suivi original en addictologie	175
b)Au delà d'une approche centrée sur les SPA	176
c)Caractérisation de la pharmacodépendance	177
d)Un regard au delà des données épidémiologiques de consommation	177
4.Impact des politiques de santé publique en addictologie.....	179
a)Emergence de nouvelles populations de pharmacodépendants	179
b)Impact des politiques de répression vis à vis des SPA	182
c)Impact des politiques de substitution : les succès de la buprénorphine	183
d)Impact des politiques de substitution : Limites de la prise en charge intégrée ..	184
e)Impact des politiques de substitution: la méthadone hospitalière	185
f)Impact des politiques de substitution : où commence la réduction de risques ? .	186
g)Accès aux traitements de substitution: doit on classer la buprénorphine comme stupéfiant ?	189
h)Accès aux traitements de substitution : la méthadone, accès restreint ou ouverture du marché?.....	193
V.CONCLUSION	195

Liste des Tableaux

Tableau I. Définitions officielles de l'abus selon la CIM 10 et le DSM IV

Tableau II. Définitions officielles de la dépendance selon la CIM 10 et le DSM IV

Tableau III. Critères du trouble addictif selon Goodman A.

Tableau IV. Expérimentation de tabac, alcool et cannabis selon l'âge et le sexe

Tableau V. Evolution de l'épidémiologie de la consommation de cannabis chez les adolescents de 1993 à 2003

Tableau VI. Prévalence de l'usage médicamenteux et du mésusage des 4 classes médicamenteuses les plus fréquemment sources d'abus chez les adolescents

Tableau VII. Mésusage médicamenteux en population scolaire

Tableau VIII. Niveaux d'usage à 15 ans de produits illicites ou détournés

Tableau IX. Principales caractéristiques des types de consommations à l'adolescence

Tableau X. Facteurs de risque et facteurs protecteurs environnementaux

Tableau XI. Consommations régulières de cannabis, tabac et alcool selon l'âge

Tableau XII. Prévalence des consommations et de la dépendance aux benzodiazépines selon la littérature

Tableau XIII. Estimation du nombre d'usagers problématiques de drogues

Tableau XIV. Pharmacologie des opiacés

Tableau XV. Différences entre substitution vraie et un traitement de la dépendance

Tableau XVI. Cadre réglementaire

Tableau XVII. Indicateurs des détournements de buprénorphine parmi l'ensemble des bénéficiaires de la CMU

Tableau XVIII. Questionnaire d'évaluation de la demande d'un arrêt de traitement de substitution

Liste des figures

Figure 1: De l'usage à la dépendance

Figure 2. Interactions entre le produit, l'individu et son environnement

Figure 3. Théorie des processus opposants d'après SOLOMON

Figure 4. Relations entre les transitions de la dépendance et le développement de l'allostasie

Figure 5. Fonctionnement du cerveau addict

Figure 6. découplage des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques

Figure 7. Modèle de l'IRSA « Impaired response inhibition and salience attribution »

Figure 8. Interrelations entre consommations de cannabis et troubles psychiatriques

Figure 9. Interactions individu/gènes/environnement

Figure 10. Modalités d'arrêt des BZD et apparentés chez les sujets âgés de 65 ans et plus

Figure 11. Consommations de cocaïne selon l'âge et le sexe

Figure 12. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution

Figure 13. Posologies de méthadone chez les patients présentant un double diagnostic versus patients n'ayant pas de double diagnostic

Figure 14. Arbre décisionnel définissant les différents états

Liste des abréviations

AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ASI : Addiction Severity Index

BDNF : Brain derived neurotrophic factor

BHE : barrière hémato encéphalique

CREB : cyclic AMP response element binding CRF : corticotropin releasing factor

BZD : benzodiazépines

CCAA : Centres de soins en alcoologie et addictologie

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et addictovigilance

CSAPA : Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

CSST : Centre de soins spécialisés pour toxicomanes

DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

DSM : Mental Statement Disease

HAS: Haute Autorité de Santé

MILDT: Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT: Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Sante

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

SDS : Severity Dependence Scale

SNC : système nerveux central

SPA : substance psychoactive

THADA : Trouble d'hyperactivité et de déficit attentionnel

THC : tétrahydrocannabinol

TSO : Traitements de substitution

VHC : Virus de l'hépatite C

VHB : Virus de l'hépatite B

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

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 consommateurs de médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques). 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.

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 13 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A) : 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. Ils travaillent de manière rapprochée avec les services d'addictologie sur la dépendance aux médicaments et aux substances illicites. C'est particulièrement le cas à Nantes, où un outil informatique d'évaluation commun à l'addictologie et la pharmacologie clinique a été créé en 1998. Cet outil informatique est une base de données, où sont saisies en temps réel des données de consultations : variables sociodémographiques, données concernant les dépendances et les substances motivant la consultation et données concernant les traitements médicamenteux.

L'objectif principal de ce travail est de caractériser au plus près de la pratique clinique des profils de patients pharmacodépendants en fonction des substances consommées et des variables sociodémographiques. Parmi les objectifs secondaires, nous analysons l'observance médicamenteuse des patients sous traitement de substitution à partir des données de consultation. De plus, nous observons longitudinalement l'évolution des consultations sur 10 ans parallèlement aux mesures de santé publique prises dans le champ des addictions.

En pratique les étapes de notre travail ont été les suivantes :

Nous avons tout d'abord mené une analyse quantitative et qualitative de la pharmacodépendance en fonction de l'âge chez les sujets âgés et les adolescents :

- Evaluation de la pharmacodépendance aux benzodiazépines (BZD) chez les sujets âgés à partir des critères du DSM IV (Travail n°1 et n°2) et des pharmacodépendances à toutes les SPA (Travail n° 3 et 4)
- Caractérisation des pharmacodépendances en fonction de l'âge : chez les adolescents (Travail n°5)

Nous avons ensuite mené une analyse longitudinale et transversale des pharmacodépendances à partir de la base de données informatique

- Caractérisation de profils de patients pharmacodépendants à partir d'une base données (Travail n°6, communication n°7)
- Etude d'observance de la buprénorphine chez les sujets dépendants aux opiacés (Travail n°7)
- Caractérisation des évolutions des modes de consommations d'opiacés de 1998 à 2007(Travail n°8)
- Evaluation de l'impact des politiques de santé publique en addictologie (Travail n°9)

Enfin, après avoir distingué les différentes formes de pharmacodépendances, nous avons conduit un travail de réflexion autour des points communs fondateurs du concept d'addiction

- Qu'est ce que l'addiction? (Travail n°10)

Notre thèse se divise en trois parties :

- la première, bibliographique, établit le bilan de nos connaissances sur la pharmacodépendance : ses définitions, sa neurobiologie et les données d'imagerie, les facteurs de vulnérabilité et les modes d'évaluation
- la seconde, où nous présentons les publications issues de nos travaux
- la troisième fait une synthèse et propose différentes solutions pour améliorer la prise en charge de la pharmacodépendance .

II. BIBLIOGRAPHIE

A. LA DEPENDANCE

1. Evolution du concept

Nous devons les premières approches du concept de dépendance (Ades, 1996) à B.Rush (1970) qui décrit la « perte de contrôle » dans une maladie dont « l'alcool est l'agent causal ». Trotter (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 (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.

a) 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.

b) Le concept de « substances psychoactives »

L'approche exclusive produit a conduit à une impasse. 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).

c) Le concept de conduite de consommation, les différentes conduites de consommation

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 (Reynaud et Parquet, 2000). L'association de psychiatrie américaine (DSM IV, 1994) 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 quatre modalités de consommation : l'usage simple, l'usage à risque, l'abus (DSM IV) ou usage nocif (CIM 10) et la dépendance, comme indiqué dans la figure 1..

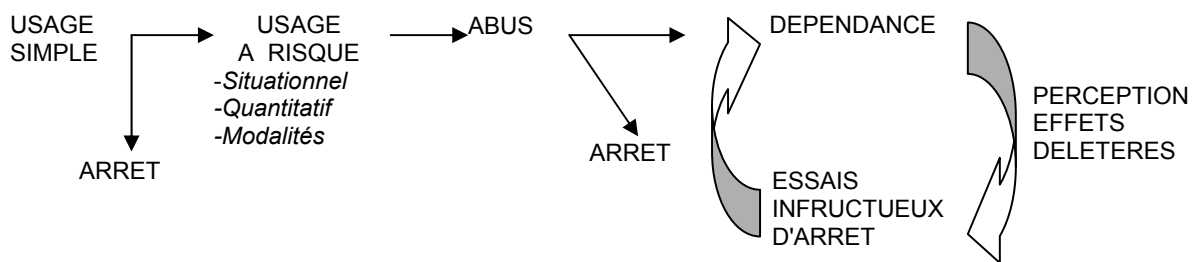


Figure 1. De l'usage à la dépendance

L'usage simple, ou individuellement et socialement réglé et l'usage à risque

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) (Reynaud, 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) <i>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.</i> 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). <i>B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.</i>
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

Pendant longtemps le concept de dépendance était dissocié en « dépendance physique » et en « dépendance psychique ». La « dépendance physique » se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et l'apparition d'une tolérance (besoin d'augmenter les quantités prises pour obtenir le même effet ou épuisement de l'effet si consommation des mêmes quantités). La « dépendance psychique » 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.

Il est essentiel de retenir que la dépendance physique n'est ni nécessaire ni suffisante au diagnostic de dépendance. La composante principale de la dépendance est la perte de contrôle d'un comportement par le sujet et la notion de compulsion et de craving.

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 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 aux 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 importants 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 ses 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.

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

Tableau II. : définitions officielles de la dépendance

2. Les conduites addictives

Le concept d' « addiction » vient du latin « ad dicere » signifiant « dire à ». Au Moyen Age, il s'agissait d'un terme juridique signifiant l'esclavage pour dette par le corps. Après être tombé en désuétude, ce terme a été réutilisé par les anglo saxons pour parler de la toxicomanie. Puis au cours du 20^{ème} siècle, le concept d'addiction et de conduites addictives s'est étendu au-delà des comportements de consommations de substances à tous les comportements pouvant entraîner une dépendance.

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 etc.) 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 (1990) présentée dans le tableau III, qui est applicable à toutes les conduites addictives.

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

Toutes les conduites addictives partagent également des facteurs de vulnérabilité similaires.

3. Evaluation des facteurs de vulnérabilité aux addictions

Il s'agit de comprendre le passage de l'usage simple, à l'usage nocif ou à la 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 2.

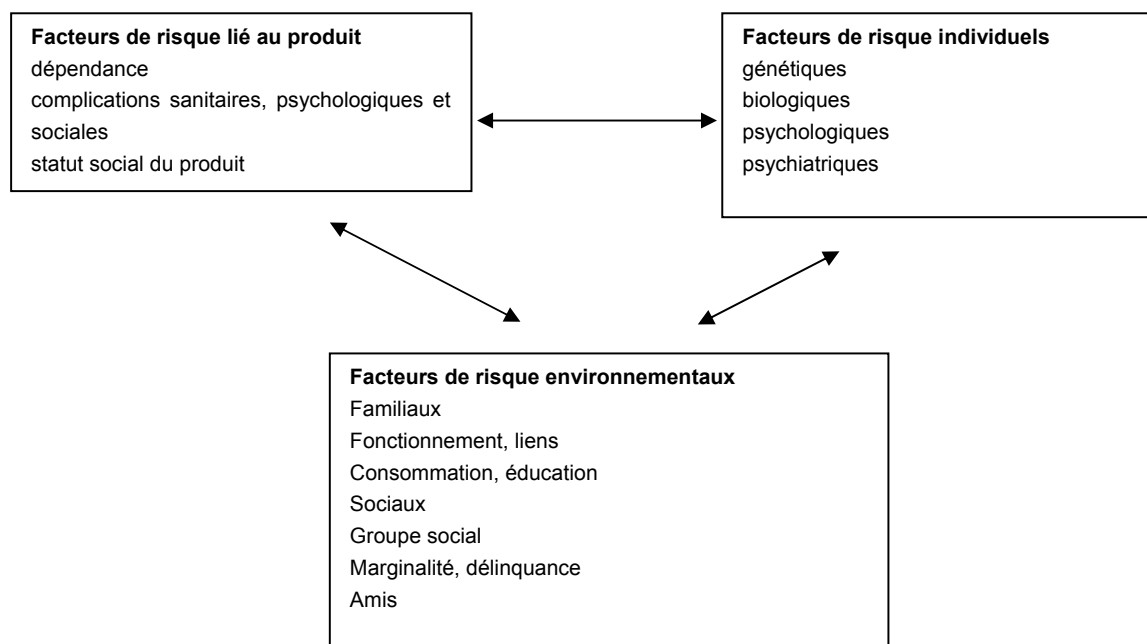


Figure 2 : Interactions entre le produit, l'individu et son environnement : facteurs de risque (d'après Karila et Reynaud, 2006)

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 (où ils constituent des facteurs pronostics).

a) Caractéristiques individuelles

1) Vulnérabilité génétique

La littérature souligne la dimension génétique des comportements d'addiction (Kohnke, 2008; Lessov-Schlaggar 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 et al., 2008) ; il est un facteur de risque et pronostic de gravité pour le patient.

Spectre phénotypique de vulnérabilité aux addictions

De nombreuses données épidémiologiques témoignent d'une vulnérabilité individuelle partagée à l'usage, l'abus et la dépendance à une ou plusieurs substances.

La coexistence de dépendances à plusieurs substances chez les mêmes individus est bien documentée. Les polyconsommations définies comme la consommation simultanée ou rapprochée d'au moins 2 substances psychoactives sont très fréquentes. Ainsi, selon l'enquête ECA (Epidemiological Catchment Area), les sujets abuseurs ou dépendants à une substance ont sept fois plus de risque de présenter également une dépendance à une autre substance (Regier et al., 1990). L'importance de ces associations est modifiée par la nature de la substance et par son mode de consommation. Par exemple, le risque d'abus et/ou dépendance à une substance illicite est multiplié par six chez les sujets dépendants à l'alcool, avec une prévalence de 21,5%. Inversement, le risque de dépendance à l'alcool chez les sujets présentant un abus ou une dépendance à une substance illicite est multiplié par quatre, avec une prévalence de 47.3% (Regier et al., 1990). Ces co-occurrences individuelles concernent surtout les fortes consommations et ne sont pas restreintes aux dépendances avérées. Un usage de substances illicites concerne un tiers des personnes à forte consommation d'alcool, 16% des buveurs paroxystiques et seulement 6% des buveurs modérés (Hiroi et Agatsuma, 2005).

D'autres études évaluent la vulnérabilité familiale aux dépendances. Il s'agit d'études dites « d'agrégation familiale » évaluant la fréquence des consommations de substances au sein des familles de sujets atteints. Par exemple, Hopfer et al. (2003) montrent qu'usage, abus, et dépendance au cannabis sont tous trois corrélés entre parents et enfants, et surtout dans la fratrie. Certains auteurs ont estimé les co-occurrences familiales entre différentes addictions à partir de sujets index souffrant d'une dépendance à une substance en particulier. Par exemple, Nurnberger et al. (2004) ont mesuré la fréquence d'une dépendance pour différentes substances psychoactives chez plus de huit milles apparentés à des sujets souffrant d'alcool-dépendance (et près de 1500 témoins). Ils ont montré qu'être apparenté à un sujet alcool-dépendant multiplie par trois le risque d'une dépendance aux substances en général (Risque relatif (RR) =2,95, IC 95 % :2,38-3,67), que ce soit pour l'alcool, la cocaïne, les stimulants, les opiacés, le cannabis, le tabac ou les sédatifs. Le risque relatif de dépendance à la cocaïne (RR=5,63 ; IC=3,66-8,66) est même supérieur à celui de la dépendance à l'alcool (RR=2,19 ; IC=1,90-2,52).

Les données des études familiales témoignent donc d'une susceptibilité familiale croisée pour les substances évoquant une vulnérabilité commune aux consommations des différentes substances. De plus, les études montrent une vulnérabilité familiale au spectre plus large incluant les conduites antisociales et l'hyperactivité de l'enfant (THADA). Elles confirment une concentration du THADA, du trouble des conduites, et des troubles liés aux substances au sein des mêmes familles. Par exemple, Biederman et al. (1990) ont comparé les apparentés d'hyperactifs/inattentifs à des témoins souffrant de différents troubles psychiatriques; chez les apparentés d'un enfant souffrant de THADA, on trouve plus souvent des conduites antisociales (23% contre 7%), des troubles de l'humeur (27% contre 14%), des conduites d'abus ou de dépendance à l'alcool et aux drogues (27,5 contre 20%), et une dépendance au tabac (38% contre 25%).

Le phénotype héritable relèverait ainsi de conduites addictives associées entre elles ainsi qu'à d'autres troubles comportementaux, comme les conduites agressives précoces et l'hyperactivité (Gorwood et al., 2007).

Héritabilité génétique de la vulnérabilité aux addictions

L'héritabilité génétique correspond au pourcentage d'explication de la maladie par les différences interindividuelles du génome (Wohl et al., 2006). Elle est évaluée par des méthodes permettant de séparer l'influence de l'hérédité de celle de l'environnement spécifique ou commun.

Par exemple, les études de jumeaux aident à quantifier le poids respectif de l'environnement et de l'hérédité. Elles retrouvent de manière homogène un poids significatif des gènes dans la vulnérabilité aux dépendances, quelle que soit la substance, voire l'objet de cette dépendance (substances ou comportement). Une étude portant sur des jumeaux (Tsuang et al., 2001) conclut à des risques génétiques communs aux différentes dépendances. Mais plusieurs études posent par contre la problématique d'une vulnérabilité génétique spécifique à une substance particulière (Bierut et al., 1998 ; Compton et al., 2002).

Les études concluent à un poids modéré des facteurs génétiques dans les conduites addictives, mais ce poids semble plus important pour les phénotypes les plus comorbides et en cas d'intoxication précoce (Wohl et al., 2006). La plupart de ces études montrent qu'au sein de l'hérédité des addictions, une vulnérabilité génétique commune compte plus que la part spécifique de gène à chaque dépendance.

Mais aucun allèle n'a encore été identifié ; un des problèmes majeurs posés pour les études génétiques est la difficulté à regrouper des phénotypes homogènes.

Interactions gène environnement

L'étude de l'interaction gène–environnement (G×E) apporte certains éléments de réponse. La prise en compte conjuguée des facteurs génétiques et environnementaux permet de mieux déterminer les facteurs de vulnérabilité impliqués ainsi que la manière dont ils s'associent. Certaines études récentes ont prouvé ce type d'interaction. Par exemple, une étude d'adoption montre que les conduites agressives de l'enfant adopté étaient associées en fréquence à une alcoolodépendance chez les parents biologiques uniquement en cas d'environnement familial perturbé dans la famille adoptive. Ce type d'interaction est également mis en évidence au niveau moléculaire. Dans une étude portant sur les singes rhésus, la séparation précoce du nouveau-né entraîne un risque de consommation d'alcool uniquement en présence de l'allèle court d'un polymorphisme du promoteur de la sérotonine (Barr et al., 2004).

Chez l'homme, le polymorphisme génétique peut avoir une influence directe sur l'efficacité des prises en charge médicales. Il a été démontré par des protocoles de pharmacogénétique que l'efficacité de la naltrexone dans la dépendance à l'alcool varie en fonction du polymorphisme d'un récepteur opioïde (Oslin et al., 2003). De plus, les formes cliniques de dépendance dépendent également de certains polymorphismes. Certains auteurs ont retrouvé des corrélations entre la sévérité des symptômes de sevrage à l'alcool, et les complications de sevrage avec les variations du génotype du transporteur de la dopamine (Gorwood et al., 2003; Schmidt et al. 1998).

Synthèse

Une convergence d'éléments plaide pour un déterminisme génétique des addictions, non spécifique à l'objet de dépendance (Uhl et al., 2008). Ce déterminisme pourrait concerner une typologie de vulnérabilité commune aux addictions , mais également à un spectre comportemental plus large : aux conduites antisociales, aux troubles du comportement et au THADA (Reynaud, 2006).

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 et al., 1997).

Les traits particuliers de personnalité ou des tempéraments (faible évitement du danger, recherche de nouveautés...) rapportés comme étant des facteurs de risque et de gravité des consommations problématiques, stables dans le temps doivent également être évalués.

2) Vulnérabilité psychologique

Traits de tempérament et de personnalité

Les traits de tempérament sont relativement stables dans le temps. La recherche de sensations et l'impulsivité en font partie.

La recherche de sensations et recherche de nouveauté

Ces deux dimensions sont évaluées par deux instruments différents mais sont très proches conceptuellement (Lejoyeux, 2004).

Ils ont été beaucoup décrits chez des sujets dépendants à des substances (alcool, tabac, opiacés, cocaïne) et chez des joueurs pathologiques dans des études les comparant à des sujets contrôles Masse et Tremblay, 1997; Ravaja et Keltikangas-Jarvinen, 2001; Ball et al., 1995; Le Bon et al., 2004).

La recherche de sensations est un concept que Zuckerman a développé dès 1964. Elle se rapproche de l'extraversion décrite par Eysenck et de la recherche de nouveauté décrite par Cloninger (Féline et al., 2002)

Zuckerman a défini la Sensation Seeking Scale, qui évalue la recherche de sensations selon quatre facteurs principaux (Zuckerman, 1978)

- Recherche de danger et d'aventures (TAS), regroupant des items de goût du risque, de l'extrême.
- Recherche d'expériences (ES), reflétant le besoin d'expériences nouvelles constantes.
- Désinhibition (DIS) : besoin d'hédonisme, au travers d'activités sociales avec parfois des transgressions de règles établies.
- Susceptibilité à l'ennui (BS), reflétant le fait que le sujet ne supporte pas la répétition, la routine et la solitude.

Ainsi 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 et al., 2001).

D'autres auteurs ont utilisé le modèle de Cloninger (*Tridimensionnal personality Questionnaire* ou *inventory*) pour l'approche dimensionnelle de la personnalité (Cloninger et al., 1993; Féline et al., 2002)

Ce modèle explore 4 dimensions. Un tempérament « équilibré », selon ce modèle, correspond à des scores moyens pour chaque dimension :

- 1) La recherche de nouveauté, décrivant la tendance de l'individu à rechercher des sensations fortes et nouvelles et à s'exprimer de manière impulsive dépendante et anticonformiste. Cette dimension est plus large que celle de recherche de sensations de Zuckerman.
- 2) L'évitement du danger, reflète la tendance à l'inquiétude, au doute, à l'anxiété, à la timidité et à la fatigabilité, corrélée à l'évitement et à l'inhibition face à la menace. Elle s'apparente en partie au névrosisme d'Eysenck.
- 3) La dépendance à la récompense, représente le niveau de dépendance interpersonnelle et de sentimentalité.
- 4) La persistance est une dimension qui évalue l'endurance et la capacité à persévérer

Dans les populations de sujets usagers de SPA, les dimensions les plus retrouvées sont un faible évitement du danger et un degré de recherche de nouveauté élevé.

Dans une étude de Chakroun 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 ». De même, une autre étude comparant les traits de personnalité d'un groupe d'usagers d'héroïne, d'un groupe de dépendants à l'alcool et d'un groupe témoin montre qu'existaient des scores de recherche de nouveauté plus élevés dans les deux groupes de consommateurs de SPA que dans le groupe contrôle. De plus ils ont mis en évidence des niveaux de recherche de nouveauté supérieurs chez les sujets consommateurs d'héroïne comparativement au groupe de sujets dépendants à l'alcool (Le Bon et al., 2004). Ces données vont dans le sens de l'hypothèse d'une association entre le type de personnalité sous jacente et le choix d'une SPA.

L'Impulsivité :

Elle peut être décrite comme l'implication dans des conduites ou comportement produisant un effet immédiat positif, mais se résultant par des effets négatifs à long terme (Brewer et Potenza, 2008)

Les échelles utilisées pour l'évaluation des traits d'impulsivité des sujets sont la *Barratt Impulsive Scale* (Barratt, 1959) (évalue trois dimensions : cognitives, motrices et de planification) et l'*échelle d'impulsivité d'Eysenck* (Eysenck et Eysenck, 1977).

De nombreuses études retrouvent un degré élevé d'impulsivité chez des sujets présentant un abus ou dépendance à une ou plusieurs substances. Elle joue un rôle important dans l'initiation et l'expérimentation des SPA (Evenden, 1999). Par ailleurs dans l'entretien des conduites addictives, elle joue également un rôle important. En effet, les dépendances aux substances se caractérisent en partie par une tendance à choisir la récompense immédiate liée à la consommation de la substance aux dépens de conséquences négatives futures à moyen et long terme. De plus de nouvelles théories des addictions mettent en avant des anomalies d'inhibition du comportement des sujets et de contrôle de la saillance attribuée à des stimuli associés à une récompense (Goldstein et Volkow, 2002).

D'autres auteurs décomposent l'impulsivité en 4 dimensions : l'urgence, le manque de préméditation, le manque de persévérance et la recherche de sensation. Il existe d'ailleurs un instrument d'évaluation permettant de mesurer ces dimensions : l'UPPS (Whiteside et Lynam, 2001). Ainsi une étude récente utilisant cet instrument chez des sujets dépendants à l'alcool a montré que l'urgence était la dimension la plus fortement associée à l'abus et dépendance à l'alcool (Whiteside et Lynam, 2003). Une autre étude menée chez des sujets dépendants aux substances (alcool, cocaïne ou métamphétamine) retrouve des scores élevés de toutes les dimensions de l'UPPS, et l'urgence était également la dimension la plus fortement associée à la dépendance. De plus les degrés élevés d'impulsivité étaient prédictifs de degré de sévérité de l'addiction (évalué par l'ASI) (Mc Lellan et al., 1992)

Cette dimension d'urgence retrouvée à plusieurs reprises pourrait être rapprochée du craving. Une étude menée chez des sujets dépendants à l'alcool a d'ailleurs mis en évidence que la dimension d'urgence était un facteur prédictif du craving au tabac (Billieux et al., 2007).

Enfin, l'existence d'un degré élevé d'impulsivité est associé à des conduites à risque plus fréquentes de type conduites à risque sexuelles, partage de seringues et comportements suicidaires, qui sont des facteurs de gravité potentiels.

Les autres traits de personnalité

- Réactivité émotionnelle élevée, difficultés de gestion des émotions
- 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 et 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 et al., 2002).
- Difficultés relations interpersonnelles (Jajjee et D'Zurilla, 2009)

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 et al., 2000; Fothergill et Ensminger, 2006; Jackson et al., 2008).

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. Les résultats montrent une influence directe de certains facteurs tels que le niveau d'éducation, et l'utilisation de substances à l'adolescence, et une influence indirecte d'autres facteurs : agression, niveau socio-économique, intérêt scolaire, supervision parentale. L'analyse des trajectoires des dépendances permet de décrire l'expression d'événements qui marquent la susceptibilité dès la prime enfance (Fothergill et Ensminger, 2006).

Les Comorbidités psychiatriques

La littérature souligne l'association fréquente de troubles psychopathologiques et de troubles liés à l'utilisation de substances (Alaja et al., 1998; Frisher 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 et 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 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 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 problèmes de

consommation de substances semble attribuable à des troubles psychiatriques (Frisher 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 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 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 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 (2003) souligne la difficulté diagnostique dans le cas de 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

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 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 (2005).

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

b) Substances consommées, polyconsommations

1) Substances

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 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 comportement violents (Miles 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 entraîne 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.

2) *Problématique de la polyconsommation, cumul des consommations*

La définition de la polyconsommation selon laquelle « la polyconsommation de drogues est l'utilisation de plus d'une substance psychotrope soit de manière simultanée, soit à des moments différents » (Olszewski, 2003) reste imprécise. On peut néanmoins parler de polyconsommations régulières quand il existe au moins dix consommations par mois de deux substances psychoactives (HAS, 2007). 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 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 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 et 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 soulignent la robustesse de cette association et le facteur prédictif de mauvais pronostic de l'association (Jackson 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 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).

c) Caractéristiques environnementales

1) Caractéristiques culturelles et sociales

Ces caractéristiques concernent l'exposition, la consommation nationale par âge, par sexe, par groupe social (Fothergill 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 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 et al., 1995).

2) 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 et al., 2002).

3) 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 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 et al. 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 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 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 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).

4. 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.

a) 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 développée 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 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 et al., 2000; Crowley 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.

1) 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 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 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.

2) 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 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 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.

3) 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 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. C'est un entretien semi-structuré qui permet une évaluation multifactorielle des conduites addictives.

Cet instrument explore 7 domaines de la vie du sujet : l'état médical, emploi et ressources, alcool, autres substances psychotropes, situation légale, situation familiale et sociale et état psychologique.

De ces données sont tirés deux types de score pour chaque domaine : un premier score « de sévérité » (0 à 9) qui reflète un niveau de sévérité clinique et une nécessité d'intervention supplémentaire pour les scores au-delà de 4, il est utilisé en clinique et en recherche clinique. Le deuxième score dit « composite » est établi à partir de formules mathématiques qui retire la subjectivité de l'évaluateur, il est exclusivement utilisé pour la recherche clinique. Cet outil a été validé en langue française (McLellan et al., 1992).

Drinker Inventory of Consequences (DrlnC), 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 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).

4) Outils spécifiques d'âge

Chez les adolescents, 11 échelles destinées à explorer divers problèmes chez l'adolescent consommateurs de substances ont été retrouvées (Chinet et al., 2007). Les plus utilisés actuellement sont l'ADOSPA et la DEPADO (Karila et al., 2007; groupement français, 2007).

Chez les sujets âgés, les auteurs recommandent l'utilisation du MAST G et de l'EDDA (Fink et Lecallier, 2009).

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.

5) 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).

b) Evaluation de la gravité des dommages induits

1) Dommmages 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 et al., 2005).

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

2) Dommmages 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 par exemple.

3) Dommmages sociaux

- Échec scolaire

De nombreuses études mettent en évidence la relation entre les consommations et le niveau d'apprentissage (Macleod 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 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, tel 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 et al., 1995).

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

4) 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.

c) Evaluation de la motivation

La motivation du patient est retrouvée dans les études comme un facteur pronostic d'une prise en charge efficace (Goeb 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 alcoolo-dépendants (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.

5. Aspects neurobiologiques

a) 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 et al., 2000; Thomas 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.

b) 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. 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 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 et al., 1993; Schultz et al., 2000). Dans la première 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 deuxième 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 troisième 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 dû 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 hyperactivité de l'axe cortico-hypothalamo-hypophyso-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).

c) Théories plus récentes

1) Dysrégulation du système de récompense : allostasie

Koob suggère que l'addiction représenterait une adaptation pathologique des systèmes hédoniques (Koob et 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.

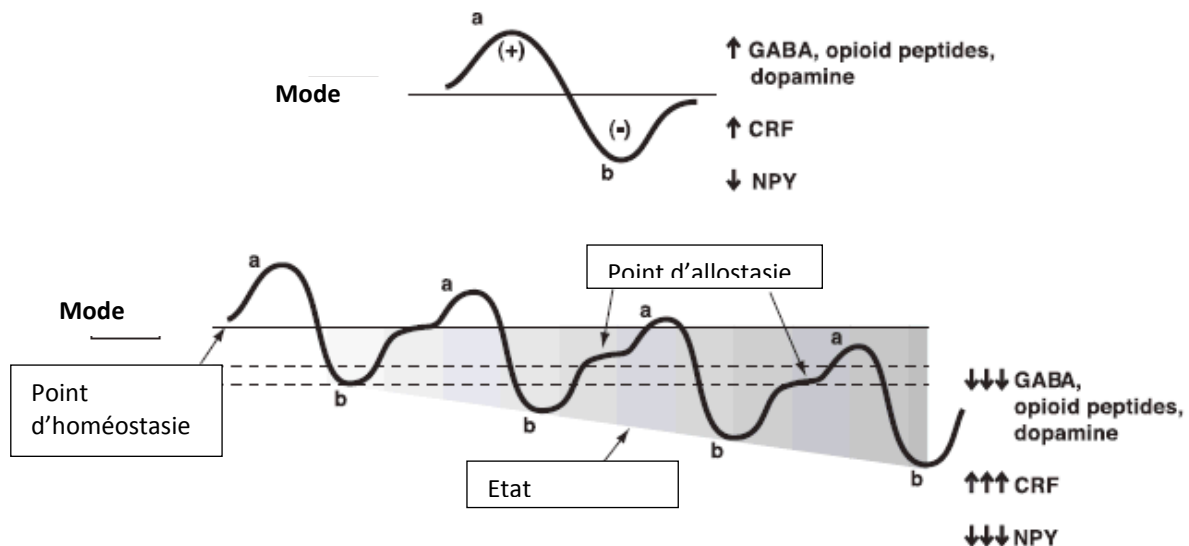


Figure 3 : Théorie des processus opposants d'après Solomon (Solomon, 1980)

Les deux schémas de la figure 3 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 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 4.

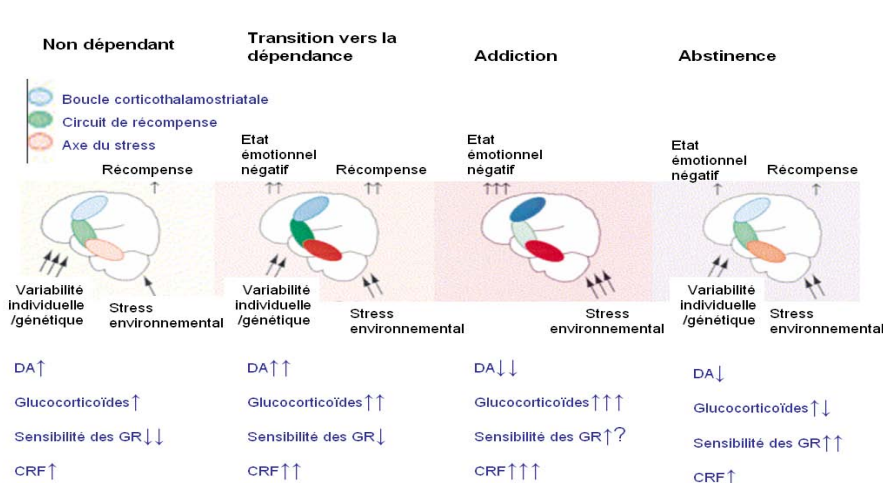


Figure 4 : Relation entre les transitions de la dépendance et le développement de l'allostasie d'après Koob et Le Moal, 2001

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) 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 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.

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 et 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.

4) Stimuli aberrants enracinés

Volkow a proposé un schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict (Volkow et al., 2003; Volkow 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 5.

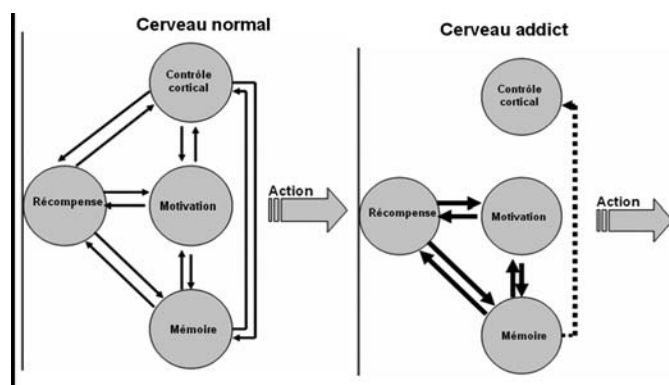


Figure 5 : Fonctionnement du cerveau addict (d'après Volkow et al, 2003)

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.

Au cours de la phase de consommation chronique et importante de substances, différentes perturbations des systèmes neurobiologiques centraux se produisent et persistent pendant la phase de sevrage. Il existe des altérations des circuits spécifiques à une substance donnée comme l'altération de la transmission GABAergique durant le sevrage alcoolique (Feltenstein et See, 2008) ou la sensibilisation du système anti-opioïde (Feltenstein et See, 2008) lors de la consommation d'opiacés. Mais il existe aussi des altérations communes à toutes les substances: dysrégulation du système de stress cérébral. En effet, les substances addictives activent la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien aux stimuli stressants (Vengeliene et al., 2008). Une sensibilisation de l'axe hypothalamohypophysaire 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 réduit 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 des voies du stress persiste pendant des abstinences prolongées et sensibilise les sujets vis à vis de la rechute 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 et al., 2008)

d) 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 et al., 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 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; Merritt et al., 2008).

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

e) Nouvelles théories

1) Le processus addictif de 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 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) 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 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 et al., 2005; Tremblay et al., 2005): des animaux exposés à un modèle de stress présentent une diminution des récepteurs D2 et D3 réversible par 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 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 et al., 2002; Vanyukov 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'ondansetron, peut empêcher la libération de dopamine après stimulation dans le noyau accumbens chez le rat.

Des sujets dépendants 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 déshinhibition 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 récepteurs 5-HT_{2a} (Auclair 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 et al., 2006).

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

Glucocorticoïdes

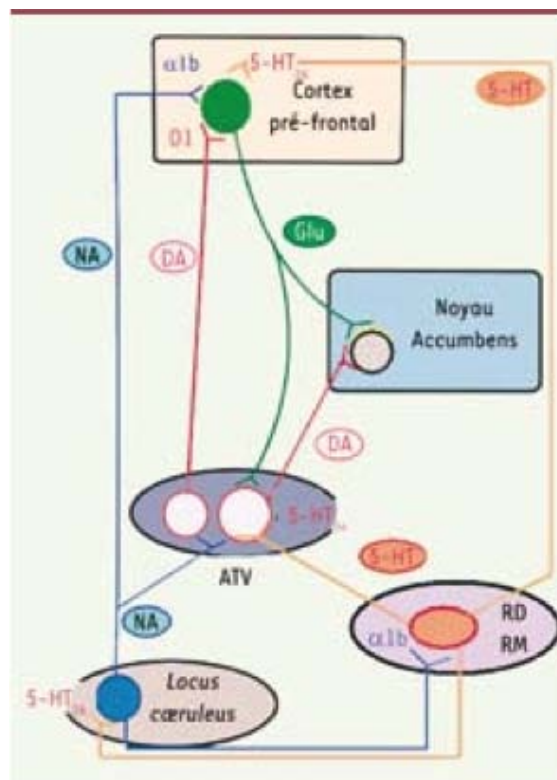
La corrélation entre l'auto-administration de substances et la concentration de glucocorticoïdes (ou le niveau de stress) a été de nombreuses fois soulignée. De plus, il existe des liens étroits entre le corticotropin releasing factor (CRF) et le système adrénergique.

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).

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 (Figure n°6).



Les neurones dopaminergiques issus de l'aire tegmentale ventrale et du innervent le cortex préfrontal et le noyau accumbens. Les neurones noradrénergiques interagissent avec les cellules pyramidales glutamatergiques par l'intermédiaire des récepteurs $\alpha 1b$ adrénergique. Celles ci envoient des projections sur le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale. Les neurones sérotoninergiques (en jaune) contactent directement les neurones dpaminergiques au niveau de l'aure tegmentale ventrale et indirectement au niveau du cortex préfrontal via les récepteurs 5HT2A. Enfin les neurones noradrénergiques contactent les cellules sérotoninergiques des raphés dorsal et médian (RD, RM) par les récepteurs $\alpha 1b$ adrénergique. Les neurones sérotoninergiques contactent les fibres noradrénergiques par l'intermédiaire des récepteurs 5HT2A localisés sur des interneurons autour du locus coeruleus (Salomon et al., 2006; Tassin, 2006).

L'hypothèse de JP Tassin est que la pharmacodépendance est due à la rupture d'une régulation mutuelle entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Chez les

personnes dépendantes, l'absence de régulation entre ces deux ensembles neuronaux ferait réagir chacun des ensembles de façon non limitée et désynchronisée, une hyper-réactivité qui pourrait expliquer l'extrême sensibilité des toxicomanes aux émotions. Reprendre du produit permettrait un soulagement temporaire, la drogue ramenant le réseau dans l'état d'équilibre qui permet à l'absence de couplage d'être supportable.

6. Imagerie des addictions

Dans le domaine des addictions, la voie de la récompense méso corticolimbique est essentiellement mise en cause. Elle implique en particulier l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. Ces deux aires ont des fonctions ciblées : l'aire tegmentale ventrale intervient dans les phénomènes de sensibilisation des drogues, et le noyau accumbens a un rôle important dans l'effet « plaisir » des substances.

Mais entre la clinique et la neurobiologie, en particulier issue de la recherche animale, il manquait un lien. Ce lien a été établi grâce au développement de l'imagerie cérébrale des comportements humains et à l'imagerie fonctionnelle des addictions.

Nora Volkow a été la pionnière dans ce domaine. Elle a dès 1985 développé des études chez des usagers chroniques de substances.

Depuis plus de 20 ans, de nombreuses études ont été menées dans ce champ. Beaucoup avaient pour objectif d'analyser l'impact cérébral des consommations aiguës ou chroniques de substances. Parmi les substances étudiées, les plus fréquentes ont été les psychostimulants (cocaïne et amphétamines) et l'alcool. Il existe également quelques études dans le domaine des addictions comportementales, en particulier pour le jeu pathologique.

Actuellement nous pouvons schématiquement distinguer deux types d'études : celles s'intéressant à l'activité neurale mesurant l'activité des différentes régions cérébrales (morphologiques) et celles s'intéressant à la fonction synaptique (fonctionnelles).

Les deux techniques utilisées dans le champ des neurosciences sont d'une part la TEP (tomographie par émissions de positons) et l'IRM fonctionnelle.

Concernant le domaine des neurosciences, on peut combiner l'isotope à des molécules d'eau afin d'analyser le débit sanguin cérébral. D'autre part, ils peuvent aussi être combinés à des molécules proches du glucose (FDG, dont la caractéristique est d'entrer dans les cellules consommant du glucose, mais d'être moins vite dégradé) afin d'étudier le métabolisme cérébral. Enfin, ils peuvent être liés à des acides gras pour apprécier la synthèse protéique pour étudier l'activité de synthèse ou de dégradation des neurotransmetteurs ou les liaisons de ligands reconnus par leurs récepteurs. De plus il est

également possible de combiner les isotopes à des molécules pour localiser les cibles et l'effet de ces molécules.

La TEP est largement utilisée pour des études de physiologie et de physiopathologie de la cognition, du comportement donc des addictions et pour l'étude de pathologies neurodégénératives telles que la maladie de parkinson. On administre (par voie IV le plus souvent) les radiotraceurs au sujet et les caméras spécifiques placées autour du patient détectent l'émission de positons du radiotraceur. Une image tridimensionnelle est alors reconstruite rendant une image du fonctionnement des organes étudiés.

L'IRM repose sur l'utilisation des propriétés magnétiques des noyaux des atomes. Elle est devenue fonctionnelle, grâce à la vitesse d'acquisition et de traitement des données. L'étude en IRM fonctionnelle du cerveau repose sur le principe que les régions cérébrales actives à un moment t verront leur débit sanguin augmenter à ce même moment t . L'IRM fonctionnelle détecte donc grâce à l'aimantation de l'hémoglobine contenue dans les GR, l'augmentation locale et transitoire du débit sanguin cérébral.

a) Apport de l'imagerie cérébrale pour la compréhension de la psychopathologie des addictions

Les sujets dépendants gèrent leurs émotions et leurs sensations par l'utilisation de substances. De plus, de nombreux sujets dépendants sont alexithymiques et perdent leur capacité de lecture et d'expression des affects. Certains liens peuvent être établis avec l'imagerie.

1) Les affects émotionnels

Le cerveau des émotions se superpose parfaitement au cerveau des addictions ; les émotions positives de plaisir, de bonheur, d'extase mystique, de désir sexuel et même tout récemment de perception et d'émotion liée au "beau" parcourent les mêmes circuits. La localisation des affects que sont la joie et la tristesse a été étudiée neuro-imagerie. Les auteurs ont recherché à l'occasion de stimulations standardisées induisant des états de tristesse, les zones cérébrales qui s'activaient en imagerie cérébrale fonctionnelle. La

tristesse active le cortex ventro-latéral préfrontal le cingulum antérieur ainsi que le gyrus temporal supérieur. A l'inverse, la joie active le cortex préfrontal dorso-latéral et le cingulum postérieur ainsi que le gyrus temporal inférieur. Ces travaux permettent de mettre en évidence des positionnements différents de ces deux émotions contraires.

Une autre manière indirecte de localiser les zones d'analyse émotionnelle a consisté à analyser les réactions cérébrales à des situations de tristesse ou de joie chez des sujets normaux et chez des sujets alexithymiques connus pour la pauvreté de leurs réactions émotionnelles. Il est apparu alors une activité réduite du cingulum postérieur à l'occasion de situations de joie chez les sujets alexithymiques (Mantani et al., 2005).

L'amygdale aurait un rôle central dans l'installation des émotions négatives. Elle fait partie du circuit de récompense, elle y jouerait plus spécifiquement un rôle important dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées au craving (Volkow 2004).

Elle interagit avec le circuit mésocortical (cortex préfrontal, orbitofrontal, et cingulaire antérieur). Ce circuit aurait un rôle majeur dans l'imprégnation émotionnelle de la prise de substances, le craving et la recherche compulsive de substances. (Koob et Nestler, 1997 ; Koob et Le Moal, 2001 2001)

2) Facteurs liés aux sujets

On retrouve fréquemment des antécédents de traumatisme ou d'événements de vie négatifs chez les sujets dépendants. Une étude de Sinha (2004) a étudié l'activation cérébrale lors de l'évocation d'événements de vie individuels hautement stressants. Elle a confirmé que les circuits cortico-préfrontaux striato-limbiques sont impliqués dans la régulation de la détresse émotionnelle chez l'humain. Peut être serait il intéressant de mener ce type d'études chez des sujets dépendants.

3) Le sentiment de frustration

Il peut aussi être considéré comme une expérience humaine négative. Mais dans le cas particulier des sujets dépendants, de nombreuses études ont pu observer que l'attente de la récompense entraînait une diminution des taux de dopamine cérébrale et pouvait déclencher des symptômes proches d'un syndrome de sevrage. Ces données ont pu être retrouvées en imagerie.

Ainsi, lors d'une étude expérimentale chez des sujets neutres, les chercheurs omettaient de donner une récompense monétaire promise. L'imagerie fonctionnelle retrouvait alors que la privation d'un plaisir ou d'une récompense attendue entraînait une diminution d'activité du noyau accumbens et une augmentation de l'activation des zones connues pour être reliées à la souffrance émotionnelle : l'insula antérieure droite et le cortex préfrontal ventral droit (Abler et al., 2005).

4) Vers un nouveau modèle de compréhension de l'addiction ?

Les données s'accumulant sur la neuroimagerie des addictions depuis quelques années ont permis d'émettre des hypothèses théoriques de compréhension des addictions. Goldstein et Volkow ont développé en 2002 la théorie du syndrome d'altération de l'inhibition de la réponse et de l'attribution de la saillance dans l'addiction aux drogues. Ce syndrome est défini par un cycle comportemental en quatre phases: le renforcement positif lié à l'intoxication aigue, l'expérience subjective du désir intense (craving), le bingeing (administration compulsive de drogues) et le sevrage comme indiqué dans la figure 7.

Ce modèle est soutenu par le rôle du cortex orbitofrontal et du gyrus cingulaire antérieur dans les changements émotionnels, motivationnels et cognitifs de haut niveau tels que la saillance d'un renforçateur ou le contrôle de l'inhibition de certaines réponses. Le cortex frontal serait donc impliqué dans les différents aspects de l'addiction aux substances : au niveau du renforcement positif, du craving (activation du cortex frontal) et du sevrage (désactivation).

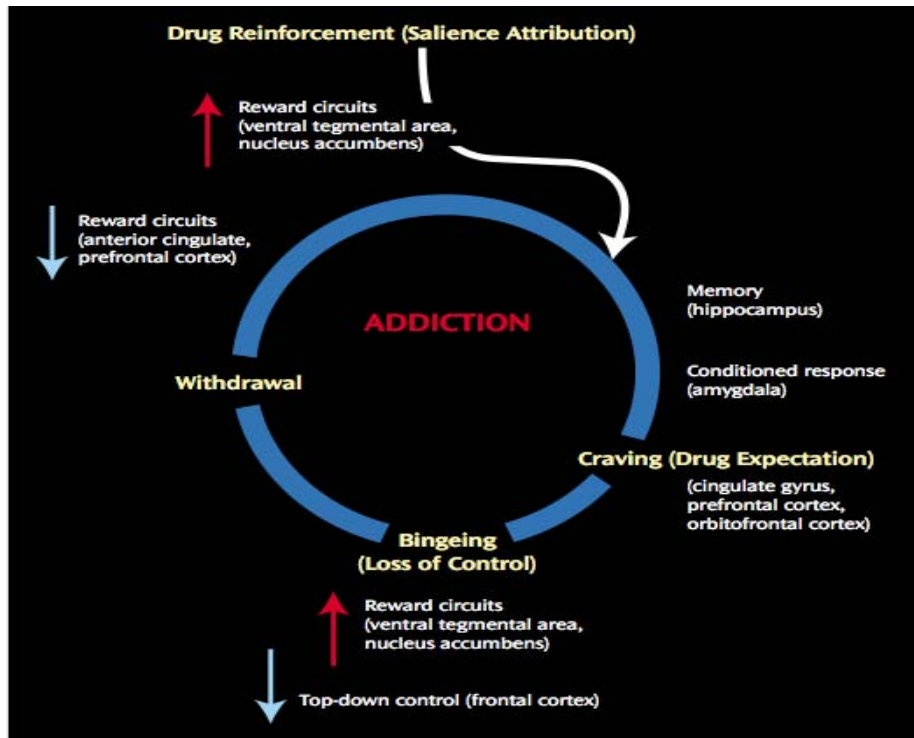


Figure 7. Modèle de l'ISRA « Impaired response inhibition and salience attribution »

Dans ce modèle, sont détaillées différentes phases essentielles dans le processus d'addiction: le renforcement de la prise de substance, le craving, la perte de contrôle lors de la prise de substances, et enfin le sevrage. Le système de récompense (NA et VTA) joue un rôle important dans le renforcement positif lié à la prise de substances et dans l'attribution progressive d'une valeur essentielle à la survie aux prises de substances (saliency). L'hippocampe et l'amygdale jouent un rôle important dans la mémoire de la récompense et dans la mise en place de réponses conditionnées. Le craving ou l'attente de l'effet des substances peut être une période vécue positivement ou mal vécue, y intervient le cortex préfrontal et orbitofrontal. La perte de contrôle du comportement serait liée à un déficit d'inhibition du cortex frontal, qui ne parvient pas à contrebalancer le souvenir de la récompense associée à la prise de substances. La période de sevrage est associée à une dysthymie et une apathie. La surexposition répétée aux substances entraînerait une hyperdopaminergie puis conduirait à une moindre perception du plaisir et de la récompense avec des stimuli non liés aux drogues (Goldstein et Volkow 2002).

b) Apport de l'imagerie cérébrale dans la compréhension de la physiopathologie des addictions

De façon synthétique, on retrouve dans toutes les dépendances une hyperstimulation de l'aire tegmentale ventrale, du striatum ventral (et en particulier du nucleus accumbens) du cingulum antérieur, du cortex orbito-frontal et préfrontal. Ceci a été mis en évidence pour

l'alcool, les opiacés, la cocaïne, le cannabis. L'imagerie médicale a ainsi permis de visualiser, chez de jeunes sujets alcooliques comparés à des témoins, l'illumination des zones du cerveau que traverse le circuit de récompense en les plaçant face à des images de bouteilles d'alcool : il s'agit des mêmes zones que celles qui sont directement stimulées par le produit (Tapert et Schweiznburg, 2005). On a visualisé de la même façon l'effet décuplé d'une prise de cocaïne chez des sujets dépendants quand on les avait auparavant préparés en leur promettant leur substance. À l'inverse, l'effet de la cocaïne était nettement moindre lorsqu'ils ne l'attendaient pas car on leur avait dit qu'ils n'auraient que du placebo (Volkow, 2004).

Ces deux expériences démontrent que, pour les drogues, comme pour les plaisirs naturels, le désir prépare au plaisir et que le plaisir est meilleur quand on l'anticipe et qu'on l'attend.

Par ailleurs, de nombreuses études réalisées chez des sujets dépendants s'accordent à souligner l'existence chez ces sujets d'une réduction de densité des récepteurs dopaminergiques striataux. La plupart des auteurs s'accordent sur l'hypothèse que cette diminution de densité de récepteurs serait un facteur essentiel des addictions. Elle est souvent associée à des diminutions du métabolisme, en particulier du cortex orbitofrontal qui reçoit des projections du noyau accumbens.

c) Apport de l'imagerie face aux effets des substances psychoactives

L'imagerie médicale a permis, ces dix dernières années, de visualiser de plus en plus finement les altérations morphologiques et fonctionnelles des sujets dépendants aux différentes substances (Goldstein et Volkow, 2002).

La majorité des études concernent l'alcool ou les psychostimulants. Les altérations anatomiques sont bien décrites chez les sujets dépendants à l'alcool. Mais des études récentes se sont aussi intéressées aux modifications structurelles de la substance blanche grâce à une nouvelle méthode (diffusion tensor imaging). Plusieurs études ont retrouvé des ruptures de la continuité « disruption » de la substance blanche du corps calleux chez des sujets consommateurs de cannabis, d'alcool et de cocaïne. Mais les localisations des lésions varient selon les substances.

De nombreux auteurs se sont intéressés aux modifications structurelles et fonctionnelles engendrées par des prises de métamphétamine. En neuroimagerie, il existe chez les consommateurs de métamphétamine des modifications des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques, ainsi que des anomalies du métabolisme du glucose et des taux de

neurometabolite (Chang et al., 2007). Ces modifications sont surtout localisées au niveau des ganglions de la base et noyau accumbens. Les altérations fonctionnelles peuvent concerner le métabolisme cérébral et les modifications des récepteurs et des neurotransmetteurs. Les fonctionnements dopaminergiques, sérotoninergiques et opioïdiques ont été particulièrement étudiés.

Plusieurs études se sont intéressées aux effets de l'ecstasy. La TEP a permis de mettre en évidence une réduction régionale et globale des systèmes de transport de la sérotonine, d'autant plus que les consommations sont intenses et longues. De plus l'étude du débit sanguin cérébral après prise d'ecstasy a permis d'identifier des réductions du débit au niveau du noyau caudé, et du cortex pariétal deux à trois semaines après la prise. Mais ces données restent débattues et seraient à confirmer (Goldstein et Volkow, 2002).

Des études similaires ont été conduites pour différentes substances associant analyse morphologique et fonctionnelle de l'effet des substances.

d) Apport de l'imagerie dans la compréhension des vulnérabilités liés à l'âge

L'adolescence correspond à une période clé dans la maturation des systèmes dopaminergiques, en particulier dans le cortex préfrontal. Les travaux de Gogtay et al. (2004) ont ainsi permis de visualiser les transformations du cortex préfrontal avec une sélection des trajets dopaminergiques se traduisant par une réduction de la matière grise correspondant à une sélection de ses fonctionnalités. Ceci permet de mieux comprendre certains traits du comportement adolescent : impulsivité, difficulté à différer la recherche de satisfaction immédiate, fréquence des comportements à risque, enthousiasme et engouement absolus et prééminence des comportements émotionnels sur les comportements raisonnables; ceci est confirmé par la plus grande sensibilité à la récompense et la moindre sensibilité à la punition que les adultes. Une analyse du fonctionnement cérébral en lien avec une tâche de jeu permettant de gagner ou de perdre plus ou moins d'argent permet de corroborer ces hypothèses: chez l'adulte il y a un lien fort entre l'émotion négative et l'amygdale alors que chez l'adolescent, la corrélation apparaît entre l'émotion positive et le nucleus accumbens (Ernst et al., 2005).

Ces caractéristiques neuropsychobiologiques, traduisant la particulière maturation des voies dopaminergiques expliquent également la particulière sensibilité du cerveau adolescent aux drogues psychoactives (Chambers et al., 2003).

De plus, plusieurs études ont analysé la neuroadaptation des adolescents exposés à des substances (en particulier tabac, alcool et cannabis). Ils ont observé qu'il existait une plus grande sensibilité des adolescents à l'exposition aux substances. Les conséquences au niveau de la neuroadaptation des consommations précoces seraient peut être le phénomène sous jacent expliquant la vulnérabilité à la dépendance à l'âge adulte chez les consommateurs précoces. Des auteurs ont mené une étude comparative chez des adolescents entre un groupe consommateurs de substances et des troubles des conduites et un groupe témoin (étude IRM fonctionnelle pendant stroop test). Ils ont trouvé que les systèmes cérébraux impliqués dans les processus attentionnels ne fonctionnent pas correctement chez les adolescents consommateurs de substances comparativement à des non consommateurs. Une des conclusions de leur travail est qu'on peut imaginer que ces jeunes, déjà à risques, seront moins sensibles aux stimuli externes à la substance, en particulier moins attentifs et réceptifs aux campagnes d'information sur les drogues (Banich et al. , 2007)

e) Apport de l'imagerie cérébrale dans l'étude du craving

On peut le définir comme le besoin irrésistible de reproduire un comportement addictif (consommer une substance ou crise de boulimie ou comportement de jeu etc.) Le "craving" est la recherche compulsive de la drogue, traduction du besoin de celle-ci.

La dépendance à la cocaïne nous oblige plus particulièrement à considérer le poids de ce craving dans le processus de dépendance et donc à étudier cette composante de l'addiction. Les sujets dépendants à la cocaïne consomment en grandes quantités mais de manière espacée. Ils ne sont pas « obligés » de reconsommer à cause de symptômes physique de dépendance, comme il a pu être discuté pour l'alcool ou les opiacés. Mais il existe un craving intense, rémanent qui vont les faire reconsommer.

Plusieurs études se sont intéressées à l'activation cérébrale chez les sujets exposés aux stimuli conditionnels liés à la prise de substance ou à un comportement. Leurs auteurs ont observé que l'amygdale était une zone activée après présentation de stimuli (Grant et al., 1996; Childress et al., 1999).

Les régions limbiques et orbito-frontales sont activées durant le craving à la cocaïne. On a ainsi pu imaginer que durant le "craving" à la cocaïne les régions limbiques, régions de perception de l'émotion, étaient activées. De la même manière, pendant ce "craving", on voit que s'illuminent également le cortex orbito-frontal et le cortex préfrontal, régions d'analyses et de planification de la réponse à l'émotion, traduisant cette hyperactivation. Ces

expériences ont pu être reproduites avec toutes les autres drogues susceptibles d'entraîner une dépendance. Il est intéressant de noter que, non seulement la prise de produit, mais également la simple représentation de cette prise et l'attente du plaisir qu'elle procurera, mettent en route les mêmes mécanismes. Ainsi, Tapert et al. ont mené une expérience consistant à présenter des images de bouteilles d'alcool alternant avec des images neutres. Ils retrouvaient que chez des jeunes sujets abuseurs ou dépendants d'alcool, comparés à des sujets sains, il existe une hyperactivation non seulement du nucleus accumbens, mais également des zones orbito-frontale et préfrontale, ainsi que des zones temporo-occipitales qui sont liées à l'analyse des images présentées (Tapert et al 2000) . Volkow et al. ont démontré que l'activation cérébrale est nettement plus importante lorsque l'administration d'une substance est précédée de l'attente de la récompense de cette substance, comparativement à l'administration sans attente préalable (2003).

Ces différentes expériences correspondent à la traduction imagée d'un travail princeps de Schultze (lui-même inspiré de l'expérience du chien de Pavlov), qui mettait en évidence une hypersécrétion dopaminergique dans l'attente de la récompense et une nouvelle augmentation, des taux de dopamine lorsque la récompense arrivait. Et à l'inverse, un effondrement dopaminergique lorsque la récompense n'arrivait pas, entraînant alors le mal-être et le besoin. On en avait donc conclu que la dopamine n'était pas seulement l'hormone de la récompense, mais aussi celle de l'anticipation du plaisir et de la motivation.

f) Apport de l'imagerie cérébrale pour évaluer les traitements des addictions

Certaines études menées chez des sujets dépendants aux opiacés recevant un traitement par méthadone ont suggéré que le traitement pouvait au long cours permettre une correction des troubles fonctionnels.

Les effets de certaines molécules à visée « anti craving » pourraient être étudié expérimentalement en IRM fonctionnelle en situation d'exposition à des stimuli. On pourrait comparer les zones activées avec et sans molécule « anti craving » (Spanagel et Heilig, 2005).

D'autre part, l'IRM fonctionnelle peut être couplée à des analyses spectroscopiques neurochimiques. Par exemple, récemment des méthodologies d'analyse du glutamate intra cérébral sont apparues. Une des principales applications des mesures de glutamate cérébral

est la recherche de sujets potentiellement répondeurs à l'acamprosate. Des études précliniques laissent supposer que les sujets dépendants à l'alcool présentant une hyperglutamatergie seraient plus répondeurs au traitement par acamprosate (Spanagel et Heilig, 2005)

L'étude de l'imagerie couplée à la génétique se développera dans les années à venir inéluctablement dans le champ de l'addictologie.

Des études de ce type ont été réalisées, mais en neurophysiologie. Certains auteurs ont analysé le relargage d'endorphines chez des sujets dont le génotype COMT différait (Zubieta et al., 2003) et d'autres ont étudié l'activation de l'amygdale chez des sujets ayant des variants génétiques du transporteur de la sérotonine (Hariri et al. 2002).

Mais ces études préliminaires n'ont pas encore été effectuées dans le champ de l'addictologie. L'approche génétique couplée à une approche d'imagerie pourrait être une voie d'identification des facteurs expliquant le passage de comportement d'usage tout à fait contrôlé à des comportements de dépendance, caractérisés par une perte de contrôle.

D'autre part, l'étude par TEP s'impose actuellement comme un outil particulièrement adapté à l'étude médicaments chez l'Homme. Après un couplage de radiotraceurs à un médicament, il est possible de suivre en TEP la distribution et l'action du médicament au niveau cérébral. La TEP permet des études physiologiques et physiopathologiques cérébrales sans interférer avec son fonctionnement normal. Par exemple, il existe des marqueurs spécifiques identifiés de la maladie de Parkinson. Ainsi la TEP est utilisée pour l'étude du système dopaminergique chez les parkinsoniens, et dans les formes précoces, la TEP peut mettre en évidence des atteintes précoces des récepteurs dopaminergiques (diminution de l'ordre de 20 à 40% de DA).

On connaît les risques décrits de jeu pathologique et d'addictions sexuelles chez les sujets parkinsoniens liés aux traitements (levodopa ou stimulation cérébrale transcranienne). L'imagerie cérébrale pourrait nous aider à identifier les facteurs expliquant le développement de ces conduites addictives spécifiques chez ces sujets ainsi qu'à développer des solutions thérapeutiques moins à risque de favoriser le développement de conduites addictives.

g) L'imagerie fonctionnelle peut elle nous aider à identifier des groupes plus ou moins sévères de dépendants ?

Certaines études ont récemment commencé à s'intéresser aux différences existant en neuroimagerie entre des groupes de sujets dépendants aux substances avec une

comorbidité de jeu pathologique ou sans cette comorbidité (IRM fonctionnelle réalisée pendant la passation de Iowa Gambling task). Elles confirmaient des données bien établies concernant le rôle du cortex préfrontal et orbitofrontal ventrolatéral et ventromédial dans l'inhibition de la réponse et dans les difficultés de prise de décision. Mais elles ont retrouvé des différences en fonction de l'existence ou non de la comorbidité jeu pathologique: les sujets dépendants aux substances non joueurs avaient une activité frontale ventromédiale inférieure à celle des dépendants aux substances joueurs. Les hypothèses étaient que les joueurs étaient plus sensibilisés aux stimuli de jeu et qu'il existait plus de phénomènes d'apprentissage des renforcements liés aux stimuli chez les joueurs. (Tanabe et al., 2007)

Ce domaine reste à explorer, car le problème des polyaddictions est essentiel. La neuroimagerie pourrait peut être nous aider à mieux comprendre les facteurs explicatifs et à risque de développer des polyaddictions.

Nous savons en clinique qu'il existe des sous groupes de sujets à risque de développer des addictions plus sévères, en particulier en fonction des traits de personnalité et de tempérament. Mais peut-être serait-il possible d'identifier grâce à la neuroimagerie fonctionnelle des sujets plus sévères du fait d'hypoactivité cérébrale plus importante dans les zones préfrontales ou du fait de modifications neurales, telles que des déficits sévères en récepteurs dopaminergiques?

h) L'imagerie peut elle nous aider à identifier les conséquences neurologiques et cognitives séquellaires aux consommations de substances de nos patients ?

Certaines études ont retrouvé des altérations précoces et focales du fonctionnement des régions médiofrontale et préfrontale dorsolatérale gauche en cas de consommation chronique d'alcool chez des sujets n'ayant pas de complications neurologiques, ni psychiatriques patentes cliniquement (étude du métabolisme cérébral du glucose mesuré en TEP). De plus, ces modifications fonctionnelles sont corrélées à des déficits cognitifs : diminution de la fluence verbale, et avec l'efficacité au stroop test. L'imagerie pourrait éventuellement permettre de définir si les séquelles neurocognitives observées à un moment donné sont réversibles ou non. Volkow et al. se sont intéressés à ce sujet depuis 1985. Lors de leur première étude de neuroimagerie des addictions, ils ont comparé grâce au PET scan les flux sanguins, les taux de dopamine et le métabolisme du glucose en période de consommation active et ensuite après un an d'abstinence. Ils s'étaient alors aperçu qu'il existait des modifications dues aux consommations et que même après un an d'abstinence,

les sujets ne retrouvaient pas un état identique aux sujets naïfs. Mais des études ultérieures (Volkow et al., 1994) ont retrouvé tout d'abord une augmentation du flux sanguin cérébral dans le lobe frontal lors de l'abstinence et l'analyse à long terme retrouvait un retour à la normale au bout de quatre ans. D'autres auteurs se sont aperçu que le niveau d'hypoperfusion cérébrale était directement corrélé aux nombres de désintoxications (George et al., 1999)

Les consommations de cocaïne régulières entraînent des troubles des fonctions exécutives avec des difficultés sévères d'inhibition de réponse, liées en imagerie à une hypoactivation du cortex préfrontal. Ces lésions persistent même après des périodes d'abstinence.

Les consommations de métamphétamine entraînent des diminutions de volume de la substance blanche observées en IRM fonctionnelle, même après des phases moyennes d'abstinence (4 mois). Mais certaines études ne trouvent plus ces anomalies après 20 mois d'abstinence. De plus la métamphétamine a pour conséquence en cas d'usage chronique d'entraîner des lésions des ganglions de la base qui ne seraient pas totalement réversibles (Chang et al., 2007).

Peu d'études se sont intéressé aux conséquences à long terme des consommations de substances.

L'existence de séquelles cognitives, en particulier de l'attention sont handicapantes dans le maintien d'une abstinence et pour la réadaptation sociale, familiale et professionnelle de nos patients. Mais peut être ses séquelles ne sont elles pas définitives? Existe-t-il des moyens de rééducation cognitive ? Pour en évaluer l'efficacité, est il possible d'allier une prise en charge neurocognitive et des évaluations par imagerie fonctionnelle ? Il existe à l'heure actuelle peu de données dans la littérature sur ces points.

i) Apport de la neuroimagerie dans le cas particulier de l'exposition in utero

Des études de cohorte ont permis d'analyser les conséquences de 0 à 20 ans chez des sujets exposés au cannabis in utero. De nombreuses séquelles ont été constatées, en particulier un déficit des fonctions exécutives à partir de la préadolescence (attention, intégration visuelle, planification, capacités de jugement, déficit de l'inhibition). Il a été démontré en neuroimagerie que les régions ventromédiales et dorsolatérales jouent un rôle important dans l'inhibition de réponse. Or le cortex préfrontal est riche en récepteurs CB 1 et la configuration adulte de cette région est présente dès le septième mois de vie intra utérin.

Certains auteurs se sont donc justement intéressés à l'étude couplée de tâches neuropsychologiques évaluant l'inhibition de réponse (go/ no go) et l'activité cérébrale en imagerie fonctionnelle chez les sujets exposés in utero au cannabis : ils retrouvaient une augmentation de l'activité dans les cortex préfrontal en lien avec les difficultés de réalisation de la tâche durant l'inhibition de réponse (Smith et al. 2004, Karila et al., 2005).

B. LES ADDICTIONS AUX AGES EXTREMES DE LA VIE

1. Genèse des addictions : l'adolescence

a) Les consommations de SPA chez les adolescents, quelques données épidémiologiques

	Tabac (%)	Alcool (%)	Ivresses (%)	Cannabis (%)
11	7,6	59,1	6,2	1,1
13	29,3	72,4	15,5	4,8
15	54,3	83,7	40,8	27,5

Tableau n°IV. Expérimentation de tabac, alcool et cannabis suivant l'âge (d'après Legleye, et al., 2007)

L'âge moyen de premier contact avec des substances psychoactives tend à diminuer. À 11 ans, moins d'un jeune sur deux (41 %) déclare n'avoir jamais expérimenté de produit psychoactif quel qu'il soit. Cette proportion d'abstinents s'abaisse nettement avec l'âge puisque seulement 13 % sont dans ce cas à 15 ans. Cette expérimentation est surtout celle de l'alcool à cet âge de la vie.

1) Alcool, tabac et cannabis les plus fréquents

L'alcool, première substance consommée

La première substance consommée en France est souvent l'alcool. La diffusion apparaît très précoce puisque 59 % des jeunes de 11 ans déclarent en avoir déjà bu alors qu'à peine 8 % disent avoir déjà fumé une cigarette (OFDT, 2008). De plus, 6% des garçons et 5% des filles de 12-14 ans déclarent consommer de l'alcool une ou plusieurs fois par semaine. La

fréquence et l'intensité des consommations, augmentent avec l'âge de manière particulièrement plus significative chez les garçons. La recherche de sensations et d'ivresses avec l'alcool est souvent rapportée dans cette tranche d'âge en comparaison avec les adultes ; plus du quart des adolescents rapportent une expérience d'ivresse aiguë.

Le tabac, substance la plus fréquemment consommée

La substance la plus fréquemment consommée est le tabac. De ¼ à 1/3 des adolescents fument du tabac (Guilbert et al., 2005). La recherche d'effets contra dépressifs semble fréquente; 53 % fument dans des moments de solitude et 60 % « dans des moments de cafard ».(Catry et Marcelli, 2006)

Le cannabis, substance illicite la plus consommée

Le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée dans la tranche des 12- 25 ans. Les consommations ont augmenté dans les 10 dernières années comme on peut le voir dans le tableau V.

Type de consommation de cannabis	1993	2003
Au moins 1 fois dans la vie interrogés A 14-15 ans	7%	21%
Au moins 1 fois dans la vie A 18 ans	26%	59%
Gros consommateurs	6,00%	9 %

Tableau V. Evolution de l'épidémiologie de la consommation de cannabis chez les adolescents de 1993 à 2003 (d'après Choquet, 2004)

A 18 ans, la moitié des adolescents rapportent au moins une consommation de cannabis dans leur vie (Choquet, 2004). D'autres auteurs retrouvent que 20% des jeunes de 16-18 ans consomment régulièrement (> 10 fois /mois) du cannabis (Beck et Legleye, 2008 ; Melchior et al., 2008). Les prévalences de consommations et de dépendance sont plus élevées chez les garçons. Ainsi Chabrol et al. dans une étude en population lycéenne en 2004 retrouvaient une consommation quotidienne de cannabis « presque tous les jours » chez 61 % des garçons et 31 % des filles (2004). De plus, parmi les consommateurs, 36 % des filles avaient une dépendance probable au cannabis contre 64 % des garçons. Les effets recherchés par la consommation de cannabis rapportés par les adolescents sont : l'euphorie,

la convivialité, des modifications de la conscience, un soulagement du stress, un effet relaxant et une aide pour le sommeil.

Les liens entre consommations de cannabis et troubles psychiatriques

Les consommations de cannabis sont fortement en relation avec les symptômes psychiatriques et les troubles psychiatriques. Chez l'adolescent, ces interactions sont d'autant plus importantes à considérer que cette période correspond à l'émergence des troubles addictifs mais aussi des principales pathologies psychiatriques. Les problèmes diagnostiques sont fréquents et peuvent être lourds de conséquences au niveau pronostic. En dehors des troubles psychotiques pour lesquels les liens sont discutés, les consommations de cannabis sont liées aux troubles anxieux et dépressifs de l'adolescent et du jeune adulte. Il existe deux hypothèses schématisées dans la figure 8.

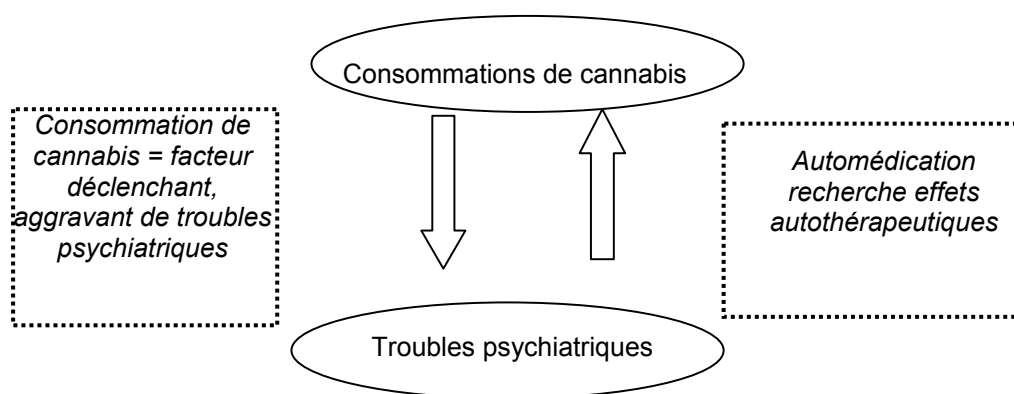


Figure 8. Interrelations entre consommation de cannabis et troubles psychiatriques

Prise en charge des consommations de cannabis problématiques

Les jeunes consommateurs de cannabis ont accès depuis 2005 à des consultations « cannabis » anonymes et gratuites. 16 000 jeunes ont été accueillis au cours de la première année dans ce dispositif (2005/2006). Parmi les consommateurs accueillis, l'âge moyen est de 23,2 ans et les garçons sont nettement majoritaires (81% en 2007) (OFDT, 2008).

Les filles apparaissent en moyenne plus âgées que les garçons (24,2 ans vs 23,0 ans) et ont plus souvent spontanément recours aux soins (35% des filles vs 19% des garçons), alors

que les garçons sont majoritairement adressés par la justice (55% des garçons vs 21% des filles). La filière de recrutement judiciaire est en tête, puisqu'elle correspond à la moitié du recrutement. Parmi ceux adressés par la justice, il s'agit majoritairement d'hommes majeurs souvent en activité professionnelle.

Les consultants adressés par la justice se distinguent des ceux consultant spontanément sur plusieurs points. Tout d'abord, la proportion d'utilisateurs quotidiens de cannabis est plus faible. De plus, les motivations à la consommation sont plus liées au plaisir que chez ceux consultant spontanément. Et enfin, il existe moins de consommations autothérapeutiques et de perception de dépendance chez les consultants adressés par la justice (OFDT, 2008)

2) L'abus médicamenteux, un problème émergent

Les consommations abusives de médicaments sont de plus en plus rapportées dans la littérature depuis une dizaine d'années. Aux Etats-Unis, plusieurs études rapportent qu'il émerge des comportements de plus en plus fréquents d'abus et de mésusages de traitement médicamenteux parallèlement à la diminution des consommations de substances illicites, (Kuehn, 2007 ; Hertz et Knight, 2006) . Le mésusage est défini par un usage hors du cadre habituel de prescription, dans un objectif différent de celui normalement attribué au médicament en cause.

Les adolescents et les jeunes adultes ont la prévalence la plus élevée de mésusage des médicaments prescrits. Selon une étude américaine de 2006 en population scolaire, 9,2 % des adolescents de 12 à 17 ans rapportent un mésusage de traitements (Boyd et al. 2006). Une autre étude retrouve que 20 % des filles et 13 % des garçons interrogés et âgés de 10 à 18 ans rapportent avoir partagé des traitements prescrits ou utilisé les traitements d'autrui au cours de leur vie (Boyd et al. 2006). Les traitements proviennent le plus souvent de l'entourage familial et amical.

Les médicaments les plus fréquemment sources de mésusage sont par ordre de fréquence les antalgiques opiacés, les médicaments hypnotiques et anxiolytiques / sédatifs et les psychostimulants. (Mc Cabe et al., 2007). Ainsi une étude de DeSantis et al. menée sur un campus lycéen aux Etats Unis retrouvait 34% de mésusage de traitements psychostimulants du THADA autorapportés (2008).

Il est cependant important de rappeler que l'usage approprié dans un cadre médical des traitements psychostimulants et antalgiques n'est pas un facteur de risque de dépendance à

une substance (Mc Cabe et al., 2004; Mc Cabe et al., 2006). Seul le mésusage devient un facteur de risque d'usage d'alcool, de cannabis et d'autres substances illicites (Mc Cabe et Boyd, 2007).

Le tableau VI synthétise les données de la littérature sur les mésusages de médicaments en population scolaire adolescente.

	Usage médical vie entière	Mésusage vie entière	Pas d'usage
Tous médicaments	49 %	20,9 % dont 17,5% d'association usage et mésusage	48 %
Antalgiques	44,9 %	17,7 %	
Hypnotiques	13,9 %	5,9 %	
Anxiolytiques	6,1 %	3,5 %	
Stimulants	6,0 %	2,4 %	
Usage de substances	6,9 %	27,3 %	5,5 %

Tableau VI. Prévalence de l'usage médical et du mésusage des quatres classes médicamenteuses les plus fréquemment sources d'abus , *d'après Mc Cabe et al., 2007*

3) Les motivations des adolescents à l'abus des traitements prescrits

Plusieurs études ont mis en avant la disponibilité croissante des traitements comme facteur causal de la croissance des mésusages.

En effet, les prescriptions aux Etats unis de psychotropes, stimulants et antalgiques opiacés ont beaucoup augmenté dans les 10 dernières années.

Le taux de prescriptions d'antalgiques opiacés a augmenté de 222 %, celui des stimulants de 368 % et celui de BZD a augmenté de 49 %. Une étude menée en milieu scolaire chez

des adolescents retrouvaient que le mésusage de stimulants était directement corrélés au nombre de prescriptions médicales de stimulants dans la classe ou le niveau scolaire (Boyd et al., 2006).

Les motivations individuelles avancées pour le mésusage des traitements varient selon le médicament en cause.

Les motivations au mésusage des traitements antalgiques sont peu variées. 69 % des sujets avancent qu'il s'agit seulement d'un usage pour contrôler la douleur. Mais 11 % disent rechercher un effet de « high » (Boyd et al., 2006; Mc Cabe et Cranford, 2007).

Mais beaucoup d'études rapportent que les motivations sont peu claires, « douleurs menstruelles, migraines... », beaucoup d'adolescents avancent l'argument de l'automédication à leur propre initiative ou sur conseil de l'entourage familial pour « aider l'inconfort » de l'adolescent (Boyd et al., 2007).

Les motivations à l'usage de stimulants sont souvent plus nombreuses. Seulement 29 % reconnaissent les utiliser pour être plus concentrés et plus vigilants. Mais 21 % disent avoir deux ou trois motivations associées, dont celle de la recherche d'effets psychoactifs, de « high », et l'aide à la concentration et l'augmentation de la vigilance.

Les traitements hypnotiques sont peu utilisés en non médical (3%) ; la raison avancée à 75 % des cas est la recherche d'« une aide à l'endormissement ».

Les traitements anxiolytiques et sédatifs sont également assez peu fréquemment utilisés (2% d'usage non médical). Les raisons avancées pour l'usage étaient une aide pour dormir, une recherche de diminution de l'anxiété et une recherche de « High ». Dans le cas précis des BZD (Pedersen et Lavik 1991) chez des adolescents de 13 à 19 ans, les motivations rapportées ne sont pas la recherche d'effet mais la recherche d'automédication. Les traitements sont le plus souvent obtenus via les parents.

En France, selon l'enquête de Choquet (1994), 17% des adolescents ont des traitements prescrits à visée anxiolytique, c'est-à-dire, pour lutter contre la « nervosité, l'angoisse ou pour mieux dormir ».

4) Les substances illicites (autres que cannabis)

À l'exception du cannabis, les expérimentations de drogues illicites ou de produits détournés sont rares (tableau VIII). Les produits les plus répandus sont les produits à inhaler (colles, solvants, etc.) avec 5 % d'expérimentateurs, puis la cocaïne ou le crack (2,7 %), les

amphétamines, les « médicaments pour se droguer » (suivant l'appellation figurant dans le questionnaire), tous aux alentours de 2 %, et enfin l'héroïne et le LSD, sous la barre des 1 %. La catégorie résiduelle des « autres produits » est quant à elle déclarée par 7,5 % des jeunes, mais son contenu est inconnu. En particulier, le caractère psychotrope, illégal ou non redondant avec les substances déjà mentionnées est incertain, notamment pour le cannabis, connu sous de très nombreuses appellations locales suivant sa nature, sa provenance et sa qualité.

SPA	Garçons	Filles
Produits à inhaler	4,7	5,3
Cocaïne et crack	2,8	2,6
Amphétamines	2,7	1,8
Médicaments pour se droguer	1,1	3,1
Ecstasy	1,3	0,8
Héroïne	1,2	0,6

Tableau VIII. Niveaux d'usage (%) à 15 ans de produits illicites ou détournés (OFDT, 2008)

Pour tous ces produits, le sex ratio est proche de 1 et l'écart entre les sexes non significatif, même pour l'ecstasy et les amphétamines (1,6 et 1,5 respectivement), à l'exception des « médicaments pour se droguer », plus expérimentés par les filles, comme le sont les médicaments psychotropes en général à l'adolescence (Legleye et al., 2008 ; OFDT, 2008).

5) Cas particulier des produits à inhaler

Ces substances se caractérisent par leur grande disponibilité commerciale : aérosols (désodorisants, peintures) ou briquets etc., leur totale légalité et leur coût peu élevé. Il semblerait que le toluène soit la substance volatile ayant le plus fort potentiel addictif (Lubman et al., 2008).

Les substances volatiles à inhaler comme par exemple l'oxyde d'azote, l'éther ou le chloroforme ont été largement détournés de leur usage initial, avec la recherche d'effets psychotropes par les adultes fin du 19^{ème} siècle et début du 20^{ème}. Depuis le milieu du 20^{ème}

siècle, nous constatons une émergence de ces consommations chez les adolescents dans le monde entier. Les pratiques varient selon les cultures. En Australie, l'inhalation des fumées d'aérosols de peinture sont très fréquentes, alors que les indigènes tendent plus à inhaler des vapeurs de pétrole et qu'en Angleterre, c'est plus souvent le gaz butane des recharges de briquets qui est inhalé (Lubman et al., 2008).

La prévalence de l'expérimentation de ces substances est élevée, jusqu'à 26% des enfants scolarisés de 12 ans aux Etats unis et en Australie. Mais l'usage régulier en est rare, jusqu'à 4% et souvent dans des contextes psychosociaux complexes (Lubman et al., 2006) : bas niveau socio économique, faible niveau scolaire, traumatismes ou ruptures familiales. Ces consommations sont également très répandues chez les jeunes désinsérés ou marginalisés ou chez les migrants et indigènes. Ces consommations auraient particulièrement la fonction d'aide à l'adaptation à une situation de détresse émotionnelle et sociale.

L'usage chronique expose à une toxicité neurologique (neuropathies périphériques avec n-hexane, encéphalopathie, anomalies cérébelleuse et démence avec le toluène), rénale, pulmonaire sévère. La toxicité est proportionnelle à la durée et à la quantité consommée. De plus, l'usage chronique entraîne des déficits neurologiques et cognitifs sévères : troubles de l'attention, de coordination psychomotrice, de vitesse de traitement des informations, des fonctions exécutives et des capacités d'apprentissage. Des liens en neuroimagerie ont d'ailleurs été établis avec des anomalies de la substance blanche séquellaires à l'usage de solvants.

6) Modalités de consommation à l'adolescence

Les substances, licites ou illicites, médicamenteuses ou non, peuvent être consommées selon plusieurs modes. La trajectoire n'est pas rectiligne et ne mène pas toujours de l'usage à la dépendance.

D'une manière schématique, l'usage est défini comme la consommation ponctuelle adéquate d'une substance, sans conséquences délétères perceptibles pour le sujet.

L'abus est quant à lui défini par une consommation plus régulière d'une substance avec une émergence de problèmes liés à la substance entraînant « un dysfonctionnement ou des conséquences cliniquement significatives » (APA, 1994).

Enfin, la perte de contrôle du sujet de sa consommation substance caractérise la dépendance. Elle est définie selon le DSM IV (APA, 1994) comme un « ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux, et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à la substance »

Ces définitions internationales correspondent aux sujets adultes. Il n'existe pas de critères internationaux spécifiques pour l'adolescence, qui s'étend de 11/12 ans à 17 ans.

Catry et Marcelli dans leur article « Adolescence et addiction » ont différencié les comportements de consommations de substances chez les adolescents selon différents critères de modalités de consommations, d'effets recherchés et de conséquences des consommations (2006).

Ces catégories peuvent être rapprochées de la classification usage/abus/dépendance.

Il est important de noter que nombreux auteurs parlent plus volontiers d'abus à cet âge de la vie. Ils rapportent qu'il est prématuré de parler de « conduites toxicomaniaques » ou de dépendance établie (Karila et Reynaud, 2006).

	Conviviale	Autothérapeutique	Toxicomaniaque
Effet recherché	Euphorisant	Anxiolytique	Anesthésiant
Mode social de consommation	En groupe	Solitaire +++	Seul et en groupe
Scolarité	Cursus scolaire habituel	Décrochage scolaire rupture	Exclusion scolaire
Activités sociales	Conservées	Limitées	Marginalisation
Facteurs de risque familiaux	Absents	Absents	Présents
Facteurs de risque individuels	Absents	Présents	Présents

Tableau IX. Principales caractéristiques des types de consommation à l'adolescence (d'après Catry et Marcelli, 2006)

L'initiation et le devenir de consommations de substance dépendent des interactions entre l'individu, son environnement et la substance, comme elles sont schématisées ci-dessous (figure 9).

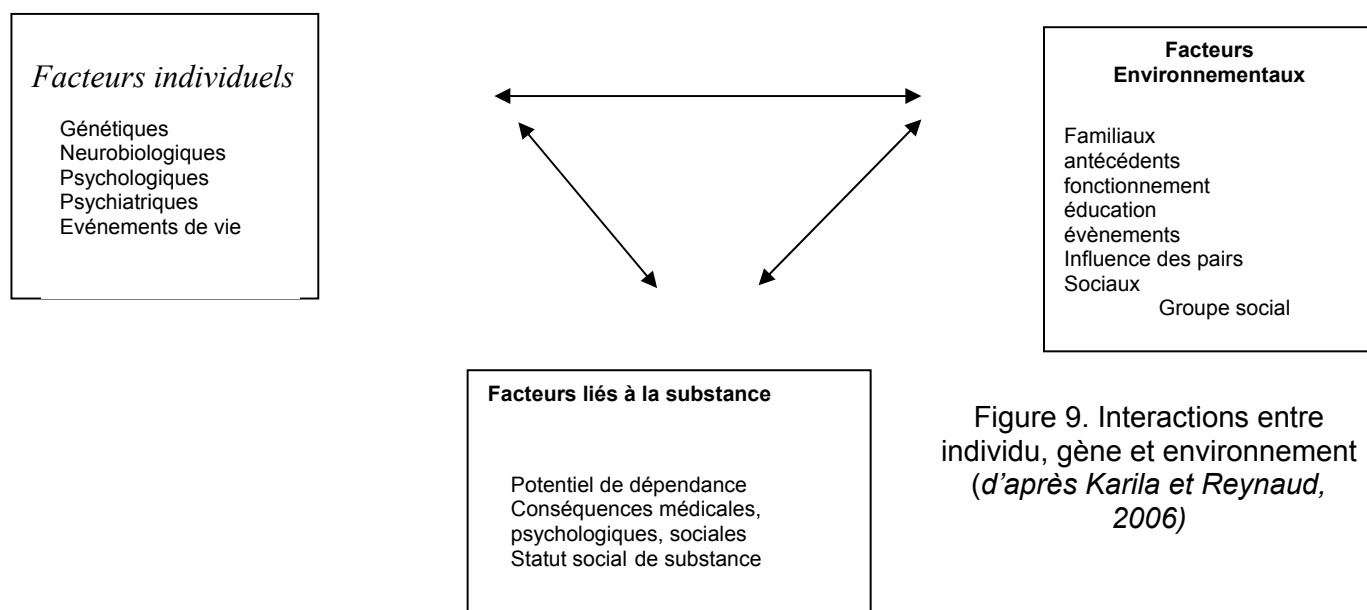


Figure 9. Interactions entre individu, gène et environnement (d'après Karila et Reynaud, 2006)

7) Adolescence et facteurs de vulnérabilité

Les adolescents sont particulièrement exposés à ces facteurs et à leurs interactions à cette période de vie. Il s'agit notamment de l'âge de la première rencontre avec des substances, mais chaque individu aura plus ou moins de risques de consommer et de devenir dépendant ensuite.

Facteurs facilitant la rencontre avec la substance

L'influence des pairs à l'adolescence

Les pairs et l'entourage jouent un rôle prépondérant dans l'initiation aux consommations de substances (Karila et Reynaud, 2006 ; Catry et Marcelli, 2006). Cette initiation peut parfois s'assimiler à un rituel initiatique, qui va permettre à l'adolescent de s'identifier à ses pairs et à un groupe. Certains auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs de l'usage d'alcool chez des adolescents. Ils ont montré qu'avant tout c'est l'usage d'alcool chez le meilleur ami,

et ensuite par le groupe de pairs qui sont prédictifs de l'usage d'alcool chez un adolescent (Sanchez et al., 2008).

Adolescence et comorbidités psychiatriques

L'adolescence est une phase de transformation pubertaire physique et psychique. La personnalité des sujets est en construction et n'est établie qu'en fin d'adolescence ; de plus de nombreux troubles psychiatriques émergent à cette période (incluant le trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel, la schizophrénie et les troubles bipolaires) Les symptomatologies cliniques de ces troubles sont souvent tronquées et modifiées par les consommations de substances (Derringer et al., 2008).

Or ces comorbidités participent fortement à la vulnérabilité individuelle, il est important au moment du diagnostic de considérer les troubles présentés à cet âge de la vie comme potentiellement transitoires et de suivre l'évolution de la symptomatologie avec l'âge.

Adolescence et recherche de nouveauté

L'adolescence se caractérise par nature par des comportements de recherche de nouveauté et de prises de risque. Ces comportements sont nécessaires au développement de l'indépendance et de l'autonomie de l'adolescent vis à vis de ses parents et ultérieurement à la survie de l'individu (Sanchez et al., 2008).

Mais ils rendent les adolescents plus vulnérables. Ils ont plus de comportements à risque que les adultes, incluant la conduite dangereuse, les conduites à risque sexuelles et les consommations de substances (Legleye et al., 2009 ; Boyd et al., 2006).

Ils possèdent des traits de tempérament de recherche de nouveauté et de sensations élevés, associés à une moindre éviction du danger par rapport aux adultes (Catry et Marcelli, 2006). Ces traits de tempérament sont bien connus pour être des facteurs de susceptibilité de la recherche de récompense et des consommations de substances (Kelley et al., 2004). Ils sont sous tendus par des processus neurologiques fonctionnels et neurobiologiques, en particulier monoaminergiques (Boyd et al., 2006).

Modifications fonctionnelles neurologiques et neurobiologiques

Durant la période développementale de l'adolescence, il existe une maturation des voies de régulation émotionnelle et des fonctions cognitives associées à des modifications des voies corticolimbiques et du cortex préfrontal (Spear, 2000). Ces zones interviennent dans les

mécanismes de récompense, de prises de décision, d'autorégulation et dans la dépendance (Laviola et al., 1999 ; Gied et al., 1999 ; Guerri et Pascual, 2010 ; Gotgay et al., 2004).

Ces modifications fonctionnelles sont associées à des modifications dopaminergiques.

Tout d'abord, plusieurs expérimentations animales ont retrouvé de faibles taux de base de dopamine dans les voies nigrostriées chez les adolescents (Adriani et Laviola, 2004). Certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existerait le même profil dopaminergique dans le système mésolimbique, intervenant dans la motivation. Cette hypodopaminergie basale permettrait d'expliquer les traits d'apathie et de déficit émotionnel fréquemment retrouvés en clinique chez les adolescents et donc indirectement leur besoin de stimulation à la recherche de sensations plus fortes (Adriani et Laviola, 2004).

Ensuite, il existe également des modifications des récepteurs dopaminergiques, en particulier les récepteurs dopaminergiques de type D1. Leur expression évolue aussi en fonction de l'âge chez l'animal jusqu'à l'âge adulte (Adriani et Laviola, 2004).

Facteurs favorisant la poursuite des consommations et la dépendance

Quand les sensations remplacent les émotions

Tout d'abord, la période de l'adolescence est une période de maturation des voies de régulation émotionnelle et cognitives avec de modifications fonctionnelles des voies mésocorticolimbiques et du cortex préfrontal. Le circuit mésocorticolimbique est celui du plaisir, de la récompense, mais aussi celui des émotions. La consommation de substances vient finalement alors remplacer des émotions par des sensations liées à la consommation. Les sujets les plus vulnérables ont donc naturellement tendance à y avoir plus recours.

Ainsi, les adolescents présentant des problèmes de santé chroniques sont plus à risque de développer un usage de substances et une dépendance. Suris et al. (2008) ont démontré dans une étude comparative que les adolescents ayant des pathologies chroniques avaient plus de comportements addictifs : plus de consommation quotidienne de tabac, d'abus d'alcool, d'usage régulier de cannabis ou de substances illicites.

La précocité des consommations

D'autre part, Plusieurs études cliniques et expérimentales animales (modèles d'adolescence chez les rongeurs) se sont intéressées aux facteurs prédictifs du devenir des consommations de l'adolescence à l'âge adulte.

Il est clairement établi qu'il existe une corrélation entre la précocité de l'exposition aux substances psychoactives durant l'adolescence, y compris tabac et alcool, et le risque de

développer une dépendance aux substances à l'âge adulte (Karila et Reynaud, 2006 ; Johnson et al., 2000).

Susceptibilité aux substances à l'adolescence

Les adolescents sont particulièrement exposés aux conséquences neurobiologiques et comportementales des consommations de substances. En effet, durant cette phase de maturation, il existe une vulnérabilité accrue due à des réarrangements des voies de neurotransmission et à une plasticité neurocomportementale importante (Spear, 2004 ; Lubman et al., 2007 ; Guerri et Pascual, 2010).

Ainsi l'exposition à la nicotine durant l'adolescence, chez des modèles de rongeurs, augmente l'expression des sous unités des récepteurs de l'acétylcholine à l'âge adulte et augmente donc les effets et le renforcement de l'efficacité de la nicotine. Mais ces effets ne sont pas observés quand l'exposition à la nicotine a lieu à l'âge adulte (Adriani et Laviola, 2004).

Par ailleurs, les expositions à l'alcool durant l'adolescence ont des effets neurotoxiques dans la région de l'hippocampe plus sévère à cette période qu'à l'âge adulte (Spear, 2004 ; White, 2004 ; Guerri et Pascual, 2010). Les conséquences comportementales observées expérimentalement chez l'Animal sont une augmentation de la réponse au stress chez les rats exposés dans l'adolescence à l'alcool versus ceux exposés à l'âge adulte, avec une plus grande tendance à consommer de l'alcool dans ces situations de stress à l'âge adulte (Fullgrabe et al., 2007 ; Siegmund et al., 2005)

Facteurs psychologiques de l'adolescence

Plusieurs traits de personnalité sont décrits à risque de développer des conduites addictives, en particulier les carences narcissiques profondes et la mésestime de soi souvent associée à une timidité extrême. Les adolescents ayant des difficultés dans leurs relations avec autrui, et dans la gestion des émotions tendent plus à consommer des substances. De plus, les événements de vie, les pertes qu'elles soient réelles ou symboliques exposent aussi au développement de conduites addictives.

Facteurs environnementaux

Il existe différents facteurs de risque et de protection d'installation d'une conduite addictive retrouvés dans la littérature.

La perte des repères sociaux tels que le chômage, la précarité, la misère, une cellule familiale éclatée, l'absence de valeurs morales sont des facteurs de risque. De plus, il existe

une corrélation significative entre la marginalisation des sujets et l'usage des substances psychoactives (Benyamina, 2009). Le tableau X résume les facteurs de risque et les facteurs protecteurs environnementaux.

Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
• absentéisme scolaire • retard scolaire • école buissonnière • chute des résultats scolaires • trouble des apprentissages • refus ou phobie scolaire • rupture ou exclusion scolaire • absence d'encadrement pédagogique	• compétences scolaires • niveau élevé d'intelligence • capacité à résoudre les problèmes

Tableau X. facteurs de risque et facteurs protecteurs environnementaux

8) Prévention chez les adolescents

La prévention appliquée en terme d'addictions en France est une prévention universelle. Le plan gouvernemental 2008-2011 d'addictologie promeut une prévention centrée sur les usages problématiques. L'accent est mis en particulier sur le rôle central des parents d'une part et sur des messages d'information visant à limiter ou au moins retarder l'expérimentation. Les mesures préconisées ciblent en particulier l'accessibilité et la disponibilité de l'alcool pour les mineurs et les jeunes : interdiction de la vente d'alcool aux moins de 18 ans, interdiction d'une vente au forfait ou de distribution à volonté d'alcool gratuitement entre autres. La plupart des actions de prévention menées en France concernent des adolescents et de jeunes adultes, essentiellement par le biais d'interventions en milieu scolaire (collèges, lycées, universités) (OFDT, 2007). Durant ces interventions préventives, dans 65 % des cas étaient abordés toutes les substances licites et illicites de manière transversale pour sensibiliser les jeunes aux risques inhérents à leur consommation (OFDT, 2007) .

Les mesures de prévention sélective sont encore peu développées. Cependant récemment en 2008 se sont organisés des stages de sensibilisation à l'usage de produits stupéfiants ciblés pour les usagers de stupéfiants interpellés pour la première fois. Ces stages payants pour l'utilisateur sur le même principe que les stages de sensibilisation à la sécurité routière ont suscité beaucoup de polémiques dans les médias. Le Procureur de la république peut proposer ce stage aux personnes interpellées pour usage, âgées de treize ans au moins, dans le cadre des alternatives aux poursuites ou de la composition pénale 19 ou encore à titre de peine complémentaire. Ces stages de sensibilisation ont pour but de faire prendre conscience au condamné des conséquences dommageables de l'usage des drogues illicites pour lui (pour sa santé) et pour la société de façon à ce qu'il modifie ses habitudes d'usage. Les frais du stage sont à la charge de l'utilisateur (ils ne peuvent guère excéder le montant de l'amende prévue pour les contraventions de troisième classe, soit 450 Euros), sauf cas exceptionnel déterminé après l'examen de sa situation familiale ou sociale. Les stages sont délivrés par des associations spécialisées conventionnées à des groupes de 7 à 12 personnes, séparant majeurs et mineurs. La durée prévue des stages est de deux jours (continus ou fractionnés sur deux mois au maximum), totalisant ainsi un maximum de 2 sessions de 6h. Ces stages de sensibilisation font l'objet d'une évaluation nationale.

Synthèse

Les consommations de substances à l'adolescence sont très répandues, elles concernent la majorité des adolescents. Mais les prises de risque et les poursuites des consommations, qui aboutissent à des abus ou des dépendances sont sous l'influence de nombreux facteurs environnementaux et individuels, mais aussi liés à la substance. La disponibilité joue un rôle prépondérant dans la rencontre avec les substances. Ainsi on note une augmentation des risques d'abus et de mésusages médicamenteux dans cette tranche d'âge, proportionnellement à la disponibilité dans les familles et chez les pairs. Il est clair que les cadres de prescription doivent être réfléchis et que les sujets doivent être informés des risques de mésusage des médicaments prescrits.

2. Les addictions chez les sujets âgés

a) Problèmes nosographiques

Avant d'aborder la notion d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives chez les sujets âgés, il est important d'évoquer les problèmes nosographiques et diagnostiques.

Sous le terme « substances psychoactives » sont regroupées toutes les substances dont l'usage peut entraîner des répercussions sur la pensée (cognitif), les sentiments (affectif) et/ou certains processus de perception du cerveau (Daveluy et Haramburu, 2003). On peut y distinguer des substances licites telles que l'alcool et le tabac, des substances illicites telles que le cannabis, l'héroïne ou la cocaïne et une troisième catégorie que sont les médicaments psychotropes. Parmi ceux là, les benzodiazépines et les apparentés (hypnotiques) sont les plus à risque d'abus et de dépendance (Briot, 2006).

Les notions d'usage, d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives chez les sujets âgés ne sont pas toujours consensuelles. L'abus et la dépendance sont clairement définis dans le DSM IV (APA, 1994), mais ces définitions s'appliquent aux populations de sujets adultes et pour les substances psychoactives.

Tout d'abord, la définition de l'usage est souvent différente chez les sujets âgés. L'usage médicamenteux est défini par les Autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans lesquelles sont définies les indications thérapeutiques, les modes de délivrance et les posologies recommandées. Pour de nombreux médicaments, il est recommandé de réduire les posologies par deux après 65 ans (pour les benzodiazépines ou hypnotiques par exemple). Cette limite est parfois critiquée, en partie pour considérer un âge absolu plutôt qu'un âge physiologique, et elle n'est pas toujours appliquée (ANAES, 1995).

Concernant l'alcool, l'OMS a émis des recommandations définissant un seuil pour des consommations d'alcool à moindre risque chez l'adulte : moins de 2 verres standards par jour (de 10g d'alcool pur) pour les femmes, moins de 3 pour les hommes (soit un maximum de 14 verres et 21 verres par semaine) et pas plus de quatre verres par occasion. Ce seuil doit être abaissé chez les sujets de plus de 65 ans. Le vieillissement physiologique, les polyopathologies et la polymédication rendent les sujets âgés plus sensibles aux effets psychoactifs de l'alcool (Menecier et al., 2008 ; Menecier, 2009). Le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) et l'American Geriatric Society recommandent ainsi

de ne pas dépasser 1 US/jour après 65 ans et pas plus de 3 verres par occasion (AGS, 2003 ; www.niaaa.nih.gov).

Il n'existe pas d'usage défini pour le tabac, ni pour les SPA illicites. Aucun seuil de consommation sans risque n'est défini pour ces substances.

En ce qui concerne les notions d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives définies par le DSM IV, l'applicabilité de ces définitions est très débattue chez les sujets âgés (Allen et Landis, 1997 ; Fingerhood, 2000). Ils incluent entre autres les conséquences professionnelles, familiales et sociales parmi les critères de dépendance. Or ces critères sont peu spécifiques chez les sujets âgés. Fingerhood a d'ailleurs proposé une adaptation des critères diagnostiques pour les sujets âgés (Menecier, 2010). Il note tout d'abord que les conséquences sociales, relationnelles, psychologiques ou physiques ne sont pas fiables dans cette population. Ils sont souvent retraités, vivent seuls et dans des situations d'isolement pour des raisons parfois indépendantes de consommations de substances psychoactives. Ils sont aussi moins susceptibles de conduire et, de ce fait, de connaître les problèmes judiciaires associés à une conduite en état d'ébriété (King et al., 1994 ; Fingerhood, 2000). De plus, les critères de tolérance et de sevrage sont moins fiables dans cette population. Les sujets âgés peuvent éprouver des problèmes considérables liés à leur consommation même si les quantités restent faibles et sans nécessairement qu'existent une tolérance ou des signes de sevrage (Fingerhood, 2000). En outre, la consommation de substances psychoactives chez les sujets âgés est plus susceptible de se traduire par des complications médicales ou psychiatriques. Le vieillissement normal ou accéléré fait qu'ils ont des problèmes physiques. Si le sujet âgé ne reconnaît pas que ces complications sont attribuables à la consommation de substances psychoactives, celles-ci ne constituent pas des critères applicables à la dépendance (Fingerhood, 2000). Le seul critère restant valide aussi bien chez les sujets âgés que chez les adultes serait la notion d'essais d'arrêt infructueux de la substance psychoactive (Fingerhood, 2000).

Ainsi de nombreux auteurs critiquent l'utilisation de ces critères dans cette population (Rouleau, 2003 ; HAS, 2007) . Mais il n'existe pas actuellement de critères diagnostiques alternatifs spécifiques et ceux du DSM IV permettent une homogénéisation des données et des critères diagnostiques et donc une meilleure comparabilité des études.

D'autre part, concernant plus spécifiquement les médicaments, la définition et l'existence même d'abus ou de dépendance à des traitements prescrits est très débattue et souvent

peu abordée. L'argumentaire de la HAS concernant les usages de BZD chez les sujets âgés élude d'ailleurs très rapidement la question de l'abus ou de la dépendance aux BZD (HAS, 2007). De même, dans les ouvrages d'addictologie généraux ou spécifiques du sujet âgé, très peu de place est laissée aux dépendances médicamenteuses.

Le « bon usage » d'un médicament consiste en des prises régulières selon les prescriptions médicales (posologie, nombre et mode de prise), sans recherche d'effets autres que ceux pour lesquels le médicament a été initialement prescrit. On parle de détournement lorsque le médicament est utilisé en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (définie par le résumé caractéristique du produit) (Laure et Binsinger, 2003). Le détournement peut se présenter sous différentes formes, il peut tout d'abord s'agir d'une consommation volontaire en quantités excessive avec la recherche d'un effet psychoactif, ou à la recherche d'amélioration de performances intellectuelles ou physiques (dopage) (Laure et Binsinger, 2003). Mais il peut également s'agir d'une consommation en dehors ou au delà de prescriptions médicales mais en respectant les indications thérapeutiques dans un objectif d'automédication (Levy et al., 2008).

Ces différentes pratiques sont imbriquées. Haydon et al. (2005) qui limitent leur analyse aux médicaments psychotropes, suggèrent d'assimiler à un mésusage médicamenteux toute utilisation du médicament hors prescription pour des problèmes autres que ceux pour lesquels ils ont été prescrits ou selon une posologie augmentée en terme de dosage ou de fréquence de prises.

Enfin la notion de dépendance à des médicaments prescrits selon le DSM IV est très débattue. De nombreux médicaments donnent des signes physiques de dépendance avec des signes de sevrage en cas d'arrêt brutal tels que les médicaments antihypertenseurs, ou même les médicaments antidépresseurs tels que les Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), mais sans donner de dépendance au sens addictologique du terme.

La perte de contrôle des comportements de consommations de SPA, définie par la recherche d'effet psychoactif poursuivie malgré des dommages médicaux, sociaux, psychologiques, est extrêmement délicate à évaluer. Mais à l'heure actuelle, même si ces critères ne conviennent pas à tous dans l'évaluation des abus/dépendances aux médicaments, seuls les critères de dépendance du DSM IV sont actuellement validés et reproductibles en tant que critères diagnostiques de la dépendance. Cependant, au delà du diagnostic quantitatif en fonction du nombre de critères diagnostiques présents, une approche qualitative du type de dépendance semble très intéressante. En effet, l'analyse

qualitative des types de critères auxquels les sujets répondent permet une caractérisation des types de dépendance. Cette approche permet une meilleure compréhension de la dépendance dans une population spécifique.

Ensuite, la définition même de « sujet âgé » est loin d'être claire et consensuelle. En effet, à partir de quel âge peut on parler de sujets âgés et n'existe-t-il pas plusieurs catégories de sujets âgés ? La notion de vieillissement est complexe et implique trois facettes, selon la définition d'un groupe de travail canadien (CPLT, 2001) : la première est une facette physiologique, pour laquelle on considère qu'il existe une plus grande vulnérabilité au-delà de 75 ans, la seconde est une facette psychologique où l'on considère que la vulnérabilité cognitive s'exprime plus après 85 ans, enfin la troisième est une facette socioculturelle, où dans nos sociétés, on a fixé arbitrairement à 65 ans la limite d'âge au-delà de laquelle on parle de sujet « âgé ».

La majeure partie des études fixe encore la limite du sujet âgé 65 ans. Mais les données actuelles sur les conduites addictives chez les sujets âgés sont limitées du fait de l'absence de distinction de tranches d'âge au sein même de la population de sujets de plus de 65 ans. Ce concept canadien du vieillissement a l'intérêt de fixer des limites d'âge définissant des vulnérabilités. Mais au niveau individuel, le raisonnement gériatrique de défaillance « en cascade », également décrit comme le modèle du 1+2+3) est plus intéressant. Il permet de distinguer l'âge chronologique de l'âge physiologique. Le premier facteur correspond au vieillissement normal, le second facteur correspond au vieillissement avec l'existence d'une pathologie chronique et le troisième facteur correspond à l'existence d'une décompensation aiguë. Les consommations de substances psychoactives font partie du facteur 3 pouvant conduire à des décompensations aiguës chez les sujets âgés. Ainsi, nous pouvons très fréquemment retrouver des situations de sujets âgés cumulant les facteurs 1+ 2+ 3, le repérage des consommations de substances psychoactives est essentiel, car il s'agit d'un facteur sur lequel on peut agir (Bouchon, 1984).

A partir de quand peut on parler de sujet âgé et n'existe-t-il qu'une catégorie de sujet âgé ? Les limites de nombreuses études s'intéressant à cette tranche d'âge sont liées à l'hétérogénéité des bornes d'âge : de plus de 55 ans à plus de 75 ans parfois. Elles rendent la comparaison des données difficile.

b) Modifications métaboliques liées à l'âge

Il est nécessaire de prendre en compte les modifications pharmacocinétiques spécifiques des sujets âgés. Il existe avec l'âge une modification du métabolisme perturbant le catabolisme et la pharmacocinétique des SPA (Afssaps, 2010).

En considérant d'une part les paramètres pharmacocinétiques des substances le vieillissement peut avoir des conséquences sur leur action dont il est nécessaire de tenir compte :

- la réduction de la fonction rénale est la plus importante : baisse du débit de filtration glomérulaire
- l'hypoprotidémie et l'hémoconcentration chez les patients dénutris : il existe un risque potentiel de surdosage des SPA fortement fixés aux protéines plasmatiques
- la perte ostéo-musculaire et le gain adipeux : les distributions masse grasse/ masse maigre et donc les volumes de distributions sont modifiés. Les SPA lipophiles ont tendance à être stockés puis relargués
- la modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique peut entraîner une plus grande sensibilité aux SPA agissant au niveau du système nerveux central (notamment sensibilité à l'effet sédatif)

En considérant d'autre part la pharmacodynamie des médicaments, le vieillissement peut aussi avoir des conséquences sur l'action des SPA dont il est nécessaire de tenir compte :

- le vieillissement du coeur, en particulier la perte du contingent de cellules nodales, peut entraîner une plus grande sensibilité à certaines SPA (troubles voire blocs conductifs)
- la fragilité osseuse problématiques dans le cas d'hypotension orthostatique lié à certaines SPA (chutes, fractures)
- il existe aussi des modifications pharmacodynamiques des récepteurs centraux. Ainsi concernant les benzodiazépines, certains auteurs avancent l'hypothèse d'une augmentation de l'affinité des récepteurs centraux à la présence des benzodiazépines et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique avec le vieillissement (Rouleau et al., 2003).

Ces modifications physiologiques co-existent le plus souvent avec de multiples pathologies chroniques ou aiguës intercurrentes.

De plus toutes ces modifications sont aggravées entre autres par la polymédication et les interactions médicamenteuses (Closser, 1991; Petrovic et al. 2002; Petrovic et al. 2003). Ces facteurs favorisent une accumulation des SPA, en augmentent les demi-vies et donc les risques de surdosages.

c) Facteurs de risque de survenue des addictions du sujet âgé

1) Le vieillissement psychique et la dépendance psychologique

Le processus de séparation-individuation, largement poursuivi à l'adolescence avec l'acquisition d'une identité stable et d'un rôle social, n'est jamais achevé. Il s'agit d'un processus dynamique, qui peut toujours être remis en question. Le vieillissement entraîne une involution des potentialités psychiques comme il entraîne un affaiblissement des résistances physiques. Perdant progressivement ses capacités d'adaptation aux changements, un sujet âgé devient en même temps plus vulnérable, plus dépendant de son entourage et des contraintes matérielles, moins apte à utiliser ses possibilités psychiques dans la résolution des conflits et l'aménagement de son angoisse. La personne vit un désengagement : la société cesse de solliciter sa contribution et elle devient spectatrice plutôt qu'actrice. La perception qu'a la personne âgée de son processus de vieillissement va jouer un rôle important pour comprendre ses problèmes d'addiction. Les objets de dépendance peuvent représenter pour elle des objets de satisfaction immédiats disponibles. De plus, la motivation à vivre est directement reliée au concept de soi et celui-ci dépend en bonne partie de l'image que les autres se font de nous et renvoient. Le besoin d'être reconnu et apprécié dépend de la relation aux autres ; nous le comblons en adoptant des rôles (rôle de parent, d'ami, de professionnel...), et ces rôles contribuent à forger notre identité.

Or, toute personne est portée à maintenir son rôle et la perte de celui-ci inhérente au vieillissement entraîne nécessairement un état de frustration, voire de dépression. Pour s'adapter plus facilement à la perte de son rôle, la personne âgée se doit de garder des activités sociales. Les addictions peuvent alors venir combler un vide social, comme les jeux de hasard et d'argent par exemple qui conduisent le sujet âgé à garder un lien avec l'extérieur.

Elles vivent aussi des pertes de plus en plus fréquentes, surtout sous la forme de décès. Elles subissent de nombreux stress (au plan de la santé, financier....). De plus, leur réseau social et amical est moins grand. La consommation de SPA offre alors la possibilité d'une décharge des tensions qui s'effectue grâce à la disponibilité d'un objet contrôlable. La dépendance psychique et physique inhérente au vieillissement favorise donc l'émergence ou l'aggravation de conduites addictives en donnant l'illusion d'avoir à disposition un objet contrôlable (De Brucq et Vital, 2008).

2) Facteurs de vulnérabilité plus spécifiques

C'est le cumul de facteurs de risque qui annonce la survenue des addictions et qui fait des sujets âgés des candidats naturels aux addictions (De Brucq et Vital, 2008):

- la perte d'autonomie et la diminution des facultés d'adaptation physique et psychologique,
- la présence concomitante de pathologies physiques graves et invalidantes. Les sujets âgés sont en général de grands consommateurs de médicaments, notamment antalgiques et psychotropes pour diminuer les douleurs,
- la solitude et l'isolement avec l'importance des événements de vie douloureux comme le décès d'un proche et l'absence de relations affectives et sociales.

d) Epidémiologie

Les consommations de substances psychoactives chez les sujets âgés sont assez peu documentées, hormis pour les consommations d'alcool. L'hypothèse d'une diminution du recours aux drogues illicites avec l'âge, est vraisemblable et explique des consommations de substances en particulier illicites très sporadiques. Par ailleurs la polyconsommation chez le sujet âgé reste un sujet peu connu et sans doute sous-estimé. Les SPA auxquelles les sujets âgés sont les plus exposés sont l'alcool, le tabac et les médicaments.

SPA	45-64 ans	65-75 ans
CANNABIS	0,2	—
ALCOOL	29,8	45,1
TABAC	21,6	7,9

Tableau XI. Consommations régulières de cannabis, tabac et alcool selon l'âge extrait de « Drogues, chiffres clés 2007 » (OFDT, 2007)

1) Le tabac chez les sujets âgés

En 2004, 12,7% des hommes et 7% des femmes entre 60 et 75 ans continuent à fumer régulièrement (Beck et al., 2005 ; Guilbert et al., 2005). La consommation régulière chez les sujets âgés tend à diminuer avec l'âge puisqu'en 1999, 17,3% des hommes et 8,3% des femmes poursuivaient leur consommation. Le tabagisme est une cause de morbidité très élevée chez les sujets âgés. Les complications du tabagisme sont bien connues : cancers, pathologies cardiovasculaires, maladies respiratoires (Fernandez et Letourmy,

2007; Vetter, 1999). Le risque de déclin cognitif est également majoré avec la consommation de tabac (Fernandez et Filkenstein-Rossi, 2010). La dépendance au tabac est à considérer comme le résultat d'un itinéraire qui comporte des étapes, avec des avancées, des arrêts et des retours en arrière. (Fernandez et al., 2004 ; Lesourne, 2007). Les discours des fumeurs âgés évoquent les nombreux épisodes de leur parcours entre le vécu des premières expériences de consommation (sympathie, excitation, plaisir ou déplaisir) et des facteurs motivant la poursuite des conduites addictives depuis l'initiation du comportement (recherche d'affirmation de soi, identification au groupe des pairs. . .) jusqu'à son installation (habitude, état de besoin, manque, dépendance) (Fernandez et Filkenstein-Rossi, 2010). Le poids du contexte social dans lequel la majorité des sujets âgés aujourd'hui de plus de 65 ans ont initié leurs consommations de tabac est important à souligner. Dans les années 1960, le fumeur était perçu de manière positive, fumer du tabac était la norme. Il pouvait même s'agir d'une forme de revendication et d'émancipation pour les femmes (Fernandez et Filkenstein-Rossi, 2010, Ferland 2007). Les fumeurs âgés souffrent actuellement de l'évolution des représentations et de l'image très négative du fumeur aujourd'hui, d'autant plus que le comportement tabagique chez les sujets âgés remplit plusieurs fonctions pour l'identité du sujet. Les motivations à la poursuite des consommations de tabac les plus fréquemment avancées sont la recherche d'un effet de plaisir, de relaxation ou une réduction des tensions. Mais il existe également un double conditionnement négatif avec une mauvaise perception des risques liés à la poursuite de la consommation de tabac et une absence de perception de bénéfices liés au sevrage (Fernandez et Filkenstein-Rossi, 2010). Les campagnes de prévention anti-tabac ne semblent avoir qu'un impact restreint chez les sujets âgés fumeurs. De plus les études actuelles ne s'intéressent probablement pas suffisamment aux réductions spontanées des consommations de tabac voire à l'arrêt, forme de « rémission spontanée ». Enfin, un tiers des fumeurs âgés de plus de 55 ans n'ont jamais reçu le moindre conseil ou avertissement sur le tabac de la part de leur médecin (Fernandez et Filkenstein-Rossi, 2010; Maheut Bosser, 2007).

2) L'alcool chez les sujets âgés

La prévalence de l'usage régulier d'alcool augmente avec l'âge et est évaluée à 45.1% chez les sujets âgés (OFDT, 2007). La prévalence des sujets présentant un mésusage d'alcool est estimée en moyenne autour de 10% chez les sujets âgés vivant à domicile, avec une prévalence plus élevée chez ceux présentant des troubles psychiatriques (Menecier et al., 2008 et Menecier, 2009). Dans les structures, les chiffres sont plus rares, et variables: de 0 à 70% de mésusage, mais les prévalences les plus souvent avancées sont de 20 à 40%

(Chambonnet et Vallier, 2006; Menecier et al., 2008, Vigne, 2003). Le mésusage d'alcool n'est pas un phénomène qui disparaît avec le vieillissement parallèlement aux décès des sujets dépendants à l'alcool, comme on peut se l'imaginer. Au contraire, on constate un maintien voire une augmentation du mésusage d'alcool avec le vieillissement (Menecier et al., 2008). En 10 ans, le nombre de sujets âgés relevant d'un mésusage d'alcool a été multiplié par dix chez les femmes et par quatre chez les hommes (Sorocco et ferrell, 2006). Ce phénomène est sous tendu par l'émergence de mésusage d'alcool tardif (Menecier et al., 2008) que l'on distingue classiquement des dépendances à l'alcool « vieilles » (Menecier et al., 2008). Une troisième «forme clinique peut être distinguée, il s'agit de sujets ayant une dépendance à l'alcool ancienne, mais rechutant tardivement après une longue période d'abstinence. La distinction de ces types de dépendances est intéressante cliniquement, au delà de l'aspect nosographique. Les mesures de prévention et de repérage précoce peuvent avoir un intérêt plus particulièrement chez les sujets développant un mésusage tardif. Alors que les formes dites « vieilles » sont souvent bien identifiées et ont fréquemment déjà bénéficié de soins addictologiques auparavant. Les dommages liés à l'alcool sont bien connus, ils sont médicaux (alcoolopathies) (Menecier et al., 2008), avec en particulier chez le sujet âgé des risques de malnutrition, ou de troubles tensionnels ou de troubles du rythme cardiaque. Il existe des risques de dommages psychiques, avec entre autres des risques d'émergence de troubles anxieux et dépressifs, mais également des risques de passage à l'acte suicidaire favorisés par l'effet désinhibiteur de l'alcool. Enfin les dommages sociaux peuvent être très importants chez les sujets âgés et sources de souffrance. (Menecier et al., 2008; Menecier, 2010). Il est probable que le contexte culturel en France, où le vin garde des vertus thérapeutiques dans l'inconscient collectif, ainsi que la représentation de la consommation d'alcool chez les personnes âgées, contribuent à une certaine tolérance et passivité face à la consommation de boissons alcoolisées chez le sujet âgé. Les sujets âgés ont grandi entre deux guerres, à un époque où les consommations d'alcool étaient valorisées, comme nous l'avons évoqué pour le tabac. Leur représentation de la norme de consommations d'alcool est donc bien au delà des recommandations actuelles (Menecier, 2010). De plus, du point de vue des soignants, les consommations d'alcool peuvent être considérées comme « un dernier plaisir », alors qu'elles peuvent être sources des souffrances quel que soit l'âge et que parler des consommations d'alcool avec un sujet âgé ne signifie pas interdire toute consommation d'alcool. Enfin, le repérage au sein de cette population des consommations problématiques d'alcool est probablement défaillant. Les formations sensibilisent peu les soignants au repérage des consommations problématiques d'alcool chez le sujet âgé. Les signes de sevrage sont variables et peuvent être atypiques

chez les sujets âgés, même si les signes cardinaux demeurent (Menecier, 2010; Rigler, 2000).

3) Les médicaments chez les sujets âgés

Les benzodiazépines ou apparentés

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments psychotropes à action anxiolytique, mais également hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante et myorelaxante. On rapproche les hypnotiques zolpidem et zopiclone de cette classe médicamenteuse; ils n'ont pas la même structure biochimique, mais possèdent des mécanismes d'action et des effets proches.

Au niveau neurobiologique, ces molécules agissent sur des récepteurs GABA localisés essentiellement au niveau du cervelet. La fixation des agonistes benzodiazépines sur les récepteurs module positivement la neurotransmission via l'acide gamma-aminobutyrique, qui a ensuite une action inhibitrice, à l'origine de l'effet anxiolytique (Stahl, 2002). Mais cette action sur les récepteurs benzodiazépiniques « naturels » est aussi à l'origine des effets indésirables des benzodiazépines tels que les troubles mnésiques. Elles sont indiquées dans les troubles du sommeil, les troubles anxieux, mais également comme traitement anticonvulsivant (Stahl, 2002). Leurs prescriptions doivent être réfléchies en fonction du rapport bénéfice / risque. L'intérêt de leur utilisation paraît sans ambiguïté dans l'anxiété et le trouble panique. Mais le bénéfice de traitements au long cours dans le cadre d'insomnies ou de symptômes dépressifs n'est pas démontré, notamment chez les sujets âgés (Briot, 2006; Fatseas et al. 2006). Afin de promouvoir un bon usage de ces traitements chez les sujets âgés, la HAS a édité des recommandations. Les durées de prescription doivent être limitées à 30 jours. Les posologies utilisées doivent être minimales et efficaces (HAS, 2007).

La population la plus représentée parmi les consommateurs de benzodiazépines et d'hypnotiques est celle des sujets âgés 65 ans ou plus. Les taux de consommation s'élèvent de 39 à 55 % dans cette tranche d'âge. De plus, la consommation régulière y est évaluée de 17% (Pelissolo et al., 1996) à 30% (Lagnaoui et al., 2001; Lagnaoui et al., 2002) et selon de nombreuses études, la proportion de consommateurs tend à augmenter parallèlement à l'âge (Kovess et al., 1990; Pelissolo et al., 1996; Bogunovic et Greenfield, 2004; www.personnes-agees.gouv.fr).

Il existe de nombreux risques individuels et collectifs liés à ces consommations dans cette tranche d'âge (Petrovic et al., 2003). Les effets indésirables observés et étudiés sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs. Il existe tout d'abord des risques de chute et de

fractures. Certains ont montré un lien entre la prise de benzodiazépines et le risque de chutes (Leipzig et al., 1999; Blain et al., 2000) et de fractures de hanche (Pierfitte et al., 2001; Wang et al., 2001). Les BZD, qu'elles soient à demi vie longue ou courte, augmentent, selon certaines études, les risques de chutes d'un facteur 1,5. (Briot, 2006; Gray et al., 2003; www.personnes-agees.gouv.fr). Par ailleurs, les effets sédatifs et myorelaxants augmentent les risques de la conduite automobile et d'accidents de la voie publique dans cette population (Thomas, 1998).

De plus les benzodiazépines sont aussi à l'origine d'hospitalisations coûteuses. Jusqu'à 10 % des hospitalisations de sujets âgés pour cause médicamenteuse seraient imputables aux BZD.(Bogunovic et Greenfield, 2004). Par ailleurs, l'usage prolongé et les prises de posologies supérieures à celles recommandées sont des facteurs de vulnérabilité de perte d'autonomie et d'émergence d'handicap (Gray et al. 2002; Gray et al. 2003).

D'autre part, les effets cognitifs des BZD sont souvent évoqués, même si parfois les résultats sont contradictoires. Les performances cognitives les plus perturbées sont la mémoire à court terme, de rappel et les performances verbales (Briot, 2006; Rouleau et al. 2003). Après le sevrage en benzodiazépines, il existe une amélioration des fonctions cognitives des sujets consommateurs (Rickels et al., 1999), mais elle ne serait que partielle (Stewart, 2005; Verdoux et al., 2005). Par ailleurs, de nombreuses études ont souligné le risque de déclin cognitif supérieur chez les sujets âgés consommateurs de benzodiazépines en comparaison à des non consommateurs(Paterniti et al., 2002; Barker et al. , 2004). De plus l'étude Paquid menée prospectivement en France sur une période de 8 ans suggérerait que l'exposition aux BZD pouvait augmenter le risque de démence (Lagnaoui et al., 2002).

Malgré la prévalence de ces consommations et les risques encourus, il existe encore proportionnellement peu d'évaluation de la dépendance aux benzodiazépines dans cette population. La dépendance aux benzodiazépines et apparentés est estimée de 0,5 à 2 % en population générale selon les critères internationaux du DSM IV (APA,1994) (Pelissolo et al., 1996) et de 2 à 14 % en population adulte consommatrice de benzodiazépines. Par contre, les données chez les sujets âgés consommateurs de BZD sont rares, anciennes et basées sur des critères d'évaluation variables. Les études disponibles rapportent des prévalences estimées de 11 à 21 % (Whitcup et Miller, 1987; Holroyd et Duryee , 1997).

Certaines études ont identifié des facteurs de risque associés à la dépendance aux benzodiazépines dans cette tranche d'âge. Les comorbidités somatiques, comme les pathologies douloureuses chroniques, les polymédications et les facteurs psychosociaux, comme la précarité et l'isolement social, sont associés à des consommations plus importantes de benzodiazépines et apparentés (Briot, 2006; Rouleau et al., 2003; Venisse,

1991). De plus, les comorbidités somatiques et psychologiques sont décrites par de nombreux auteurs comme des facteurs favorisant l'émergence d'une dépendance (Rouleau et al., 2003). Les données de la littérature sont synthétisées dans le tableau XII.

Auteur	année	type étude	molécule	population	prévalence
Allgulander, 1986	1986	revue littérature	BZD/hyp notiques	patients hospitalisés	2-14%
Laux et Konig, 1987	1987	Etude prospective	BZD	hospitalisés en psy	0,5-4% abus/Dépendance (D) 0,5 - 1 % D.
Dunbar at al., 1989	1989	Etude prospective	BZD	Pop générale usagers BZD	61% conso diff Arrêt 14 % D. chez cons BZD 1,1% D. en pop Gale
Whitcup et al., 1987	1987	Etude rétrospective	BZD	Hospitalisés + 65 ans	21 % D.
Holroyd and duryee	1997	Etude prospective	BZD	Patients de gérontopsychiatrie Ambulatoire	11,6 % D.

*D = dépendant

Tableau XII. Prévalence des consommations et dépendance aux BZD selon littérature

La présentation clinique de la dépendance n'est pas identique à celle de l'adulte. De nombreuses études rapportent que les symptômes de sevrage sont moins importants et moins aigus chez les sujets âgés et ont une présentation biaisée sous forme de confusion (Schweizer et al., 1989; Rouleau et al., 2003). De plus, il est fréquemment décrit qu'il existe peu de tolérance et peu d'augmentation des posologies dans les dépendances aux benzodiazépines dans cette tranche d'âge (Briot, 2006; Lechevallier et al., 2003). Beaucoup d'auteurs parlent d'un usage à posologies adaptées chez les sujets âgés (Briot, 2006; Lechevallier et al., 2003) sans nécessité d'escalade dans les doses.

Ainsi plusieurs équipes percevant les particularités de cette dépendance dans cette population, se sont interrogés sur les définitions des dépendances aux benzodiazépines. Certains suggèrent de cibler l'usage prolongé de benzodiazépines plus que les symptômes

de dépendance (Whitcup et Miller, 1987; Morgan et al., 1988; Egan et al., 2000). Selon eux, l'usage prolongé et continu des benzodiazépines dans cette tranche d'âge est le critère essentiel de la dépendance. Mais ce critère est également discuté, certains estiment que la limite entre un usage approprié et un usage prolongé se situe au-delà de 135 jours (Egan, et al., 2000) et d'autres au-delà de 30 jours (Tamblyn et al., 1994). D'autres, comme Busto et al., ont essayé d'élaborer des critères spécifiques pour le diagnostic d'abus/dépendance aux benzodiazépines, quelle que soit la tranche d'âge (1986).

Ces critères ciblent la prise prolongée et la dose cumulée, et surtout il est intéressant de noter que ces critères accordent une importance particulière aux essais infructueux d'arrêt et aux prises de doses supérieures :

- Usage prolongé de BZD continue durant 90 jours et quantité cumulée au cours de la vie entière supérieure à l'équivalent de 2700 mg de diazépam.

- Au moins un des trois des critères suivants : a) effets secondaires attribuables à l'usage du médicament ; b) incapacité à interrompre la consommation en raison de symptômes de sevrage ; c) augmentation des doses au delà des posologies quotidiennes recommandées.

Enfin l'HAS a émis des recommandations professionnelles pour les « modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés » a éludé la question de la dépendance et préconise une attitude préventive avec un arrêt des prescriptions à 30 jours et une évaluation de l'attachement des patients aux BZD par l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines. (HAS, 2007) cf figure 10 . Mais cette échelle n'est pas une échelle diagnostique de la dépendance, elle a une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 % avec les critères de la CIM 10 comme référence.

ARRÊT DES BENZODIAZÉPINES ET APPARENTÉS CHEZ LE PATIENT DE PLUS DE 65 ANS DÉMARCHE DU MÉDECIN TRAITANT EN AMBULATOIRE

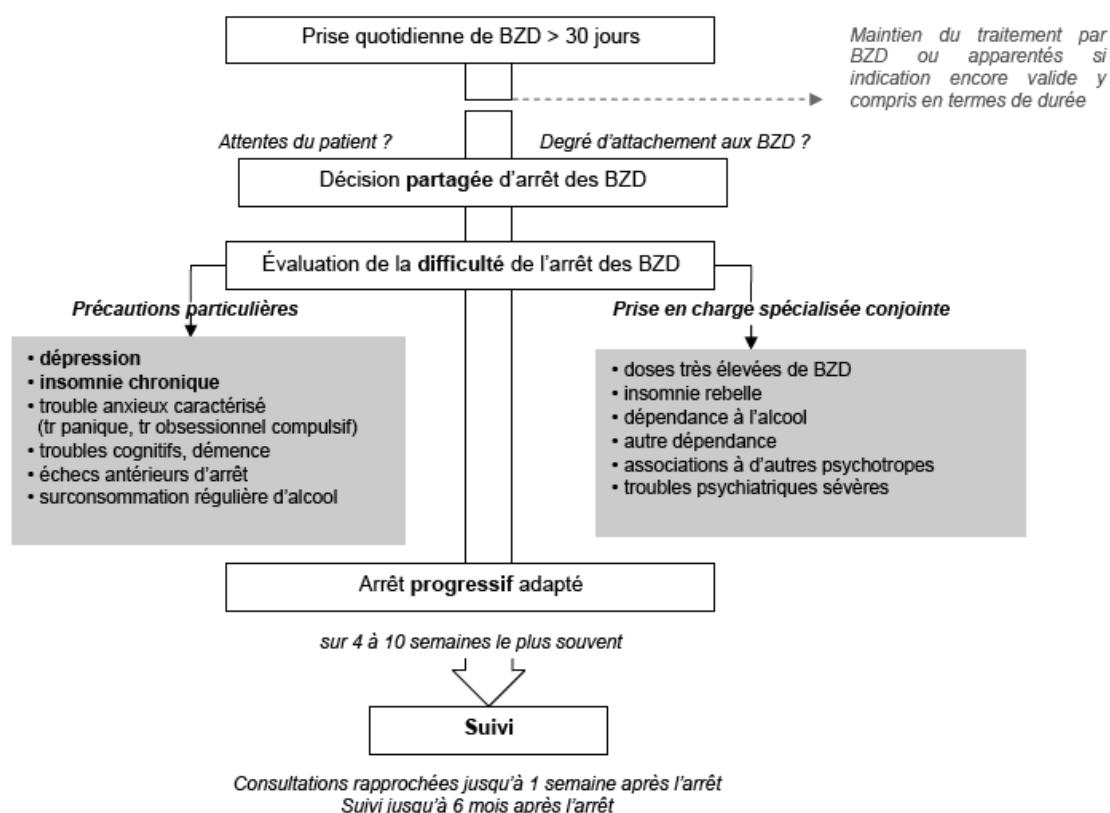


Figure 10. Modalités d'arrêt des BZD et apparentés chez les sujets de plus de 65 ans, extrait des recommandations de la HAS, 2007

Les opiacés

Les médicaments opiacés sont les plus fréquemment impliqués dans la dépendance médicamenteuse du sujet âgé après les benzodiazépines (Daveluy et Haramburu, 2003). On y distingue les opiacés naturels (morphine, codéine) et des opiacés de synthèse (dextropropoxyfène, tramadol, buprénorphine etc.). La plupart sont essentiellement indiqués dans le traitement de la douleur. Les sujets âgés ont fréquemment des pathologies douloureuses chroniques (arthrose par exemple). Les opiacés peuvent alors souvent être utilisés associés ou non à du paracétamol, d'autant plus qu'existent fréquemment des contre indications thérapeutiques aux anti-inflammatoires chez les sujets âgés (comorbidités médicales). L'abus de traitements opiacés est plus fréquent en cas d'antécédents de dépendance(s) à une ou plusieurs substances psychoactives (Daveluy et Haramburu, 2003; Fingerhood, 2000).

Autres médicaments

L'abus de médicaments psychostimulants est rare chez les sujets âgés (Daveluy et Haramburu, 2003; King et al., 1994). De nombreux sujets âgés seraient dépendants aux antimigraineux. La consommation excessive de ces médicaments ou d'antalgiques non spécifiques peut entraîner un syndrome de « céphalées médicamenteuses ». Il s'agit de céphalées violentes et quotidiennes caractérisées par une dépendance aux médicaments et soulagées au moins partiellement par la reprise du traitement ce qui génère un cercle vicieux. Les principaux médicaments en cause sont l'ergotamine et ses dérivés, les antalgiques opiacés ou non (aspirine, paracétamol, AINS) et la caféine (Daveluy et Haramburu, 2003). Les antidépresseurs sont peu détournés, les cas de mésusage restent rares comparativement à la large prévalence de leur prescription (Gianluca Quaglio et al., 2008). Les mésusages concernent le plus souvent des molécules au profil psychostimulant, les autres antidépresseurs tels que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine sont rarement mis en cause. Ainsi, des détournements importants d'amineptine, au profil stimulant, ont été constatés (jusqu'à 50 comprimés/jour, voire plus) avec des prises répétées compulsives. Mais l'arrêt de sa commercialisation en 1999 a quasi totalement éradiqué le phénomène (Daveluy et Haramburu, 2003). Des mésusages de tianeptine et un risque de dépendance ont été également rapportés, mais il s'agissait majoritairement de jeunes sujets de 20-40 ans souvent polyconsommateurs (Guillem et Lépine, 2003; Kisa et al., 2007). Il semble que la majorité des cas de mésusage, abus ou dépendance à des antidépresseurs surviennent chez des hommes., ayant des antécédents psychiatriques et des antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à des drogues (Gianluca Quaglio et al., 2008 ; Haddad, 1999).

e) Consommation de substances illicites et polyconsommations

L'hypothèse d'une diminution du recours aux substances illicites avec l'âge est vraisemblable et explique des consommations de substances en particulier illicites très sporadiques. Les explications sont multiples : la disponibilité via les réseaux sociaux est moindre, de plus les niveaux de recherche de sensations et de prise de risques diminuent avec l'âge. Les effets psychoactifs recherchés via les consommations de SPA chez les sujets âgés ne sont pas comparables à ceux des sujets plus jeunes. Chez les plus jeunes adultes, on note la recherche d'effet festif, ou d'effet stimulant, alors que chez les sujets âgés on retrouve la recherche d'effets anxiolytiques ou de lutte contre des éléments dépressifs par exemple. Il existe très peu de données dans la littérature. Un rapport récent « National Survey on drug Use and Health » (Décembre 2009) fait une estimation des

consommations de SPA illicites chez les sujets âgés (Anonyme, 2009). Le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée. La prévalence des consommations de cannabis (dans l'année passée) est de 4.1% chez les sujets de 55 à 59 ans, 2.4% de 60 à 64 ans et de 0.4 % au delà de 65 ans. Seuls 0.7 % des sujets de plus de 50 ans rapportaient un usage de SPA illicites autres que le cannabis : 0.5 % rapportaient un usage de cocaïne, 0.1% d'héroïne et 0.1% d'hallucinogènes (Anonyme, 2009). La prévalence de consommation de SPA illicites est plus importante chez les sujets de la génération baby boom que chez ceux nés avant 1946. Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet générationnel et que l'usage de SPA illicites risque d'augmenter progressivement chez les sujets âgés (Anonyme, 2009). Mais il s'agit majoritairement d'hypothèses qui seraient à confirmer par des études épidémiologiques chez les sujets âgés.

Par ailleurs la polyconsommation chez le sujet âgé reste un sujet peu connu et sans doute sous-estimé.

C. LES SUBSTANCES ILLICITES LES PLUS CONSOMMEES

1. Epidémiologie des consommations de substances illicites

Une estimation du nombre d'usagers problématiques de drogue (ou PDU selon le terme de l'OEDT, regroupant les injecteurs, ainsi que les usagers réguliers d'opiacés, de cocaïne et d'amphétamines) dans six villes de France a été réalisée en 2006. Cette étude, intitulée NEMO (Nouvelle Etude Multicentrique Opiacés), avait un double objectif : l'estimation locale en soi du nombre d'usagers et de servir de base pour une extrapolation au niveau national (métropolitain). Trois méthodes ont été appliquées : la première s'est appuyée sur les données de traitement ; la deuxième sur les données d'interpellation ; la troisième sur des indicateurs indirects.

Méthode basée sur	Nombre d'usagers
Les données traitements	271683
Les données interpellations	190270
Les données indirectes	263708

Tableau XIII. Estimation du nombre d'usagers problématiques de drogues (définition OEDT) en France, 2006 (OFDT, 2008)

Les données « interpellations » sont connues pour leur grande variabilité, l'estimation qui en découle est alors à interpréter comme une limite inférieure. Si l'on retient les deux autres estimations, aux seuils relativement proches, le nombre d'usagers de drogues est sensiblement plus élevé que les données antérieures disponibles (150000 à 180000 usagers IV estimés en 1999, soit un taux de 4.3 pour mille habitants de 15-64 ans). Costes et al. Confirme cette estimation autour de 210 000/250 000 usagers problématiques de drogues en France, avec l'application de plusieurs modèles d'évaluation (Costes et al. 2009).

2. Les opiacés

a) Historique

Les opiacés sont des dérivés au sens large de l'opium. L'opium est obtenu à partir du latex du pavot somnifère. Il existe des vestiges datant du néolithique témoignant de la culture d'opium près des villages 3000 ans avant JC (Richard, 2009). Il a été objet de commerce pendant des siècles pour ses propriétés sédatives. Mais dès la Grèce Antique le risque d'abus était souligné par les médecins. L'opium fumé ou ingéré sous forme notamment de sirop de laudanum avait beaucoup de succès au 19^{ème} siècle. Les vertus thérapeutiques étaient largement mises en avant par les médecins et les pharmaciens. La première description de l'expérience d'opiomanie dans la littérature est celle de Thomas de Quincey dans *Confessions d'un anglais mangeur d'opium* (1821), où il parle de « baume adoucissant »... qui « tient les clés du paradis ». Au 20^{ème} siècle, la consommation d'opium fumé s'est beaucoup développé. Les effets appréciés, au delà des effets analgésiques et anesthésiant étaient les effets de mise à distance de l'environnement et de détachement des contingences extérieures (Morel, 2010).

L'alcaloïde le plus présent dans l'opium est la morphine. Elle a été découverte au début du 19^{ème} siècle. Elle a été largement rapidement utilisée pour ses propriétés analgésiques et dès 1850, date de l'invention de la seringue hypodermique, elle a été utilisée par voie veineuse en particulier sur les champs de bataille de la guerre de sécession aux Etats Unis. Mais très vite sont décrits les premiers cas de « morphinomanies » (1871), alors qu'elle est déjà en vente libre. Elle a été largement utilisée jusqu'aux premières conventions internationales sur les stupéfiants dont la convention internationale de l'opium qui réglemente spécifiquement la morphine et sur laquelle se sont moulées la plupart des lois anti-drogue mondiale jusqu'à nos jours (début 20^{ème} siècle). L'héroïne a été synthétisée à la fin du 19^{ème} siècle. Elle a du fait de sa double estérification (diacétylmorphine) une rapidité et une puissance d'action supérieure à la morphine. Sa consommation s'est

largement développée dans les années 1970, avec des modes de consommation par voie intraveineuse. On distingue par ailleurs de nombreux autres opiacés synthétiques.

b) Pharmacologie

Le tableau XIV ci dessous présente la pharmacologie des opiacés, avec les rôles des différents récepteurs opiacés dans les différentes actions analgésiques, euphorisantes et effets respiratoires notamment.

	μ	δ	κ
Analgésie			
Périphérique	++	0	++
Spinale	++	++	++
Centrale	+++	0	0
Autres effets pharmacologiques			
Respiratoires	+++	++	0
Myosis	++	0	+
Constipation	++	++	+
Euphorie	+++	0	0
Sédation	++	0	++
Dépendance physique	+++	0	+
Comportement de récompense	++	+++	0

Tableau XIV. Pharmacologie des opiacés, action sur les récepteurs mu, delta et kappa

L'héroïne (diacétylmorphine) agit comme un agoniste au niveau d'un groupe complexe de récepteurs (les sous-types de récepteurs μ , κ et δ), qui sont normalement activés par des peptides endogènes appelés endorphines. Outre une analgésie, la diamorphine induit une somnolence, une euphorie et une sensation de détachement du réel. La diamorphine est 2 à 3 fois plus puissante que la morphine. La dose létale minimale est estimée à 200 mg, mais les personnes dépendantes peuvent tolérer jusqu'à dix fois cette dose. Après avoir été injectée, la diamorphine traverse la barrière hémato-encéphalique en 20 secondes, et près de 70 % de la dose atteint le cerveau. Il est difficile de détecter la diamorphine dans le sang en raison de son hydrolyse rapide en 6-monoacétylmorphine et de sa lente conversion en morphine, le principal métabolite actif. La demi-vie plasmatique de la diamorphine est d'environ 3 minutes. La morphine est essentiellement excrétée dans les urines sous la forme de conjugués glucuronides. La diamorphine est associée à un nombre nettement plus élevé d'overdoses accidentelles et d'intoxications mortelles que toute autre substance illicite (www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin/fr).

Le profil pharmacoclinique des opiacés associe une très forte intensité des effets psychiques de sédation et une exceptionnelle capacité à provoquer en un temps court une dépendance. La toxicité cellulaire des opiacés est très faible, mais le potentiel de modifications psychiques est très élevé. Elle apporte, du fait d'une forte concentration de récepteurs opioïdes au niveau du système limbique, un apaisement, une sédation antalgique et anxiolytique mais sans effets hallucinatoires, ni désinhibition (Morel, 2010).

c) Epidémiologie

Le recueil de données épidémiologiques concernant l'usage régulier d'héroïne est statistiquement difficile en population générale. Le nombre d'expérimentateurs (au moins une fois dans sa vie était estimé à 360 000 en France en 2005 (Cadet-Taïrou et al., 2007). Mais la prévalence de l'usage plus régulier ou problématique (voie IV) ne peut être qu'indirectement estimée. Les données d'interpellations, des centres de soins (CSAPA), et des CAARUD sont en particulier des sources essentielles. Un tiers des usagers problématiques de drogues seraient des consommateurs d'héroïne, il s'agit d'une estimation basse, à laquelle peuvent se surajouter les anciens dépendants aux opiacés abstinents ou sous traitement de substitution qui consomment d'autres substances illicites. La confrontation des résultats obtenus pour la France avec ceux d'autres pays européens ayant appliqué le protocole de l'OEDT indique que la France se situe dans la moyenne de l'Union Européenne avec, par rapport à nos voisins, une prévalence supérieure à celle de

l'Allemagne mais inférieure à celle de l'Italie, l'Espagne ou le Royaume-Uni (OEDT, emcdda.europa.eu/stats08). 120 000 patients sont traités pour une dépendance aux opiacés par un traitement de substitution (buprénorphine, N= 96000, Méthadone, N=24 000).

L'introduction de la substitution en France a eu un impact sur les consommations d'opiacés. La buprénorphine a permis d'éviter le retour à une large disponibilité de l'héroïne, mais paradoxalement permet aussi un accès aux opiacés pour des nouveaux consommateurs (primo usagers de BHD). Néanmoins, ce phénomène semble rester relativement circonscrit et stable (Afssaps.fr, Oppidum 2008).

d) Les profils de consommateurs

Cinq profils de consommateurs d'opiacés se distinguent plus particulièrement depuis 10 ans (Bello et al., 2001; Gandilhon et al., 2006; Toufik, 2010). Le premier est « hybride ». Il associe des consommations d'héroïne et de médicaments de substitution aux opiacés. La consommation d'héroïne est souvent centrale et le MSO, le plus souvent BHD, permet de gérer une situation de manque. Le second est le « primo-usager de subutex », identifié depuis 2001. La BHD est la porte d'entrée dans la dépendance. Il s'agit souvent d'une population de jeunes précaires, nomades et d'origine étrangère : Europe de l'Est ou Maghreb notamment (Bello et al., 2005). Le troisième profil est celui de l'ex-consommateur de BHD revenant à l'héroïne. Ce retour peut se justifier par une lassitude vis à vis de la buprénorphine, et de ses effets secondaires, mais également de bénéfices attendu non perçus et parfois de la représentation négative de la « dépendance » à la buprénorphine. Enfin, les deux derniers profils sont nouveaux. Le quatrième est celui de l'espace festif. Il s'agit majoritairement de jeunes ayant recours à l'héroïne pour réguler leurs prises de stimulants. Le cinquième est le nouveau consommateur d'héroïne de l'espace urbain. Il s'agit d'un profil très hétéroclite : des migrants venant d'Europe centrale, des jeunes en grande précarité, mais également des personnes insérés socialement, soit qui ont initié leurs consommations dans un cadre festif ou pour les effets propres de l'héroïne.

e) Représentation de l'héroïne

En population générale, la perception de la dangerosité de l'héroïne reste stable: 82% des personnes interrogées estiment que l'héroïne est dangereuse dès la première expérimentation. Mais le regard porté sur les dépendants à l'héroïne évolue beaucoup. Alors que depuis 10 ans, leur prise en charge se médicalise, les dépendants aux opiacés ne sont considérés « malades » que dans 24% des cas, alors qu'ils l'étaient dans 51% en 1999. De plus, ils sont considérés dangereux pour leur entourage dans 84% des cas (54% en 1999) (Costes et al., 2010).

f) La qualité de vie

Plusieurs études ont été menées pour évaluer la qualité de vie chez les usagers d'héroïne.

La qualité de vie des jeunes consommateurs d'héroïne a été peu étudiée. Une étude récente a retrouvé une mauvaise qualité de vie chez les sujets consommateurs d'héroïne avant tout entrée en traitement. Elle était corrélée à la sévérité de la dépendance (évaluée par le SDS).

La qualité de vie des femmes était moins bonne que celle des hommes.

Chez les sujets dépendants à l'héroïne au moment de leur entrée en traitement, la qualité de vie est mauvaise, mais de manière comparable à d'autres pathologies chroniques (Ryan et White, 1996; Millson et Chalacombe, 2004). Les variables associées à une perception de mauvaise qualité de vie sont surtout les polyconsommations, mais également les statuts scolaires et professionnels et l'existence de pathologies chroniques dont le VIH (Millson et Chalacombe, 2004; Millson et Chalacombe, 2006).

La mauvaise qualité de vie serait un facteur de risque d'overdose chez les sujets dépendants aux opiacés (Domingo-salvany et al., 2010). Les décès par overdoses ont diminué avec l'instauration de la politique de réductions de risques et les traitements de substitution. Mais nous observons actuellement une nouvelle augmentation des overdoses.

Le nombre de décès par surdose de produits stupéfiants est en rapide augmentation depuis 2003. Après le pic atteint au milieu des années 1990, le nombre de décès par surdoses avait rapidement reflué sous l'effet du développement des traitements de substitution aux opiacés et d'une désaffection pour l'héroïne. Le changement de la nomenclature utilisée pour indiquer les causes de décès sur les certificats de décès intervenu en 2000 rend difficile la lecture des évolutions au tout début de la nouvelle décennie. Mais plusieurs années après l'introduction de la dixième classification internationale des maladies (CIM 10), la tendance à

la hausse sur les cinq dernières années (2003 – 2008) ne peut-être attribuée à un artéfact statistique (www.OFDT.fr).

Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer cette augmentation récente du nombre de décès par surdoses de drogues illicites. Plusieurs indices vont tout d'abord dans le sens d'un retour de la consommation d'héroïne : hausse des interpellations pour usage d'héroïne, plus forte disponibilité de l'héroïne, circulation plus fréquente d'échantillons d'héroïne de pureté supérieure à 30 %, dans un marché dominé depuis plusieurs années par une héroïne de mauvaise qualité. Les données issues des certificats de décès renseignent assez mal les produits en cause. Les données d'une autre source (DRAMES) moins exhaustive mais exclusivement basée sur des résultats d'analyse toxicologique font apparaître sur les années 2006 à 2008 un accroissement du pourcentage de décès par surdose dans lesquels l'héroïne est impliquée. Cette source montre également une augmentation des décès liés à la consommation de méthadone. L'apparition de jeunes usagers moins sensibilisés aux pratiques de réduction des risques a également été avancée comme explication de la hausse des décès par surdoses. Mais on trouve aussi parmi ces décès par surdoses une part non négligeable de personnes relativement âgées (plus de 64 ans), ce qui ne correspond pas au profil habituel des usagers de drogues. Si on constate bien une tendance au vieillissement des usagers d'opiacés vus dans les centres de soins, la proportion d'entre eux ayant dépassé cinquante ans reste encore relativement faible. L'hypothèse de décès accidentels ou de formes de suicides liés à l'utilisation de traitements antidouleurs mériterait d'être explorée. Ce type de décès ne remet pas en cause la tendance à l'augmentation mais pourrait contribuer à l'amplifier. (OFDT, 2010).

3. La cocaïne

a) Historique

La coca est extraite des feuilles d'erythroxylon Coca. La feuille de coca est utilisée de manière empirique par les Indiens des Andes qui la mâchent pour lutter contre les effets de l'alpinisme et contre la fatigue. Les premiers dérivés de synthèse sont fabriqués au début du 20^{ème} siècle. La cocaïne est alors utilisée comme anesthésique local. Elle a été beaucoup utilisée au cours du 19^{ème} dans de nombreux produits alimentaires, dont le célèbre vin mariani, vin où étaient infusées des feuilles de coca. Les vertus de la cocaïne étaient clamées par Sigmund Freud dans de nombreux articles, et qui en parlait entre autre comme d'un remède

contre la morphinomanie et l'alcoolisme. Parallèlement les cas de « cocaïnisme » sont apparus dès 1885. En 1914, les états américains ont réglementé l'usage et la distribution de cocaïne par l'adoption du "harrison Act", ce afin de réduire la criminalité pour en interdire peu à peu l'usage non-médical. Au milieu du 20ème siècle, elle n'est plus considérée comme un problème de santé publique.

Dès le début des années 1960, la consommation redevient préoccupante pour exploser à la fin années 1970 faisant la fortune des cartels.

Plusieurs conventions se tiennent sous l'égide de l'ONU afin de la combattre. Ces conventions prohibent la production, le commerce, la détention et l'usage des drogues (excepté à des fins médicales) et ont directement influencé les législations des pays signataires. La convention unique sur les stupéfiants porte principalement sur la coca, l'opium, le cannabis et leurs dérivés. La cocaïne sera progressivement interdite dans la plupart des pays à mesure qu'ils adaptent leur législation propre et classée comme stupéfiant (Richard, 2009).

b) Pharmacologie

La cocaïne (chlorydrate de cocaïne) se présente sous la forme d'une poudre blanche. Elle peut être consommée par voie nasale, intraveineuse ou inhalée. Le crack est de la cocaïne basée. Il se présente sous forme de galet, il est obtenu à partir du mélange de cocaïne et de bicarbonate de soude ou d'ammoniaque.

La cocaïne induit un effet psychomoteur stimulant similaire à celui produit par l'amphétamine et les composés apparentés. Elle augmente les concentrations de transmetteurs à la fois dans les synapses noradrénergiques et dopaminergiques par un mécanisme d'inhibition de la recapture, et agit également en tant qu'agent anesthésique. Elle induit de l'euphorie, une tachycardie, une hypertension ainsi qu'une suppression de l'appétit. La cocaïne possède un effet de renforcement positif important, induisant une rapide dépendance psychologique, effet encore plus marqué chez les personnes qui fument la cocaïne base. L'administration d'une dose de 25 mg induit des pics sanguins compris entre 400 et 700 µg/L, selon la voie d'administration. Les métabolites principaux sont la benzoylecgonine, l'ecgonine et l'ester méthylique de l'ecgonine, qui sont toutes des substances inactives. Consommée avec de l'alcool, la cocaïne produit aussi le métabolite cocaéthylène. Une certaine quantité de cocaïne se retrouve dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de 0,7 à 1,5 heure et est dose-dépendante. La dose létale minimale est estimée à 1,2 g, mais des personnes sensibles sont décédées de doses ne dépassant pas 30mg

appliquées aux membranes muqueuses. En revanche, les personnes dépendantes peuvent tolérer jusqu'à 5g par jour (www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine/fr).

c) Epidémiologie

Au cours des dix dernières années, le dispositif d'observation TREND a été mis en place. Trend est l'acronyme de Tendances récentes et nouvelles drogues. Il s'agit d'un dispositif piloté par l'OFDT, composé d'un réseau d'observateurs constitué d'associations d'usagers, d'associations de réduction de risques ou de structures de « première ligne » comme les « boutiques » ou les programmes d'échange de seringues. Au travers de ce dispositif, a été constaté un accroissement continu de la disponibilité et de l'accessibilité du chlorhydrate de cocaïne avec notamment l'apparition d'un marché de rue. La « banalisation » du trafic avec l'apparition, en marge des réseaux traditionnels du grand banditisme, d'une multitude de micro réseaux ayant à leur tête des usagers revendeurs ou de simples « usagers associés » et bénéficiant de la facilité d'accès des produits en gros ou en demi gros dans les pays frontaliers (notamment Pays Bas, Belgique, Espagne) a contribué à la présence diffuse de la cocaïne dans des milieux sociaux variés (Gandilhon, 2007). Les usagers socialement insérés témoignent du fait que la proximité d'un usager revendeur qui peut proposer le produit à un coût moindre, voire gratuitement, lève un facteur important de maîtrise des quantités consommées (Reynaud-Maurupt, 2009).

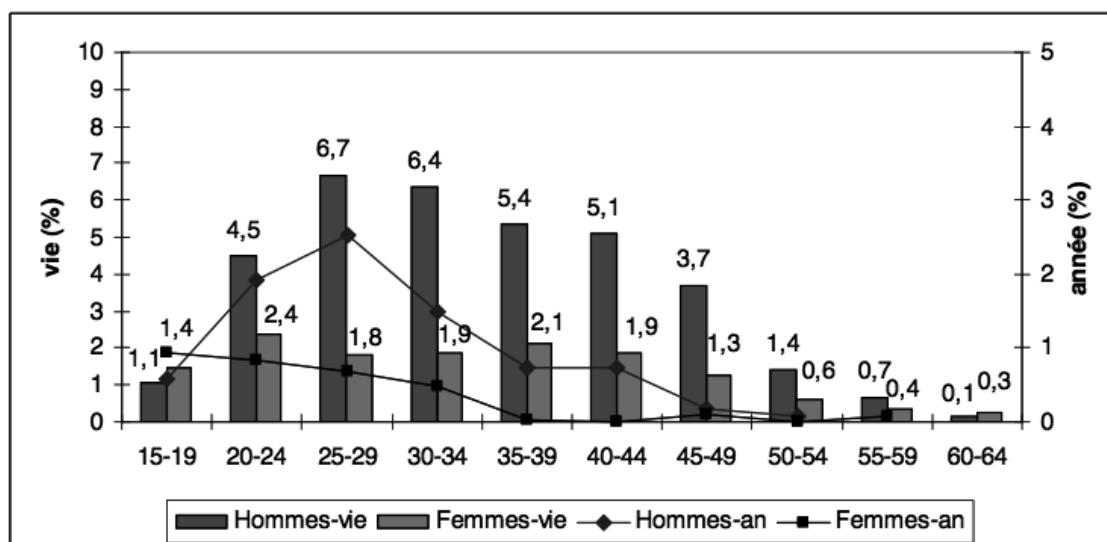
Le nombre de personnes de 12 à 75 ans ayant expérimenté la cocaïne en France en 2005 (au moins un usage au cours de la vie) est estimé à plus d'un million, soit trois fois supérieur à celui de l'héroïne. Et le nombre de personnes ayant consommé de la cocaïne au moins une fois au cours de l'année écoulée est estimé à 250 000. Ces données placent la cocaïne en deuxième position, mais loin derrière le cannabis parmi les drogues illicites les plus consommées en France (Toufik, 2010) .

On note une augmentation des expérimentations de cocaïne et de l'usage dans l'année depuis 5 ans : la part des 15-64 ans ayant expérimenté la cocaïne a plus que doublé en 10 ans (1,1 % en 1995, 1,6 % en 2000 et 2,6 % en 2005) (Beck et al., 2007) et l'usage dans l'année a triplé entre 2000 et 2005 chez les 15-64 ans (0,2 % en 2000, 0,6 % en 2005) (Beck et al., 2006).

Les hommes l'expérimentent davantage que les femmes (3,8 % vs 1,5 %, $p < 0,001$) et en consomment trois fois plus fréquemment. Ils sont également trois fois plus nombreux à en consommer dans l'année (0,9 % vs 0,3 %, $p < 0,001$) (Figure 11). L'âge moyen d'initiation qui se situe à 22,6 ans chez les 15-64 ans, ne varie pas avec le sexe. L'usage de cocaïne est le

plus souvent rencontré chez les jeunes adultes et chez les jeunes. Témoinnant d'une évolution entre les différentes générations, la part des personnes ayant essayé la cocaïne est maximale dans la tranche d'âge des 25-34 ans (4,1 %, contre 1,3 % pour les 45-64 ans) (Figure 11). Le niveau d'expérimentation régresse ensuite avec l'âge. La consommation au cours de l'année est, quant à elle, maximale entre 25 et 29 ans et diminue ensuite avec l'âge pour devenir pratiquement nulle à partir de 45 ans (Figure 11). Contrairement à une idée répandue, il s'avère que les niveaux d'expérimentation et d'usage sont nettement plus élevés parmi les chômeurs (et les inactifs après ajustement) que parmi les actifs occupés (Beck et al., 2007).

Figure 11. Consommations de cocaïne selon l'âge et le sexe. Extrait de www.OFDT.fr



d) Les profils de consommateurs

Nous notons une apparition de nouveaux profils de consommateurs, au delà des usagers bien insérés socialement et des dépendants aux opiacés associant héroïne et cocaïne. Les milieux festifs sont l'occasion pour de jeunes consommateurs d'expérimenter la cocaïne. Dans les milieux festifs, en 1999, les consommations rapportées étaient des consommations de cocaïne, parmi d'autres stimulants (ecstasy, trip, speed), avec une expérimentation de cocaïne au moins une fois dans leur vie chez 72%. Il s'agit surtout d'hommes, de 26 ans en moyenne, bien insérés (IREP, 1999). Mais depuis 2000, on observe des consommations de plus en plus fréquentes de cocaïne au sein de l'espace festif (milieu électro; alternatif et clubbing gay). Une étude de 2007 menée en milieu festif, montrait que 35% des personnes

interrogées avaient consommé de la cocaïne et 7% de la cocaïne base dans le mois précédent. Selon les lieux concernés, la prévalence de polyconsommations dans la semaine passée de cocaïne variait de 8 à 16% (Reynaud-maurupt et al., 2007).

Une augmentation des consommations de cocaïne chez les personnes recevant un traitement de substitution (méthadone ou BHD) est également notée depuis plusieurs années. Une des hypothèses concernant cette association est que les patients pourraient utiliser le traitement de substitution aux opiacés pour réguler les effets stimulants des prises de cocaïne (Bello et Toufik, 2002). Certains publics précaires, fréquentant les CAARUD et mésusant la BHD, tendraient à consommer de la cocaïne par voie intraveineuse. Selon l'étude PRELUD de 2006, la cocaïne était le premier produit injecté dans la vie pour 13% des usagers fréquentant les CAARUD.

Les données disponibles dans la littérature suggèrent que 80% des nouveaux consommateurs de cocaïne n'ont pas ou peu de symptômes de dépendance. 16% présentent quelques symptômes de dépendance et 4 % présentent plusieurs symptômes de dépendance dans les 2 ans qui suivent la première consommation.

Le taux de dépendance à la cocaïne varie entre 4 % et 15 % en fonction des études. Ce taux varie notamment en fonction de l'âge des consommateurs (HAS, 2010).

e) Représentation

L'image de la cocaïne reste globalement très positive. On remarque d'ailleurs que la couverture médiatique est importante et que sa « démocratisation » n'est pas réellement critiquée. Elle est perçue comme une drogue festive, peu dangereuse. Elle semble en phase avec une période où la performance est très valorisée. La cocaïne est associée de manière classique comme la drogue de la performance dans l'imaginaire des usagers et non-usagers, mais l'usage de cocaïne semblerait plutôt dans un objectif de maintien d'une image de performance, pour beaucoup l'usage vise à améliorer son image et à tenir éveillé plus que d'augmenter ses capacités intellectuelles (Fontaine, 2002). Les consommations à visée « dopantes » sur le lieu travail semblent finalement rares. Elles ne concerneraient que deux catégories de personnes: celles pour qui le milieu professionnel n'est pas clairement distinct du milieu festif tels que les professionnels du spectacle et d'autre part celles qui peuvent connaître des conditions de travail particulières avec des fluctuations d'intensité tels que les personnes travaillant en restauration dans les zones touristiques (Reynaud-maurupt et Hoareau, 2010)

Dans le cadre de consommations festives, le « prestige social » attaché à la cocaïne en fait un objet de fascination. Une étude récente interrogeant la perception de la dangerosité des drogues en population générale, soulignait que 88% des personnes interrogées considéraient la consommation de cocaïne potentiellement dangereuse dès la première utilisation (versus 82% en 2002). La notion de dangerosité est multifactorielle, la perception de la dangerosité est peut être celle liée aux risques de la consommation (effets négatifs) plus qu'aux risques de dépendances (Costes et al., 2010).

Les représentations du crack, quant à elles, sont aux antipodes de celles prévalant pour la cocaïne sous forme chlorhydrate. Celles-ci sont sans nuances, négatives quel que soit le site, le contexte ou la période. Dès son apparition sur la scène française, le crack a été présenté, dans la continuité des représentations véhiculées par les médias américains, comme une substance dévastatrice, violente, criminogène, qui « accroche » dès la première prise. Dans les départements d'outre mer, la stigmatisation du crack atteint son comble. Ce produit est perçu comme la « pierre du diable », le « produit des ténèbres » et le dealer est présenté comme un « émissaire du diable » tandis que ceux qui le consomment sont considérés comme des « possédés » (Bello et al., 2005; HAS, 2010).

f) Qualité de vie

La morbidimortalité liée à la cocaïne est élevée. Les décès en lien avec la cocaïne sont évalués selon le système DRAMES. En 2007, la cocaïne était présente dans 27% des décès (n=200); elle était « isolée » dans 9% des cas (sans compter alcool ou psychotropes non opiacés).

Le motif de consultation aux urgences le plus fréquent chez les usagers de cocaïne est le problème cardiovasculaire. Les complications cardiovasculaires liées à l'usage de cocaïne comprennent l'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique, la myocardite, la cardiopathie hypertrophique et dilatée, la dissection aortique, les thromboses artérielles et veineuses, l'accident vasculaire cérébral et les hémorragies intracérébrales (HAS, 2010). Il existe également des risques de complications neurologiques (AVC, céphalées, convulsions). Les consommations de cocaïne sont associés de plus à des comportements à risque, notamment sexuels et dans les pratiques de consommation. Les risques de transmission d'infection sexuellement transmissibles sont élevés chez les consommateurs de cocaïne, plus spécifiquement sous forme de crack (HAS, 2010). Les complications ORL sont également fréquentes, mais directement liées au mode de consommation par voie nasale.

Il existe peu d'études évaluant la qualité de vie des consommateurs de cocaïne. Une étude menée parmi un échantillon de population consommatrice de cocaïne (non en soins)

retrouve une qualité de vie plutôt bonne (n=687, de 18 à 30 ans), contrairement à l'héroïne, comme nous l'avons déjà évoqué. Dans cette étude, la dégradation de la qualité de vie était liée aux caractéristiques des consommations: degré de sévérité de la dépendance (SDS), modes de consommation de la cocaïne (IV ou crack) et ancienneté de la consommation de la cocaïne (Lozano et al., 2008). Pour les sujets en traitement, les programmes thérapeutiques adaptés à la dépendance à la cocaïne, tels que la gestion des contingences, permettent une amélioration rapide et durable de la qualité de vie comparativement à des traitements standards (Petry et al., 2007).

4. Le cannabis

a) Historique

Le cannabis est le nom latin du chanvre. Il est mentionné pour la première fois autour de 2700 av. JC. Dans « Le Traité des Plantes Médicinales » de l'Empereur chinois Shen Nung. Cette plante est connue de longue date sur plusieurs continents : Asie, Afrique du Nord, et en Europe. Sa culture a été encouragée au 17^{ème} siècle, et son usage était intégré à des usages culturels, médicaux ou religieux. Il a été interdit au cours du 20^{ème} siècle, en particulier par la convention sur les stupéfiants de 1961.

En France, il a été retiré de la pharmacopée en 1953. Dans certains pays, l'usage thérapeutique se développe, en particulier dans le cadre de traitements de douleurs, de nausées ou vomissements ou comme orexigène. Mais en France, la prescription de cannabis médical ne peut se faire depuis 1999, qu'avec une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) demandée à l'AFSSAPS; en 10 ans très peu d'ATU ont été délivrées.

L'herbe de cannabis importée en Europe peut provenir d'Afrique occidentale, des Caraïbes ou de l'Asie du Sud-est, tandis que la résine de cannabis est essentiellement issue d'Afrique du Nord ou d'Afghanistan. L'huile de cannabis est souvent produite à l'échelon local à partir de cannabis ou de résine de cannabis, selon un procédé basé sur l'extraction grâce à un solvant. Les cultures intensives intérieures se sont généralisées en Europe et dans d'autres régions du monde. Ces cultures font appel à des variétés de graines améliorées et à des procédures telles que le chauffage et l'éclairage artificiels, la culture hydroponique dans des solutions nutritives et la propagation de boutures de plantes femelles. Il en résulte une production élevée de matériel floral (quelquefois désigné sous le nom de «skunk») (Richard, 2009; Morel, 2010).

b) Pharmacologie

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) est la substance principale active contenue dans le cannabis et tous ses dérivés. Le cannabis se présente sous différentes formes avec des concentrations variables en principe actif. L'herbe est constituée de feuilles et de tiges séchées, elle est roulée dans du papier à cigarette et fumée. La teneur en THC est de 0.1% à 30% selon la provenance et la préparation. La résine ou « haschich » ou « shit », se présente sous forme de résine gluante présentée sous forme condensée « savonnettes ». La concentration en THC est supérieure à celle de l'herbe, de 10 à 30% théoriquement. Mais il est rarement vendu à l'état pur et est coupé avec d'autres substances. L'huile est la forme la plus concentrée en THC. Elle peut contenir plus de 40% de THC.

La pharmacologie du cannabis est compliquée par la présence d'un large éventail de cannabinoïdes. À faibles doses, le cannabis induit de l'euphorie, une baisse de l'anxiété, une sédation et une somnolence. À certains égards, les effets sont similaires à ceux induits par l'alcool. Le ligand endogène identifié pour le récepteur cannabinoïde est l'anandamide, qui possède des propriétés pharmacologiques similaires à celles du THC.

Lorsque le cannabis est fumé, 15 à 50% du delta-9-tétrahydrocannabinol est résorbé et passe dans le flux sanguin. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 7 à 10 minutes après l'inhalation. Le delta-9-tétrahydrocannabinol est extrêmement lipophile et largement distribué à travers l'organisme. La présence de THC peut être détectée dans le plasma dans les secondes qui suivent l'inhalation; sa demi-vie est de 2 heures. Il n'a pas été démontré de corrélation étroite entre les concentrations plasmatiques de THC et les effets psychocomportementaux observés (Morel, 2010).

De nombreux métabolites actifs et inactifs sont formés. Certains d'entre eux peuvent être détectés dans les urines 7 à 14 jours après la dernière prise de cannabis chez les consommateurs occasionnels et de 7 à 21 jours chez les consommateurs réguliers (Reynaud et Benyamina, 2009; emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr).

c) Epidémiologie

Le cannabis est le produit illicite le plus consommé en France. En 2005, 27% des Français âgés de 18 à 75 ans l'ont expérimenté au moins une fois dans leur vie et 7% en ont consommé au moins une fois dans l'année. Parmi ces derniers, un peu plus d'un tiers en consomment au moins dix fois par mois. On estime à 1,2 millions le nombre de consommateurs réguliers et à 550 000 le nombre de consommateurs quotidiens (Beck et al., 2008). Le niveau d'expérimentation chez les adultes (18-44 ans) a augmenté en 10 ans : il

est passé de 18% en 1992 à 40% en 2005. Cette augmentation est en partie liée à la banalisation des consommations de cannabis chez les jeunes (Beck et al., 2007). Chez les jeunes (17 ans), les niveaux de consommation sont élevés, 42,2% disent en avoir expérimenté au moins une fois dans leur vie et plus du tiers disent en consommer régulièrement (au moins dix fois par mois) (Legleye et al., 2007).

Dans les structures de soins, le cannabis est mentionné comme le produit posant le plus de problèmes chez 32% des patients accueillis dans un centre de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST). La part de ce public est en nette augmentation ces 5 dernières années (Palle et al., 2007; Palle et Vaissade, 2007).

d) Profils des consommateurs

La trajectoire des jeunes français consommateurs de cannabis commencent en moyenne à 13 ans. Le passage à une consommation régulière se fait en moyenne à 15 ans. L'initiation se fait souvent dans un contexte de sociabilité diurne (sortie du collège, lycée, au café ou au domicile...). Les principales motivations initiales sont le désir d'insertion dans un groupe de pairs et le désir de conformité vis à vis d'un comportement considéré comme la norme. (Reynaud-Maurupt, 2008).

Les « carrières », c'est à dire les histoires de consommations de cannabis des sujets, fluctuent d'un individu à l'autre. Elles varient en fonction des stratégies de contrôle de l'intensité de la consommation,. Certains peuvent se fixer des limites de consommation dans le temps par exemple (pas le matin), ou des limites sociales (contexte de consommation limité) ou professionnelles (pas la semaine) ou économique (budget limité). Mais d'autres ne s'en fixent aucune et les consommations peuvent être intenses. L'adolescence est une période où les consommations peuvent être importantes en quantité. Mais on peut observer ensuite des réductions progressives des quantités avec tout de même un attachement très fort à la substance et l'incapacité d'en envisager l'arrêt (Reynaud-Maurupt, 2008).

Les polyconsommations sont la règle chez les sujets consommateurs réguliers de cannabis. Huit sujets sur dix consomment du tabac en dehors des prises de cannabis. L'alcool est souvent consommé de manière concomitante pour en potentialiser les effets (Bello et al., 2005). Les prévalences d'expérimentation des autres substances illicites sont cinq à huit fois supérieures chez les consommateurs réguliers de cannabis, en comparaison à la population non consommatrice de cannabis du même âge. La consommation actuelle (au moins une fois dans l'année) et récente est aussi plus fréquente qu'en population générale, notamment pour les psychoatimulants: cocaïne, ecstasy, amphétamines.

Les sujets en demande de soins pour le cannabis forment une population masculine (85%), ils sont jeunes (moyenne d'âge = 23 ans) et 80% d'entre eux sont pris en charge pour la première fois. La majorité consomme quotidiennement, dont un tiers plus de 7 joints par jour. La moitié est adressée dans les centres de soins via l'institution judiciaire (Palle et Vaissade, 2007).

e) Représentation

Les « vertus » attribuées au cannabis sont très nombreuses et se retrouvent dans les motivations à consommer du cannabis. Les premières motivations sont récréatives, avec la notion de convivialité, et d'évasion et de recherche d'effet euphorisant. La seconde motivation est celle de renforcer sa motivation personnelle, se motiver à faire des choses et développer son imagination.

Enfin, la troisième motivation est d'ordre autothérapeutique. Le cannabis est alors un outil pour prendre de la distance avec des émotions douloureuses ou peut également très souvent servir de somnifère.

Ces différentes fonctions peuvent sembler paradoxales, mais il s'avère que le contexte dans lequel le cannabis est consommé joue un rôle important dans la détermination des effets ressentis. L'usage de cannabis peut donc s'inscrire, pour des motivations diverses, du matin au soir dans le quotidien des usagers.

La perception de la dangerosité du cannabis est relativement élevée en population générale. En 2008, 62% des sujets interrogés rapportent que l'utilisation de cannabis est dangereuse dès la première utilisation, ce chiffre est en hausse par rapport à 2002 (51%). Le pourcentage de sujets pensant que le cannabis n'est dangereux qu'en cas de consommation quotidienne est en baisse (25% en 2008, versus 33% en 2002). 80% sont opposés à la mise en vente libre du cannabis, avec la représentation dans 72% des cas que fumer du cannabis mène à consommer des produits plus dangereux (Costes et al., 2010). Mais chez les consommateurs, les représentations sont différentes. Pour la majorité des consommateurs de cannabis, contrairement à celles de cocaïne et d'héroïne, les consommations de tabac, d'alcool ou de cannabis ne sont dangereuses qu'à partir du moment où existe un usage quotidien ou pluriquotidien. Seules 7% des personnes interrogées fumant du cannabis estiment que ce produit peut être dangereux dès la première expérimentation. Près d'un quart d'entre elles considèrent même que la consommation de cannabis n'est jamais dangereuse (Bello et al., 2005). La perception des dangers liés aux propriétés psychoactives du cannabis est nulle chez les usagers, néanmoins ils perçoivent mieux les risques de

complications médicales, en particulier les conséquences négatives bronchopulmonaires. Cette dangerosité est assimilée à celle du tabac, mais il existe une relativisation de ce risque, qui ne surviendrait que tardivement. (Reynaud-Maurupt, 2008).

f) Morbimortalité et qualité de vie

Les principales complications des consommations de cannabis sont d'ordre neuropsychologique et psychiatrique (Laqueille et al., 2008). Les troubles cognitifs sont fréquents avec des troubles mnésiques, des difficultés d'apprentissage, des troubles des fonctions exécutives (Karila, 2003; et Karila et al., 2006). Par ailleurs le cannabis peut induire des troubles anxieux et peut être un facteur prédictif de troubles dépressifs secondaires, avec un effet dose-dépendant (Laqueille, 2008). Il est un facteur d'aggravation des pathologies psychiatriques préexistantes, telles que le trouble bipolaire ou la schizophrénie. Concernant les liens complexes et débattus entre les consommations de cannabis et la schizophrénie, la consommation de cannabis est un facteur de risque de la schizophrénie chez les sujets vulnérables avec d'autres facteurs de risques, d'autant plus si la consommation a débuté précocément (avant 15 ans) et si elle est intense (Laqueille, 2008). Il n'existe pas de décès rapportés liés à une surconsommation de cannabis (Laqueille 2008). Il existe des risques de complications cardiovasculaires, avec de nombreux cas rapportés dans la littérature (Infarctus du myocarde, Accident vasculaire cérébral, maladie de Buerger) (Benyamina et Blecha, 2009; Aryana et Williams, 2007, Sattaout et Nicol, 2009). Il existe des risques d'athérosclérose communs aux consommations de cannabis et de tabac. Mais la symptomatologie clinique et radiologique des artériopathies mises en lien avec des consommations de cannabis fumé est très proche de la thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger. Sont mis en cause les nombreux constituants du cannabis fumé autres que le THC, notamment le rôle du monoxyde de carbone (CO) et celui des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue de lésions endothéliales et athérosclérotiques. Si celles-ci sont bien décrites en cas d'abus de tabac, elles sont moins signalées en cas d'abus de cannabis alors que la carboxyhémoglobine est augmentée sous cannabis ; les hydrocarbures sont plus inhalés avec le cannabis qu'avec la fumée de tabac (Wu et al., 1998; Mallaret, 2003). Dans la littérature, le lien de causalité est encore très discuté et on manque en particulier de données afin de distinguer les conséquences dues au cannabis et celles dues au tabac (Grotenhem, 2010).

Des complications bronchopulmonaires sont aussi décrites. Les perturbations bronchiques chez les consommateurs chroniques de cannabis sont indiscutables : bronchite chronique avec toux chronique, expectoration et râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique. Une

étude néo- zélandaise a montré des signes fonctionnels bronchiques et thoraciques significativement plus fréquents chez l'utilisateur régulier du cannabis que chez le non fumeur (Taylor et al., 2000). Il existe une atteinte inflammatoire constatée en bronchoscopie (Fligiel et al., 1997). L'atteinte inflammatoire bronchique induite pourrait être due, au moins partiellement, à la stimulation de production de radicaux libres (Sarafian et al., 1999) par la fumée de cannabis. L'altération de la fonction respiratoire par le cannabis fumé est un sujet controversé. Certaines études ont montré une altération de la fonction respiratoire en spirométrie chez des fumeurs de cannabis (*Taylor et al., 2000*), mais elle n'a pas été confirmée dans d'autres études; le problème restant la prise en compte des consommations associées de tabac (Tashkin et al., 1997). Enfin, une accélération de la fibrogénèse a été montrée avec les consommations de cannabis en cas d'hépatite ; et la consommation de cannabis pendant la grossesse entraîne des troubles du développement chez les enfants (Benyamina et Blecha, 2009) .

Le cannabis est responsable d'une moindre santé physique et une moindre qualité de vie chez les consommateurs en comparaison à la population générale. Les consommateurs de cannabis sont caractérisés un moindre niveau socioéconomique, une plus forte prévalence du chômage et une moindre satisfaction dans leurs relations interpersonnelles. Globalement, leur satisfaction avec la vie s'amenuise à mesure que leur consommation de cannabis augmente (Fergusson et al., 2008; Benyamina et Blecha, 2009).

D. TRAITEMENT DES DEPENDANCES AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

1. Traitement de substitution (MSO): cas du traitement de la dépendance aux opiacés

Les objectifs des MSO sont de participer à la prise en charge des personnes dépendantes des opiacés et d'aboutir à une amélioration de leur état de santé, de leur insertion sociale, et à une réduction de leur consommation problématique d'opiacés et des risques associés, et si possible à un arrêt de cette consommation. Le principal objectif de ces traitements est la réduction du besoin irrésistible de consommer chez la personne dépendante. Mais selon le cadre d'utilisation, les objectifs fixés par le patient et par le médecin, les modalités d'utilisation des MSO peuvent varier. Ainsi on peut distinguer une « substitution vraie » d'un « traitement de la dépendance » (tableau XV).

Dans le cadre de la substitution vraie, l'idée est de remplacer la substance psychoactive de départ par un équivalent sous contrôle médical. Donc l'objectif central est d'aider le patient à ressentir moins de symptômes de sevrage, mais sans forcément chercher à réduire les envies de consommer. De plus la substitution vraie apporte une expérience euphorisante au sujet avec un « effet flash ». Dans le cadre de la dépendance aux opiacés, la distribution d'héroïne médicalisée, comme en Suisse dans les centres de soins spécialisés, est un bon exemple de substitution vraie. Ces programmes étaient expérimentaux depuis 1994 mais sont entrés dans la législation suisse depuis décembre 2008. Environ 1300 héroïnomanes répartis dans 22 centres spécialisés en bénéficient chaque jour sous surveillance infirmière. Jean-Félix Savary, responsable du GREA (Groupement romand des addictions) explique que «Cela s'adresse aux toxicomanes qui ont déjà tout essayé pour arrêter et qui se trouvent entre la vie et la mort. C'est une population très dépendante et très précarisée». L'héroïne n'est qu'une partie du dispositif et un outil parmi d'autres. Le patient bénéficie également d'une prise en charge plus globale, assurée par des médecins, des psychologues, des psychiatres et des assistants sociaux pour les aider à se stabiliser sur le long terme. 50% des bénéficiaires de ce programme se dirigent ensuite vers un programme de traitement de la dépendance (méthadone) et 15 % vers un programme d'abstinence (Lançon et Kin, 2008; Prescrire, 2011).

Le traitement de la dépendance ou traitement de maintenance est contraignant pour le patient. L'objectif central de ce traitement est de réduire les envies de consommer, c'est à dire de réduire au maximum le craving aux opiacés. Le patient doit s'engager dans une démarche de changement avec un objectif d'abandon de ses conduites addictives. Les MSO

ayant actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la dépendance aux opiacés sont la méthadone, à prendre par voie orale, et la buprénorphine, à prendre par voie sublinguale. La pharmacologie de ces traitements est essentielle pour expliquer l'efficacité dans la substitution. Leur pharmacocinétique fait que l'administration de ces traitements ne procure pas d'effet euphorisant, du fait d'un pic plasmatique est peu élevé. De plus, ces traitements peuvent être pris en 1 fois par jour. La méthadone a une longue demi vie, et bien que la demi-vie de la buprénorphine soit courte (deux à cinq heures), son affinité pour les récepteurs opiacés μ est telle que l'effet est prolongé.

Substitution vraie	Traitement de la dépendance
Remplacement d'une substance par une autre	Recherche de réduction de l'envie irrépressible de consommer
Réduction des dangers	
Pas de modification de conduite addictive	Modification de conduite addictive
Héroïne médicalisée / gommes nicotiques	Méthadone et buprénorphine SL/ patchs nicotiques

Tableau XV. Différences entre une substitution vraie et un traitement de la dépendance
(d'après Auriacombe et al., 2006)

a) Historique

La méthadone est un médicament analgésique narcotique à longue durée d'action, synthétisé en Allemagne à la fin des années 1930. Son utilité a été démontrée dans le traitement des dépendances aux opiacés au début des années 1960 par les Docteurs Dole et Nyswander de l'Université Rockefeller de New York (USA). C'est un chercheur canadien, le Docteur Robert Halliday, qui, le premier au monde, mit en place un programme de traitement par la méthadone, en 1963, en Colombie britannique. Ce traitement s'est révélé très efficace et a connu un développement dans de nombreux pays. La France est, avec l'Allemagne, l'Irlande et la Grèce, l'un des pays de l'Union Européenne qui ont introduit le plus tardivement ce traitement. Dans notre pays, la méthadone n'est en effet sortie de son statut strictement expérimental qu'au milieu des années 1990. Le consensus contre l'utilisation des traitements de substitution qui avait prévalu jusque-là s'est rompu sous l'effet de l'épidémie de sida : devant l'enjeu de santé publique, il n'était plus possible de refuser un tel outil

d'accès aux soins. Sur l'impulsion de pionniers, notamment de médecins généralistes, la France a connu à cette époque un changement profond de politique sanitaire envers les toxicomanies. Ce changement a surtout été marqué par la mise à disposition de la médecine de ville d'un médicament à base de buprénorphine haut-dosage (BHD), le Subutex®. L'accès à la méthadone a été, lui, réservé aux centres spécialisés de soins en toxicomanie ayant mis en place une telle activité de prescription et de dispensation. Le développement des traitements de substitution qui s'en est suivi a permis d'aboutir en cinq ou six ans à la mise sous traitement de près de 100 000 personnes. Ce qui est un résultat déjà remarquable, mais qui a été principalement obtenu grâce à la prescription de BHD, la méthadone ne tenant qu'une place réduite.

L'attribution de la cause principale des morphinomanies - apparues massivement à la fin du 19ème siècle - à des prescriptions trop complaisantes des médecins (et à un manque de contrôle des pharmaciens), est sans doute l'un des principaux facteurs qui ont contribué à valoriser les pratiques médicales et pharmaceutiques les plus restrictives vis à vis des opiacés, notamment en France. En tout cas, si notre pays avait connu des tentatives de « sevrage lent » de personnes dépendantes d'opiacés par des traitements progressivement dégressifs à base d'autres opiacés, ces techniques n'avaient plus cours depuis longtemps lorsque survint la seconde vague de toxicomanies aux opiacés, aux débuts des années 1970. Les premières manifestations d'intérêt pour la méthadone en France datent du début de cette époque. Devant les résultats apparemment positifs des essais développés depuis quelques années aux États-Unis et dans certains pays européens, en 1973 un cadre expérimental d'utilisation de la méthadone fut conçu et proposé par l'INSERM à la demande des pouvoirs publics. Mais cette ouverture resta très limitée. Sur les quatre structures agréées pour mener cette expérimentation sur le territoire national, seuls deux centres parisiens le mirent effectivement en oeuvre : l'hôpital Fernand Widal et l'hôpital Sainte Anne, pour 20 places chacun. Quelques rapports ont été rédigés sur ces expérimentations qui, tout en étant mesurés, préconisaient une augmentation contrôlée de ces modes de traitement. Mais ils n'eurent aucun écho. L'opinion générale des acteurs de cette époque - intervenants spécialisés, administrations, responsables politiques - était en effet réticente voire opposée à la diffusion des traitements de substitution. Outre le statut très péjoratif de « stupéfiant » auquel ont été soumis tous les morphiniques et la diabolisation de leur usage médical, d'autres raisons sont à l'origine de cette opposition : en particulier, la très faible médicalisation des structures spécialisées dans la « lutte contre les toxicomanies », leur peu d'intérêt pour la dimension organique et biologique, et pour le développement des neurosciences. La lecture des toxicomanies demeure à l'époque essentiellement sociale ou

psychologique. Les craintes que soulèvent les techniques substitutives sont alors celles du « contrôle social pharmacologique » et de la perte du sens de l'intervention thérapeutique si l'on « donne de la drogue » et si l'on rend « le patient dépendant » d'un traitement médicamenteux.

Le consensus anti-substitution a maintenu pendant une vingtaine d'années la méthadone dans un statut expérimental et extrêmement marginal. Parallèlement dès la fin des années 1970, la France a connu une très forte consommation de médicaments codéinés (sirops anti-tussif, Néo-codion®, Nétux®, codéthyline, etc.) dont 80 % étaient utilisés en auto-substitution par des personnes dépendantes à l'héroïne. La codéine est en effet disponible sans prescription médicale, ce qui est une exception par rapport aux autres pays européens, et ce qui la rend très facilement accessible. Cette « soupape » non officielle et quelque peu hypocrite a contribué à maintenir la croyance en la possibilité de se passer de traitements de substitution prescrits. En 1994, on estimait à 50 000 le nombre de personnes qui faisaient un usage quotidien de la codéine en auto-substitution en France, et les ventes de Néocodion® étaient d'un million de boîtes par mois.

Mais avec l'épidémie du VIH chez les toxicomanes par voie veineuse, le problème de la dépendance aux opiacés est devenu un problème de santé publique. Le sida révèle en effet que les toxicomanes français sont nombreux à rester en marge des institutions de soins, y compris des centres spécialisés, et qu'ils connaissent massivement une situation sociale et sanitaire particulièrement grave. Permettre à cette population d'accéder aux soins et de réduire les risques liés à leur consommation de drogues devient un impératif de santé publique. En 1990, le Ministère de la Santé lance un appel d'offre pour ouvrir d'autres possibilités de traitement par la méthadone. Le centre Pierre Nicole (toujours à Paris) est le seul à répondre et devient le troisième centre dispensateur, ajoutant 12 places aux 40 existantes. En 1991, une mission initiée dans les Hauts-de-Seine aboutira à l'ouverture de deux nouveaux « programmes », fin 1993 début 1994. À la même époque, d'autres centres obtiennent un agrément et s'ouvrent. Ces créations s'effectuent au gré des initiatives d'associations comme Médecins du Monde, de la Mutualité Française, de CSST ou parfois de médecins hospitaliers ou de réseaux d'acteurs locaux. À partir de 1994, après un débat parfois très polémique et suite à des directives adoptées par le Ministère de la Santé, s'amorce ainsi une vague de créations de « Centres Méthadone » qui vont s'intégrer dans le dispositif spécialisé. Ces créations ont lieu un peu partout en France, mais ne reposent sur aucune évaluation des besoins ni programmation concertée.

Parallèlement, dès la fin des années 1980, des médecins généralistes, quelques hospitaliers et des pharmaciens avaient commencé à développer des pratiques de substitution en

utilisant alors principalement la buprénorphine (Temgesic®) et/ou les sulfates de morphine (Moscontin®, Skenan®), malgré l'absence de tout cadre légal. Conjointement à la mise en place de coordinations entre acteurs de la lutte contre le sida, ces médecins et pharmaciens s'organiseront peu à peu au sein de réseaux de soins. Ces pratiques, démontrant la faisabilité et l'intérêt de ces traitements en médecine de ville, seront à l'origine de la demande de l'État au laboratoire Schering-Plough de mettre sur le marché une buprénorphine à haut dosage (BHD). Cela donnera naissance au Subutex®, dont le cadre légal d'utilisation est conçu en 1995 et qui est mis sur le marché en février 1996. Considéré comme plus sûr que la méthadone (il n'est d'ailleurs pas classé stupéfiant), le Subutex® va être mis à disposition de tous les médecins de façon très souple, alors que la méthadone sera réservée, tout au moins pour la phase initiale du traitement aux centres spécialisés. Ce dispositif est unique au monde. Avec lui, les pouvoirs publics cherchent à répondre au double objectif d'une large accessibilité des traitements de substitution et d'une sécurité suffisante d'emploi. Ils veulent aussi aboutir à l'extinction de l'utilisation d'autres morphiniques (Lowenstein, 2001; Richard, 2009; Morel, 2010).

b) La buprénorphine

La buprénorphine est un opiacé semi-synthétique obtenu aux Etats-Unis en 1973 à partir de la thébaine, un alcaloïde du pavot, par A.Cowan et J.W. Lewis, qui ont également décrit ses principales propriétés, y compris son potentiel dans le cadre de la substitution (Marquet, 2001)

Analgésique puissant, elle fut mise sur le marché dès 1978 en Grande-Bretagne et en Irlande pour le traitement de la douleur exclusivement sous le nom de Temgésic®, dosé à 0,2 et 0,3 mg. En France, elle fut commercialisée en 1987. Dès le début des années 1980, du fait de sa qualité d'agoniste-antagoniste morphinique certains chercheurs ont évoqué son rôle dans le traitement de substitution chez les héroïnomanes.

En France, le Subutex®, comprimés sublinguaux de buprénorphine dosés à 0,2 ; 2 et 8 mg en buprénorphine, a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 31 juillet 1995, pour l'indication «traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés ». Il est commercialisé depuis le 8 février 1996 et peut être prescrit par tous les médecins généralistes (afssaps, 2006).

La Suboxone®, association de buprénorphine et de naloxone à 2 et 0,5 mg ou 8 et 2mg, a obtenu son AMM le 26 septembre 2006 dans l'indication «traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, la naloxone est un composant destiné à

dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse », et est en attente de commercialisation (HAS, 2008).

1) Pharmacocinétique

Sa formule développée montre un squelette commun avec celui de la morphine, mais permet également d'expliquer la plus grande lipophilie de la buprénorphine du fait de la présence de deux chaînes latérales apolaires (Marquet, 2001)

Absorption

Du fait de sa liposolubilité, la buprénorphine est bien absorbée par voie digestive mais elle présente une très faible biodisponibilité (moins de 20%) à cause d'un fort effet de premier passage intestinal et hépatique. La buprénorphine subit en effet une N-désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité de la buprénorphine est plus importante, elle est estimée entre 30 et 55% et dépend essentiellement du temps de contact avec la muqueuse buccale. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale, et la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg. (Theriaque, Marquet, 2001)

Distribution :

La buprénorphine est liée à 96% aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie de distribution est de 2 à 5h. Elle traverse rapidement et facilement la barrière hémato-encéphalique et c'est pourquoi sa concentration est nettement plus grande au niveau cérébral que plasmatique.

Métabolisation

La buprénorphine est essentiellement métabolisée au niveau intestinal et hépatique par le cytochrome P450 3A4 (N-désalkylation) conduisant à la formation de norbuprénorphine (métabolite peu actif), puis par glucuroconjugaison (métabolites inactifs).

Élimination

90% de la dose est éliminée par voie biliaire sous forme de métabolites glucuroconjugués, le reste étant éliminé par les urines. La longue demi-vie d'élimination de 20 à 25 heures est

due à la réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué et également au caractère hautement lipophile de la molécule.

2) Pharmacodynamie

Il existe trois types de récepteurs aux opioïdes : les récepteurs μ , δ et κ .

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ , et κ .

Pour les récepteurs μ , la buprénorphine a une affinité 2000 fois supérieure à celle de la morphine et la buprénorphine se dissocie très lentement de ces récepteurs, avec une demi-vie de fixation de 40 minutes contre quelques millisecondes pour la morphine, ce qui lui confère une action de longue durée. Par contre, la buprénorphine n'est qu'un agoniste partiel de ces récepteurs, son effet maximal est donc inférieur à celui de la morphine. La buprénorphine est antagoniste des récepteurs κ_2 , qui sont responsables des effets dysphoriques des opiacés, et elle est agoniste des récepteurs κ_1 et κ_3 responsable de l'activité antalgique.

La buprénorphine est utilisée dans le traitement de substitution aux opiacés, au moyen d'une seule administration par jour et sans effet de flash. De plus, l'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit un index thérapeutique élevé en limitant ses effets déprimeurs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires.

c) La méthadone

Le chlorhydrate de méthadone est un opioïde de synthèse dérivé de la diphenylpropylamine. Elle est apparue juste avant la seconde guerre mondiale en Allemagne pour pallier à une rupture des stocks de morphine. C'est au début des années soixante qu'un médecin canadien institua le premier programme de traitement de substitution par la méthadone. En Europe son emploi commença dès la fin des années soixante, mais elle n'est utilisée en France qu'à titre expérimental jusqu'en 1994-1995. Puis pour des raisons surtout liées à l'épidémie de SIDA et à la transmission du VIH facilitée par les injections intraveineuses chez les toxicomanes, le 7 mars 1994 une circulaire définit le cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes. La méthadone obtient l'AMM en mars 1995 sous la forme sirop.

La forme méthadone gélule a obtenu l'AMM dans l'indication « Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop depuis au moins un an et stabilisées notamment au plan médical et des conduites addictives ». Elle est commercialisée depuis avril 2008. L'avantage de cette forme galénique est de permettre une facilité d'usage pour les patients stabilisés notamment en cas de déplacement ou de voyage et donc une moindre stigmatisation. Néanmoins le risque principal est celui du détournement et de l'injection de ce médicament. Pour y remédier, il a été mis en place des conditions de délivrance très strictes associées à l'adjonction dans la composition de la gélule d'un agent aux propriétés gélifiantes, rapide en cas de contact avec de l'eau (Afssaps, 2008).

Le plan de gestion des risques de la méthadone gélule associe plusieurs mesures : l'indication concerne les patients stabilisés depuis au moins un an sous la forme sirop, la primoprescription se fait en centre spécialisé et la délégation de prescription en libéral n'est valable que 6 mois. Le blister a été étudié pour être difficile à ouvrir afin d'éviter que les enfants puissent le faire et la posologie maximum d'une gélule est de 40mg, c'est à dire en deçà de la dose létale pour un adulte de 60 kgs (dose létale = un mg/kg chez des sujets naïfs de tout opiacé). Une évaluation à 3 ans de commercialisation est prévue en 2011. Parmi les mesures prises, la durée de la délégation est actuellement discutée par de nombreux professionnels. Ils souhaiteraient que la délégation de prescription en libéral soit au moins plus longue (1 an) voire définitive, sans nécessiter un retour tous les 6 mois dans un centre spécialisé.

1) Pharmacocinétique

Absorption

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

Distribution

La méthadone est liée aux protéines plasmatiques de l'ordre de 60 à 90%, ce qui peut expliquer sa lente vitesse d'élimination et ses effets cumulatifs. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 12 à 18h après administration orale unique ; mais elle varie de 13 à 47 heures chez les patients recevant 100 ou 120 mg par jour de méthadone (Thériaque).

Métabolisation

La méthadone est transformée, en métabolites inactifs, principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison (Thériaque).

Elimination :

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination.(Thériaque)

2) Pharmacodynamie

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . Elle possède donc les propriétés dues à la stimulation de ces récepteurs : des propriétés analgésiques, antitussives, une dépression respiratoire. Ses propriétés euphorisantes sont faibles (Thériaque).

d) Prescription et délivrance des MSO

1) Indications et conditions d'utilisation

Indication

L'indication des MSO est le « Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ». Le traitement est réservé aux adultes et aux enfants de plus de 15 ans, volontaires. La méthadone est de principe préférée à la buprénorphine haut dosage dans plusieurs indications en France. Elle sera prescrite en première intention en cas de dépendance sévère, ou dans le cas d'existence de comorbidités psychiatriques associées ou dans le cas de polyconsommations ou chez les sujets présentant des critères de gravité au niveau social avec une précarité importante. De plus elle est indiquée chez les sujets ayant des pratiques d'injection et ayant des difficultés à renoncer à l'injection (HAS, 2004).

Induction du traitement et ajustement posologique

Dans le cas de patients dépendants aux opiacés non sevrés et non traités, les auteurs s'accordent sur le fait que le traitement doit être initié dès que le patient ressent les premiers signes de sevrage. Néanmoins, l'intervalle de temps à respecter entre la dernière prise d'opiacés et la première prise de traitement de substitution varie selon les sources. Selon

l'AMM, il faut respecter au moins quatre heures après la dernière prise de stupéfiant, alors que la conférence de consensus de juin 2004 recommande 24 heures. En pratique, le délai de 24 heures est celui de référence.

Dans le cas de patients déjà traités par méthadone et souhaitant un traitement par buprénorphine, la dose de méthadone doit être préalablement réduite à un maximum de 30 mg par jour, néanmoins un syndrome de sevrage peut tout de même être induit par la buprénorphine.

Pour l'instauration d'un traitement par buprénorphine, la dose initiale recommandée par l'AMM est de 0,8 à 4 mg en prise quotidienne unique sublinguale; la conférence de consensus de juin 2004 propose une posologie initiale plus élevée de l'ordre de 4 à 8mg par jour au vu des pratiques professionnelles (HAS, 2004). Le traitement initial est prescrit pour un ou deux jours, avec une délivrance quotidienne. La dose va ensuite être ajustée par augmentation de 1 à 2 mg par paliers de 1 à 3 jours jusqu' à obtention de la dose minimale efficace. La posologie d'entretien se situe entre 8 et 16 mg par jour, dose maximale de l'AMM en France. Si l'équilibre n'est pas atteint à 16 mg, le prescripteur est amené à rechercher une mauvaise utilisation ou une comorbidité psychiatrique, ce qui peut justifier un passage à un traitement par méthadone plutôt que l'augmentation des doses hors AMM.

Pour l'instauration d'un traitement par méthadone, l'AMM recommande de 20 à 30 mg par jour administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. La conférence de consensus de juin 2004 conseille plutôt une dose initiale de 10 à 40 mg avec un délai de 24 heures après la dernière prise d'opiacés, et de commencer le traitement par méthadone plutôt au début de la semaine afin de pouvoir effectuer les tests urinaires obligatoires (HAS, 2004). La posologie est augmentée jusqu'à 40-60 mg par jour en une à deux semaines (5 à 10 mg maximum par palier de 1 à 3 jours). Puis la dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine.

2) Prescription et délivrance de la buprénorphine

Prescription

La buprénorphine peut être prescrite par tout médecin et n'est pas réservée aux médecins des Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes ou aux médecins des établissements de santé comme la méthadone. La buprénorphine haut dosage est inscrite sur la liste 1 des substances vénéneuses mais est soumise à la réglementation des stupéfiants pour la prescription et la délivrance. La prescription se fait sur une ordonnance sécurisée (conforme aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999) pour une durée maximale de 28 jours non renouvelable, mais il est recommandé de prescrire pour une durée plus courte en début de traitement (Anonyme, 1999).

Délivrance

La délivrance est obligatoirement fractionnée par période de 7 jours (arrêté du 20 septembre 1999). Cependant, le prescripteur peut inscrire « délivrance en une seule fois » sur l'ordonnance si le patient est bien stabilisé, mais également organiser une délivrance quotidienne avec prise du médicament devant le pharmacien à l'induction du traitement. Le chevauchement est interdit, sauf mention manuscrite du médecin sur l'ordonnance.

3) Prescription et délivrance de la méthadone

Prescription

La méthadone est inscrite sur la liste des stupéfiants. La prescription initiale de méthadone est réservée aux médecins exerçants en CSST ou en établissement de soins (circulaire DGS/DHOS n ° 2002/57 du 30 janvier 2002). Un relais est possible par les médecins de ville selon les modalités fixées par cette même circulaire. La prescription doit se faire sur une ordonnance sécurisée pour une durée de prescription maximale de 14 jours. (DGS et DHOS, 2002).

Délivrance

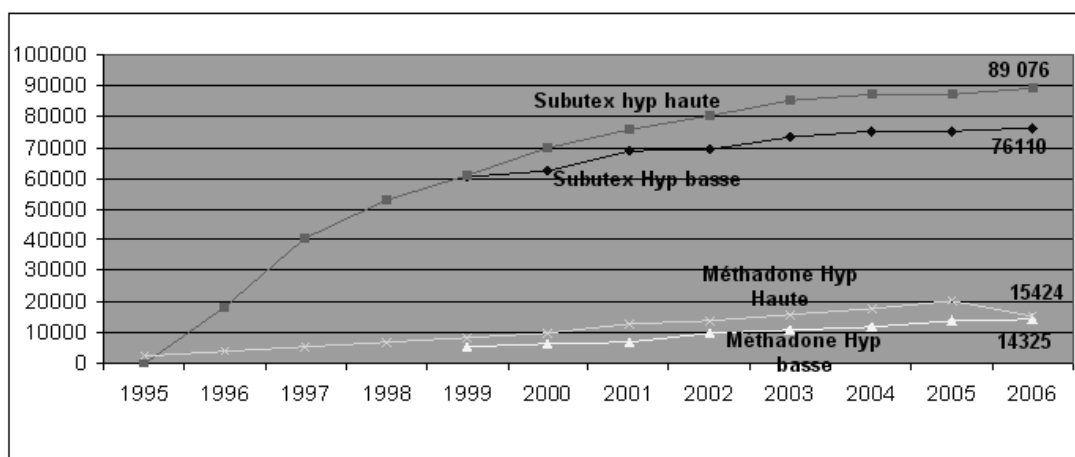
La délivrance est fractionnée par périodes de 7 jours, avec délivrance quotidienne conseillée en début de traitement. Le chevauchement est interdit, sauf mention manuscrite du médecin sur l'ordonnance.

Les cadres réglementaires de la méthadone et de la buprénorphine se distinguent comme indiqué dans le tableau XVI.

	METHADONE	BUPRENORPHINE
Prescripteur initial	Centre spécialisé, établissements de santé	Tout médecin
Liste	Stupéfiant	Liste 1, règles de prescription et délivrance des stupéfiants
Durée prescription	14 jours	28 jours
Ordonnance	Sécurisée, pharmacie indiquée	Sécurisée, pharmacie indiquée
Délivrance	1 à 7 jours	7 jours
chevauchement	Oui si mentionné	Oui si mentionné
renouvellement	interdit	interdit
Fractionnement	oui	oui

Tableau XVI. Cadre réglementaire (d'après HAS, 2004)

e) Place des traitements médicamenteux



[Sources : SIAMOIS/InVS et estimations OFDT]

Figure 12. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution (Subutex 8 mg, Méthadone 60 mg) depuis 1995 (extrait de www.ofdt.fr)

L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) estime que le nombre de consommateurs de buprénorphine serait compris, en 2006, entre 76 110 et 89 076 et celui de méthadone entre 14 325 et 15 424. Cela pourrait représenter la moitié ou plus des personnes dépendantes des opiacés relevant d'une prise en charge.

1) Buprénorphine

La buprénorphine a une place de choix en France. Son accès est facile, elle peut théoriquement être prescrite par tout médecin et délivré par toute pharmacien. Les bienfaits de cette large disponibilité de la buprénorphine sont clairs. Mais , comme nous l'avons déjà évoqué, elle a un effet paradoxal, qui est d'avoir permis un retour de l'héroïne et que la buprénorphine est fréquemment mésusée et source de trafics.

Actuellement, la buprénorphine est le traitement de la dépendance aux opiacés dans les ¼ des cas. Une étude récente menée à partir des bases de données de l'Assurance maladie parmi un échantillon représentatif de patients sous traitement de substitution (N=4651) a montré que les doses quotidiennes moyennes de buprénorphine sont de 8,7 mg/j. 87,3% des sujets ont un dosage inférieur à 16 mg/J, 11,5% un dosage entre 16 et 32mg/, et 1,2% au delà de 32 mg. Les dosages au delà de 32 mg peuvent être des indicateurs indirects d'un trafic de buprénorphine, surtout associé à un nomadisme médical et officinal (+ de 5). Ces indicateurs sont en régression depuis plusieurs années. Le mésusage reste concentré dans la région Ile de France, mais semble en régression dans le PACA et en Alsace. On note que les indicateurs de détournements coexistent chez 5,6 à 5,7% des sujets de l'échantillon et sont légèrement plus représentés chez les sujets bénéficiaires de la CMU. Ils souffrent d'une précarité plus importante, ce qui explique notamment des dosages supérieurs de buprénorphine (Canarelli et Coquelin, 2009).

	Dose quotidienne moyenne >32mg/j	Nombre de prescripteurs >5	Nombre de pharmacies >5
Buprénorphine n=3585	1,20%	5,70%	5,60%
Buprénorphine et CMU n=678	2,50%	8,70%	7,80%

Tableau XVII. Indicateurs des détournements de BHD parmi l'ensemble des sujets et les bénéficiaires de la CMU. (d'après Canarelli et Coquelin, 2009)

Des mesures d'encadrement des prescriptions et de gestions des risques sont régulièrement instaurées par rapport à la buprénorphine. L'AFSSAPS avait ainsi fait diffuser une lettre d'information en 2003 concernant les principes de prescription et les précautions nécessaires (disponible sur [www. Afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)). Un arrêté du 1er avril 2008 pris en application de l'article 162-4-2 du code de la sécurité sociale, fixé après avis du directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), intègre la buprénorphine haut dosage dans une liste des médicaments dont la prise en charge sera subordonnée à

deux conditions : d'une part, l'inscription du nom du pharmacien désigné par le patient sur l'ordonnance ; d'autre part, en cas d'usage abusif ou de mésusage, l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie et le patient (www.afssaps.fr)

Un groupe de travail a été mis en place en juin 2010 par l'AFSSAPS intitulé « Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. Ses missions sont d'effectuer une synthèse des recommandations disponibles pour l'initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opiacés par buprénorphine haut dosage, d'identifier les risques et les précautions d'emploi de la buprénorphine haut dosage et d'élaborer des recommandations, afin d'aider les prescripteurs dans l'initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opiacés par buprénorphine haut dosage.

Par ailleurs, en 2006, la commission nationale des stupéfiants et psychotropes a demandé le classement de la buprénorphine comme stupéfiant. Cette demande n'a pas abouti, et a été déboutée.

2) Méthadone

En France, la primoprescription de méthadone doit être initiée dans des structures spécialisées ou par un médecin hospitalier. Le manque d'accès à la méthadone est critiqué en France, en particuliers par les usagers. Des programmes de réduction de risques se développent, avec notamment la prescription de méthadone « bas seuil ». La méthadone est actuellement en France une prescription de seconde intention, après échec d'un traitement par buprénorphine, ou mésusage ou de première intention éventuellement quand existent des comorbidités psychiatriques.

Dans leur étude, Canarelli et Coquelin rapporte une posologie moyenne quotidienne de 49,7 mg/j, 62% ont des posologies entre 20 et 70 mg et seuls 6% au delà de 100mg. Cette posologie est faible comparativement aux posologies d'entretien recommandées entre 60 et 100mg. Mais il s'agissait dans cette étude de données de remboursement, on peut donc supposer qu'il s'agissait de sujets en délivrance de ville de leur traitement, donc probablement en phase de rémission (Canarelli et Coquelin, 2009).

Des pratiques différentes existent dans d'autres pays. Le poids de l'histoire et de la représentation des traitements est très important.

3) Indications de méthadone ou buprénorphine ?

De nombreuses études ont comparé l'efficacité des traitements par buprénorphine et par méthadone entre eux et versus placebo. Les critères d'évaluation principaux sont des critères de rétention en traitement et de consommation d'opiacés. La méthadone montre une plus grande efficacité sur la rétention en traitement, mais il n'existe pas de différence significative concernant la consommation d'opiacés.

En France, le traitement par buprénorphine est classiquement considéré comme un traitement de première intention de la dépendance sévère aux opiacés du fait de ses propriétés pharmacologiques et de sa disponibilité. La méthadone est un traitement de deuxième intention pour les patients en échec avec la buprénorphine ou ayant un mésusage de la buprénorphine, ou ceux ayant des comorbidités psychiatriques sévères. Cette indication en seconde intention, en particulier pour les patients présentant des doubles diagnostics s'entend. En effet de nombreuses études rapportent un effet psychotrope inhérent à la méthadone. Maremmani et al. ont comparé le devenir en traitement de deux groupes de patients dépendants aux opiacés traités par méthadone ayant un double diagnostic (trouble psychiatrique axe I du DSM IV) versus un groupe dépendants sans double diagnostic. La rétention en traitement était meilleure dans le groupe ayant un double diagnostic (70% versus 50%) comme le montre la figure 13 (Maremmani et al., 2008). Mais Maremmani et al. ont surtout noté des besoins de posologies de méthadone de 20 à 50 % supérieures en moyenne par rapport à ceux n'ayant pas de double diagnostic. Les patients ayant un double diagnostic et recevant des posologies adéquates de méthadone présentent une diminution de leurs symptômes psychiatriques (Maremmani et al., 2007; Tenore, 2008). Les hypothèses neurobiologiques expliquant cet effet psychotrope soulignent l'effet antagoniste de la méthadone sur les récepteurs NMDA, ce qui pourrait en partie expliquer un effet anxiolytique et antidépresseur (Tenore, 2008).

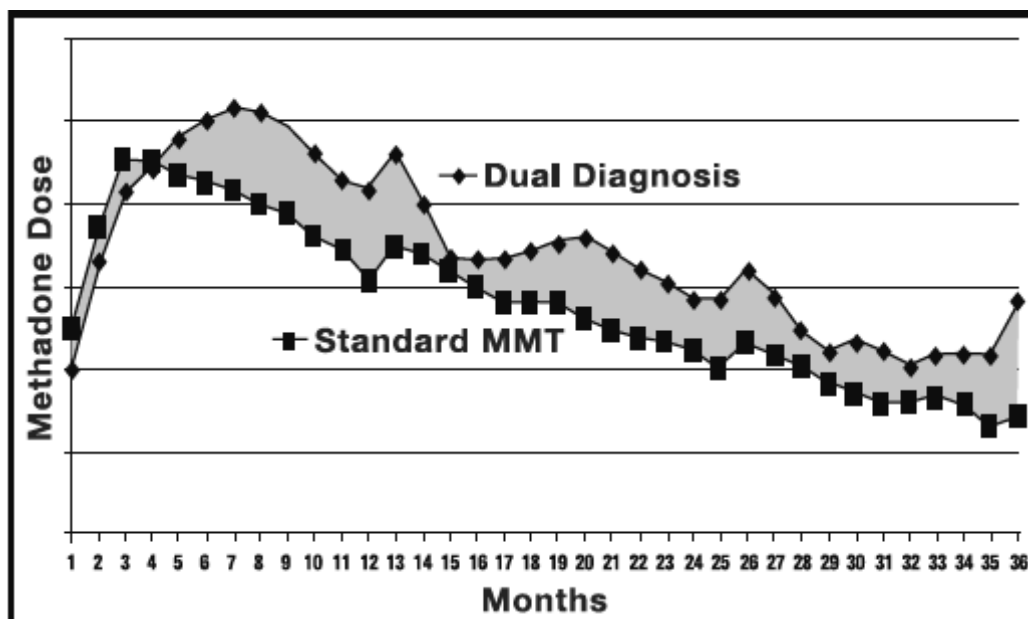


Figure 13. Posologie de méthadone chez patients présentant un double diagnostic versus patients n'ayant pas de double diagnostic extrait de Maremmani et al., 2008

Il n'existe pas de consensus ou de recommandations claires sur les protocoles d'instauration et de suivi de ce traitement. Les pratiques varient beaucoup selon les pays. En France, depuis la conférence de consensus de 2004, la méthadone reste un traitement de seconde intention en majorité, alors que de plus en plus de travaux soulignent son intérêt en première ligne. En Grande Bretagne le « National Institute for Health and Clinical Excellence's Appraisal » a émis des recommandations sur la prescription et suggèrent une analyse au cas par cas de l'indication de buprénorphine ou de méthadone selon l'histoire de la dépendance, l'analyse des bénéfices/risques et l'engagement du sujet dans les soins. Ces recommandations préconisent une délivrance contrôlée quotidienne pendant au moins trois mois quel que soit le traitement de substitution (www.NICE.org.uk). Dans les cas où les 2 traitements peuvent être utilisés, le NICE recommande de prescrire de la méthadone en première intention pour des raisons d'efficacité et de rapport cout / efficacité de la méthadone supérieur à la buprénorphine. D'autres auteurs se sont également interrogés sur la pertinence de l'indication de première intention de la buprénorphine. De nombreux auteurs concluent dans une optique de rapport cout/efficacité préconisaient le choix entre les deux molécules en première intention selon les situations cliniques.

La méthadone devient le premier choix dans les situations particulières suivantes:

- Usage IV chez un polytoxicomane
- Grossesse ou risque de grossesse

La buprénorphine devient le premier choix dans les situations particulières suivantes :

- Allongement du QT, congénital ou acquis, notamment secondairement à des médicaments
- Dépendance à la codéine (Baudouin et al., 2010)

4) Suboxone®

Utilisée dans de nombreux pays comme traitement de la dépendance aux opiacés, le Suboxone® possède une autorisation de mise sur le marché européen depuis octobre 2006. Cette forme combinée de buprénorphine et de naloxone (rapport 4 :1) pourrait être une alternative pour réduire l'usage détourné de la buprénorphine, tout en conservant son efficacité et son innocuité.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . La naloxone est un antagoniste des récepteurs μ . L'absorption par voie orale de la naloxone n'entraîne pas d'effet pharmacologique décelable, en raison du métabolisme de premier passage hépatique important et de la faible biodisponibilité sublinguale de la naloxone. Lors de l'administration de la Suboxone® par voie orale, seule la buprénorphine est active. Mais l'administration par voie intraveineuse de la naloxone la rend efficace et va déclencher des symptômes de sevrage du fait de l'association buprénorphine/naloxone. Ce mode d'action est censé exercer un effet aversif et donc réduire les comportements de mésusage par voie veineuse.

Daulouède et al. ont mené une étude de satisfaction comparative des patients sous buprénorphine ou sous suboxone®. Les patients (n=53) étaient leurs propres témoins, ils étaient stabilisés sous BHD depuis au moins 6 mois (posologies de 2 à 16mg/j). Après 3 jours de traitement par suboxone, les patients devaient choisir. Plus de la moitié (54%) choisissaient la suboxone pour des raisons de galénique : goût, taille et durée de dissolution du comprimé (Daulouède et al., 2010).

En France, le Suboxone® n'est pas encore commercialisé, l'ASMR V lui a été attribué et de nombreux débats circulent autour de son indication et de sa place dans les schémas thérapeutiques actuels. La particularité française est que la buprénorphine est très largement disponible depuis 1996, alors que dans de nombreux pays tel que l'Australie, le Suboxone® est apparu en 2006, 5 ans seulement après la buprénorphine. Le bénéfice principal attendu de la suboxone est une réduction du mésusage. Pharmacologiquement, l'injection n'est

théoriquement pas possible ou conduit à un syndrome de sevrage, donc à un conditionnement négatif. Le comportement d'injection sera donc identifié comme non associé à une récompense en cas de mésusage par voie veineuse et donc moins trafiqué. Mais le mésusage de Suboxone® existe, le mésusage par voie veineuse est rapporté dans plusieurs études (Bruce et al., 2009; Vicknasingama et al., 2010). De plus, les modes de mésusage évoluent et la consommation par voie nasale ou fumée se développent. Le mésusage concerne plus fréquemment la buprénorphine que la suboxone, mais sa disponibilité est moindre.

5) Naltrexone

Le chlorhydrate de naltrexone est commercialisé sous le nom de « Nalorex® » (AMM obtenue en 1985). Il est indiqué après une cure de sevrage d'opiacés en consolidation (7 à 10 jours après le sevrage), et dans le cadre de la prévention tertiaire pour la prévention de la rechute. Tout d'abord, il est recommandée dans le cas de sevrage d'opiacés, comme traitement d'aide au maintien de l'abstinence (www.CAMH.fr). Mais de nombreux auteurs s'intéressent à sa prescription dans des situations particulières. Ainsi O'Brien et ses collaborateurs ont mené plusieurs travaux publiés récemment. Ils ont étudié l'impact potentiel de la naltrexone dans un objectif de réduction des risques et de prévention du VIH. Ils soulignent que la naltrexone est une option thérapeutique intéressante parallèlement aux traitements de substitution (méthadone et buprénorphine), en particulier dans certains pays tels que la Russie où les traitements de substitution ne sont pas accessibles et sont illégaux (Krupitsky et al., 2010). Une étude faite chez 250 sujets a montré que la prescription de naltrexone diminuait les prises d'opiacés et les conduites à risques vis à vis du VIH (Metzger et al., 2010). La forme retard de la naltrexone est également étudiée. Il semble que l'efficacité soit correcte, avec une tolérance qui serait à réévaluer (description d'effets indésirables aux sites d'injections) (Lobmaier et al., 2008). Plusieurs auteurs soulignent les bénéfices supérieurs des formes retard (*injection* retard ou implant) comparativement à la forme orale, avec une meilleure rétention et moins de consommations (Coviello et al., 2010; Krupitsky et al., 2010). Une étude récente norvégienne retrouvait un taux de rétention de 51 % des patients à 6 mois lors de la pose d'implants de naltrexone. (Kunne et al., 2010). La naltrexone semble donc être une piste thérapeutique intéressante dans certaines situations et sous certaines formes galéniques. Elle serait probablement un soutien pharmacologique essentiel dans des programmes thérapeutiques tels que de gestion des contingences ou de traitements cognitivocomportementaux et chez les patients ne souhaitant pas de traitements de substitution.

f) Comment arrêter un traitement de substitution ?

Ce sujet est très débattu. Certains envisagent les traitements de substitution comme des traitements de longue durée. Dole et Nyswander envisageait la dépendance comme une pathologie chronique, avec des risques de rechute sévères. O'Brien aussi envisage l'addiction comme une pathologie chronique, au même titre que le diabète ou l'hypertension artérielle. Cette vision biomédicale considère donc l'existence d'une altération irréversible des circuits cérébraux et conduit à envisager le traitement de manière prolongée, voire à vie. Mais d'autres considèrent qu'il s'agit d'un trouble passager, que les patients peuvent se rééduquer à la vie sans opiacés et que le traitement de substitution doit être de courte durée (1 à 2 ans).

Les données disponibles dans la littérature soulignent que la durée prolongée d'un traitement est un bon facteur pronostic pour le devenir des consommations de drogues à long terme et le devenir psychosocial (Ball et Ross, 1991; Kakko et al., 2003).

Les programmes de traitements de courtes durées montrent de nombreuses limites. La vulnérabilité vis à vis de la rechute et des conduites à risque est très élevée dans le cas d'arrêt des traitements. Le critère de rétention en traitement est devenu un critère essentiel d'évaluation de l'efficacité des programmes de soins. Mais bien que l'on connaisse le pronostic sévère des sorties prématurées des programmes de soins, avec entre autres le risque de décès (Zanis et Woody, 1998), les rétentions en traitement dans les programmes de soins sont mauvaises. Certaines études rapportent un taux de rétention en traitement de 30 à 50% à 6 mois (Bell et al., 2006; Darke et al., 2005; Mattick et al., 2008). Les sorties de soins se font de plus souvent brutalement, sans la possibilité de programmer une décroissance progressive du traitement; la rechute et les reprises de consommations d'héroïne sont alors fréquentes (Magura et Rosenblum, 2001).

De nombreux auteurs luttent contre cette vision et insistent sur la nécessité d'envisager une fin au traitement de substitution. Une des principales critiques qui peut être faite est que l'on sous-estime peut-être les ressources des patients et que les rémissions spontanées existent dans le champ des addictions. De plus, bien que globalement la majorité des patients suivant régulièrement un traitement de substitution soit satisfaite (Lea et al., 2008; Madden et al., 2008), nombreux restent ceux qui souhaiteraient en envisager l'arrêt. Le discours médical prônant alors un maintien du traitement prolongé, voire à vie, risque alors d'être discordant avec les représentations des patients. Certains sujets suivant un traitement de substitution ont l'impression que ce traitement les maintient dépendant et souhaite le suivre sur du court ou moyen terme dans un objectif d'abstinence ultérieure (McLellan et al., 2003).

La définition de profils de patients selon des critères cliniques, pharmacologiques ou neurobiologiques (neuroimagerie) pourrait permettre de cibler des patients pour qui l'arrêt des traitements de substitution est envisageable de manière relativement sécurisée. Mais la règle quelle que soit la situation est de maintenir un suivi après un arrêt des traitements et d'informer les patients des risques encourus. Des supports sont ainsi réalisés: le CAMH (Canada) a édité un guide d'aide au traitement du maintien à la méthadone (www.camh.net). Ce guide aborde de nombreux sujets, mais entre autres développe la question de l'arrêt du traitement. Un questionnaire de 16 questions est suggéré (Tableau XVIII), il permet d'aborder les capacités du sujet dans l'instant à réduire graduellement son traitement. Ce guide recommande une diminution graduelle, sur une période de 6 mois à un an, ainsi que des réductions posologiques progressives par paliers de 5 mg sur 14 jours , et un ralentissement de la diminution au deçà de 20mg.

1. Avez-vous complètement arrêté de consommer des drogues illégales comme l'héroïne, la cocaïne et les amphétamines ?	Oui ■ Non ■
2. Pensez-vous pouvoir faire face à des situations difficiles sans vous tourner vers la drogue ?	Oui ■ Non ■
3. Travaillez-vous ou suivez-vous des études ?	Oui ■ Non ■
4. Évitez-vous le contact avec les toxicomanes et les activités illégales ?	Oui ■ Non ■
5. Avez-vous jeté votre « kit de toxicomane » ?	Oui ■ Non ■
6. Habitez-vous dans un quartier où il n'y a pas beaucoup de toxicomanes et vous y sentez-vous à l'aise ?	Oui ■ Non ■
7. Vivez-vous dans un milieu familial stable ?	Oui ■ Non ■
8. Avez-vous des amis qui ne prennent pas de drogue avec qui vous passez du temps ?	Oui ■ Non ■
9. Pouvez-vous compter sur l'aide d'amis ou de membres de votre famille au cours du processus de diminution graduelle ?	Oui ■ Non ■
10. Avez-vous participé à des séances de counseling qui vous ont été utiles ?	Oui ■ Non ■
11. Est-ce que votre intervenant pense que vous êtes prêt à diminuer votre dose ?	Oui ■ Non ■
12. Demanderez-vous de l'aide si vous vous sentez mal pendant le processus de diminution graduelle ?	Oui ■ Non ■
13. Êtes-vous stabilisé avec une dose relativement basse de méthadone ?	Oui ■ Non ■
14. Prenez-vous de la méthadone depuis longtemps ?	Oui ■ Non ■
15. Êtes-vous en bonne santé mentale et physique ?	Oui ■ Non ■
16. Voulez-vous arrêter de prendre de la méthadone ?	Oui ■ Non ■

Tableau XVIII. Questionnaire d'évaluation de la demande d'un arrêt de traitement de substitution, selon le CAMH (www.camh.net)

2. Traitement du craving

a) Définition du craving

Ce terme vient du mot anglophone « craving » qui signifie littéralement « besoin maladif » . Il est couramment utilisé dans le domaine d'addictologie pour désigner un désir, une envie irrépressible ou compulsive de consommer une substance. Mais il n'existe pas actuellement de définition consensuelle du craving. Cette notion de compulsion, d'envie irrépressible est de plus en plus au centre de la définition de la dépendance. Le craving est donc actuellement une cible thérapeutique privilégiée quelle que soit la substance psychoactive en cause.

b) Données récentes sur le traitement du craving

Le craving est une variable subjective, puisqu'il s'agit d'envies irrépressibles énoncées par le patient. Mais les différents travaux en addictologie soulignent actuellement la place centrale de ce concept du craving dans la définition de la dépendance. Il s'agit d'une variable commune à toutes les dépendances, qu'il s'agisse de substances psychocatives ou d'addictions comportementales. C'est une piste thérapeutique importante actuellement, en particulier dans le cas de dépendance à la cocaïne (Drummond, 2001; Tavares et al., 2005).

1) Dans le cadre de dépendance à la cocaïne

La dépendance psychique à la cocaïne est intense et trouve son origine dans la pharmacocinétique de la cocaïne. Ce sont les effets, aussi intenses que brefs, qui sont à l'origine de cette addiction. En effet, le « high » survient très rapidement après la prise, au bout de trois minutes en cas de prise intranasale (poudre), en six à huit secondes en cas d'inhalation (crack) et à peine plus lentement en cas d'injection intraveineuse (une quinzaine de secondes). On en déduit que le crack est associé à un potentiel addictif encore plus élevé que la poudre (Domic et al., www.toxibase.org/Pdf/Revue/dossier_coke.pdf). La cocaïne a une action directe sur les neurones dopaminergiques via un blocage de la recapture de la dopamine (DAT). Le taux d'occupation des DAT est corrélé avec le degré d'euphorie ressenti (études d'imagerie fonctionnelle). Mais il existe également un découplage noradrénergique et sérotoninergique lié à l'usage de psychostimulants, qui induirait une forte sensibilisation et une sensibilisation comportementale avec hyperdopaminergie. De plus, les systèmes glutamatergiques et GABAergiques jouent un rôle dans les phénomènes de saillance/récompense, de motivation et des phénomènes de conditionnement et de mémoire. Ces systèmes sont dérégulés dans les addictions à la cocaïne. Les pistes thérapeutiques actuelles concernent les agents glutamatergiques et gabaergiques. Plusieurs traitements ont

été étudiés : modafinil, N acétylcystéine, lamotrigine, topiramate, baclofène, acide valproïque, acamprosate (Kampman et al., 2010; Karila et al., 2008; HAS, 2010). Aucun traitement n'a d'AMM actuellement dans cette indication. Les récentes recommandations de la HAS soulignent les pistes thérapeutiques les plus prometteuses dans la gestion du sevrage et dans la prévention de la rechute (HAS, 2010).

Gestion du syndrome de sevrage

La N-acétylcystéine peut être utilisée hors AMM pour un sevrage thérapeutique, en ambulatoire ou en hospitalier, chez des patients dépendants (chlorhydrate de cocaïne ou cocaïne base), sauf chez la femme enceinte dépendante. Une réduction modérée du syndrome de sevrage et du craving est alors constatée. La posologie proposée est de 1 200 mg/j (en 3 prises) pendant 21 jours. Elle peut être augmentée à 2400mg/j voire 3600mg/j. Il est nécessaire d'évaluer cliniquement la réduction des symptômes de sevrage et du craving. Au niveau neurobiologique, la N acétyl cystéine permettrait un échange cystine/ glutamate et une normalisation des taux de glutamate dans le noyau accumbens. Les recherches sur les modèles animaux de dépendance à la cocaïne ont démontré que les taux de glutamate dans le noyau accumbens étaient bas et qu'ils sont corrélés au comportement de recherche de cocaïne (Karila, 2008; HAS, 2010).

Prévention de la rechute

Le topiramate est utilisé hors AMM dans le cadre de la prévention de la rechute chez le patient dépendant à cocaïne. Dans cette indication, sa prescription est réservée aux centres spécialisés en addictologie. La posologie proposée est de 100 à 200 mg/j. Elle doit être atteinte progressivement.

Le topiramate a des propriétés activatrices GABA A et antiglutamatergiques. Plusieurs études confirment son impact positif sur la réduction du craving et sa bonne tolérance dans cette indication (Kampmann et al., 2004).

2) Dans le cas de polyaddictions alcool/cocaïne

Le disulfirame peut être utilisé hors AMM en prévention de rechute chez les patients ayant une double dépendance à l'alcool et la cocaïne. Dans cette indication, il est réservé aux centres spécialisés en addictologie. Le maintien de l'abstinence pour la cocaïne est meilleur chez les patients qui réussissent à ne pas consommer d'alcool pendant toute la durée du traitement. La posologie proposée est de 250 mg/j. La durée du traitement recommandée est de 12 semaines (HAS, 2010).

III. PRESENTATION DU TRAVAIL

La pharmacodépendance est un phénomène complexe et représente un vaste domaine. De nombreux travaux existent, ils sont très souvent centrés sur les substances psychoactives. Il manque de données cliniques d'évaluation de la pharmacodépendance centrées sur le sujet. Depuis 10 ans, l'objectif médical et politique est de regrouper les pharmacodépendances aux seins des addictions et d'organiser des prises en charge communes dans des structures dédiées d'addictologie. Mais au delà de ces regroupements, de nombreuses différences existent et les études disponibles sur la pharmacodépendance tendent à ne pas s'intéresser suffisamment aux particularités des pharmacodépendances en fonction des SPA et des sujets. Dans notre travail, nous avons souhaité caractériser les pharmacodépendances au travers de plusieurs supports. Nous nous intéressons à la fois aux substances illicites et aux médicaments, ils appartiennent aux domaines d'évaluation pour lesquels les CEIP-A sont missionnés et correspondent aux SPA les plus rencontrées dans la file active étudiée.

A. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre travail, dont l'objectif est de caractériser la pharmacodépendance, comprend plusieurs étapes.

1. Evaluation de la pharmacodépendance médicamenteuse à partir des critères du DSM IV

Dans un premier temps nous caractérisons la pharmacodépendance aux BZD et apparentés dans une population spécifique, celle des sujets âgés (Travail n°1). Nous nous basons, pour ce faire, sur les critères du DSM IV.

a) Objectif principal

L'objectif de ce travail était de conduire une évaluation clinique de la dépendance aux benzodiazépines ou apparentés dans une population ambulatoire de sujets âgés de 65 ans ou plus consommant chroniquement des BZD et /ou apparentés dans les Pays de la Loire. Notre objectif secondaire était d'évaluer de la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines dans un échantillon de sujets de plus de 65 ans, consommateurs chroniques de benzodiazépines et apparentés, dans les Pays de la Loire.

Il s'agit d'une étude de recherche clinique prospective conduite au moyen d'un hétéroquestionnaire (Annexe 1). Le protocole a été validé dans le cadre d'un comité de pilotage, constitué de quatre experts dans le domaine de la pharmacologie et de la pharmacodépendance, de l'addictologie et de la méthodologie. Ce comité assurait la pertinence scientifique et méthodologique de l'hétéroquestionnaire et de la méthodologie de l'étude.

b) Critère de jugement principal

Il s'agit de l'existence ou non d'une dépendance aux benzodiazépines chez les sujets âgés de 65 ans ou plus consommateurs chroniques de benzodiazépines selon les critères internationaux du DSM IV (APA, 1994).

c) Population cible

Elle est la population de sujets âgés de 65 ans ou plus consommateurs chroniques de benzodiazépines suivie en ambulatoire dans la région des Pays de la Loire. Nous avons choisi la clientèle des pharmaciens maîtres de stage affiliés à la Faculté de pharmacie de Nantes et accueillant des étudiants de sixième année de pharmacie.

d) Le questionnaire

Il s'agit d'un hétéroquestionnaire comprenant des questions fermées et des questions semi-ouvertes. Nous le présentons en annexe 1 ainsi que les correspondances entre les questions formulées et les items de la dépendance selon le DSM IV en annexe 2.

L'évaluation du critère principal de la pharmacodépendance correspond à la page 2 du questionnaire, aux questions de 1 à 9 exceptée la question 7.

Les étapes de la validation de l'échelle ont été incluses dans la conception du questionnaire. La *validité de construit* du questionnaire a été basée sur une sélection d'items propres à mesurer les aspects fondamentaux de la dépendance jugés cohérents avec les connaissances théoriques dans le domaine étudié. Ainsi les critères internationaux de la dépendance à une substance du DSM IV ont été choisis .

Nous avons reformulé les 7 items de la dépendance sous forme de questions de manière consensuelle au sein du comité de pilotage.

La *validité de contenu* du questionnaire a été appréciée par un jugement d'experts. Le comité de pilotage, constitué d'experts dans le domaine étudié, a évalué dans quelle mesure les items de l'instrument mesuraient les aspects qu'ils prétendaient mesurer.

Les questions de cette partie du questionnaire ont volontairement été formulées sous forme de questions fermées à réponses binaires, pour éviter les biais d'interprétation dans l'évaluation du critère de jugement principal.

La première partie du questionnaire est axée sur le recueil des données socio démographiques, médicales et psychiatriques. Elle se présente sous forme de questions fermées et semi-ouvertes.

La dernière question (question n°10) est une question ouverte portant sur tous les traitements pris par le patient. Elle a pour objectif d'élargir le questionnaire aux traitements hors benzodiazépines et de permettre au patient, sous forme d'une question ouverte, d'exprimer des difficultés éventuelles ressenties avec ses différents médicaments.

Nous avons, de manière consensuelle encadré par le comité de pilotage, inséré parmi les questions évaluant la dépendance une question semi-ouverte évaluant les comportements de contournement de prescription.

Cette question n'entrait pas dans l'évaluation de la dépendance. Mais nous avons souhaité recueillir ces données dans l'objectif de dépister des comportements de contournements de prescriptions ou de recherche de moyens d'obtentions des benzodiazépines ou apparentés, autres que les moyens réglementaires. La voie réglementaire est celle passant par une prescription par un médecin entraînant une délivrance en officine.

Ces comportements sont selon l'avis des experts des reflets indirects potentiels de surconsommations et de difficultés du sujet avec les prises de benzodiazépines et apparentés.

e) Le recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par les étudiants de sixième année de pharmacie désignés investigateurs par leurs maîtres de stage et formés au questionnaire. Il a été réalisé dans les officines des pharmaciens travaillant en réseau avec le CEIP-A.

Notre étude était une étude exploratoire et le nombre de sujets à inclure a été évalué en comité de pilotage selon des critères de faisabilité. Nous avons consensuellement évalué à 5 le nombre de questionnaires nécessaires par investigateur sur une période de 3 mois du 1^{er} novembre 2006 au 30 janvier 2007.

Les investigateurs, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, informaient les patients sur la nature de l'étude, le caractère anonyme et de la durée du questionnaire. Ils recueillaient ensuite le consentement oral. Les investigateurs avaient alors un entretien individuel de quinze minutes avec les patients, durant lequel ils complétaient le questionnaire. Cet entretien avait lieu de manière confidentiel, dans les espaces prévus à ces fins dans chaque officine.

f) Critères d'inclusion et d'exclusion

Ces critères ont été discutés dans le cadre du comité de pilotage pour assurer la pertinence du recueil.

Critères d'inclusion

- Être âgé(e) de 65 ans ou plus
- Avoir un traitement par benzodiazépines ou apparentés
- Renouvellement d'une ordonnance de benzodiazépines ou apparentés
- Donner son consentement oral à l'étude
- Ne pas présenter de critères d'exclusion

Critères d'exclusion

- Age inférieur à 65 ans
- Difficultés de compréhension et d'expression de la langue française
- Primoprescription de benzodiazépines et/ ou apparentés
- Refus de participer à l'étude

g) Analyses statistiques

Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables a été effectuée par le logiciel SAS.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne, écart-type et intervalle de confiance. Les variables qualitatives étaient exprimées en proportions et en pourcentages.

Analyse comparative

L'analyse comparative a été effectuée par le logiciel SAS. Les comparaisons univariées ont été effectuées par des tests usuels (test t Student, Chi deux, Fischer). Les comparaisons multivariées ont été effectuées par une Analyse en Composante Principale et par des régressions logistiques.

2. Caractérisation des pharmacodépendances à partir d'un outil informatique

a) L'outil informatique

L'outil informatique a été créé par le CEIP-A et le service d'addictologie du CHU de Nantes en 1998. Les objectifs de cet outil étaient d'une part de permettre une aide au suivi des patients, en particulier au suivi des traitements de substitution. Mais il avait également un objectif de recherche clinique. Les données sont saisies en temps réel par le médecin lui-même lors des consultations. Les données sont anonymisées, les patients donnaient leur consentement oral pour la saisie et l'exploitation des données cliniques.

Cette base de données a été déclarée à la CNIL.

b) Les variables

Les données recueillies concernent les caractéristiques à la première consultation et les données évolutives sont modifiées au cours du suivi

- Sexe
- Age
- SPA motivant la consultation
- Antécédents judiciaires
- Antécédents psychiatriques
- Antécédents de conduites addictives dans l'entourage
- Histoire familiale : séparation/rupture/abandon
- Insertion socioprofessionnelle
- Situation familiale
- Caractéristiques des traitements : type de traitements, posologies et dates de délivrances des traitements de substitution.

c) Les variables calculées pour les traitements par buprénorphine
Elles sont calculées à partir des données de délivrance des consultations.

1) Les ETATS

Les patients sont classés selon 3 états : patient « précoce », patient « stable » et patient « en retard » en fonction du calcul de l'observance. Nous avons défini l'état normal par le critère de +/-2 jours par rapport à la date de délivrance théorique. Pour évaluer celle-ci, plusieurs durées sont calculées :

- La durée observée (Do) en jours : différence existant entre la date de délivrance n+1 (Dd_{n+1}) et la date de délivrance n (Dd_n):

$$Do = Dd_{n+1} - Dd_n$$

- L'écart d'observance (EO) : c'est la différence en jours entre la durée de prescription (Dp) indiquée par le médecin sur l'ordonnance et la durée observée (Do).

$$EO = Do - Dp$$

En se fondant sur l'écart d'observance (EO) existant entre les durées de prescription théoriques et observées, nous avons distingué trois catégories :

- Précoce : si EO est strictement inférieur à 2 jours. La prescription intervient trop tôt par rapport à la durée déterminée par le médecin.
- En retard : si EO est strictement supérieur à 2 jours. La prescription intervient trop tard par rapport à la durée déterminée par le médecin.
- Stable : si EO est compris entre -2 jours et + 2 jours. La prescription intervient dans les temps par rapport à la durée déterminée par le médecin (Dp).

Les bornes appliquées ont été définies par l'ensemble du comité de pilotage.

La figure 14 montre les différents états d'observance.

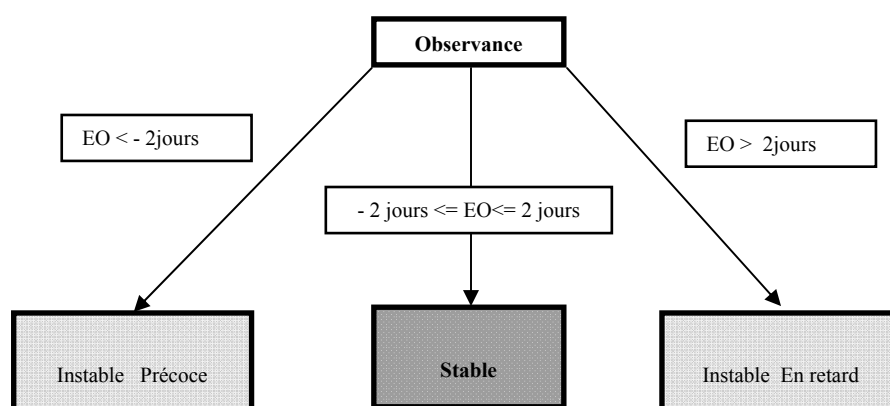


Figure 14: Arbre de décision définissant les différents états.

Dans notre analyse, nous regrouperons les catégories « Précoce » et « En retard » afin de ne former que 2 états : l'état « stable » et l'état « instable ».

2) Les TRANSITIONS

Une transition caractérise l'évolution d'un état entre la consultation n et la consultation $n+1$.

Quatre types de transitions peuvent être observés :

- Transition stable-stable : un patient stable reste stable.
- Transition stable-instable : un patient stable devient instable.
- Transition instable-instable : un patient instable reste instable.
- Transition instable-stable : un patient instable devient stable.

d) La population cible

Nous avons inclus les patients consultant en addictologie entre 1998 et 2007 pour une dépendance à une ou plusieurs SPA. Les patients inclus étaient âgés de minimum 15 ans, âge minimum requis nécessaire pour consulter en addictologie, il n'y avait pas de limite maximum d'âge pour l'inclusion. Le consentement oral des patients était recueilli, ainsi que celui des parents pour les sujets âgés de moins de 18 ans.

e) Les analyses statistiques

Analyse descriptive de la cohorte

Nous avons mené une analyse descriptive qui comporte des estimations ponctuelles, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyennes [min - max] pour les variables quantitatives. Les tests de Fischer et le Chi-deux sont utilisés pour les analyses comparatives univariées.

Analyse des états et des transitions

Une chaîne de Markov d'ordre 1 homogène à temps discret est utilisée afin de décrire et de caractériser le passage d'un état à l'état suivant au cours du temps.

L'hypothèse de Markov repose sur le fait que l'évolution future du patient dépend uniquement de l'état du processus au temps t . Les probabilités de transition dépendent uniquement du temps entre deux transitions et non du moment où se produisent ces transitions.

Dans notre étude, les observations des sujets sont discrètes : on ne dispose d'aucune information sur l'état du patient entre deux consultations, ainsi, un nombre quelconque de transitions (non observées) peuvent avoir lieu. L'utilisation d'une chaîne de Markov homogène à temps discret semble donc adaptée à nos données.

Afin d'obtenir les probabilités associées à nos quatre transitions, nous utilisons un modèle logistique binomial avec 2 transitions de référence. La transition « stable-stable »(00) servira de référence à la transition « stable-instable »(01) et la transition « instable-instable »(11) servira de référence à la transition « instable-stable »(10).

B. RESULTATS

1. La dépendance aux BZD : loin du mythe.... (Publication n°1)

La publication n°1 présente les résultats d'une étude d'évaluation de la pharmacodépendance menée chez des sujets consommateurs chroniques de BZD et apparentés. Nous avons mené ce travail chez des sujets de 65 ans et plus. Cette population nous semblait pertinente. Il s'agit en effet de la tranche d'âge la plus consommatrice de BZD ou apparentés en France et peu d'évaluation de la pharmacodépendance ont été menées dans cette population.

Nous avons utilisé les critères de la pharmacodépendance selon le DSM IV et nous avons interrogé directement les sujets âgés en officine. Ce travail démontre d'une part la faisabilité de ce type d'évaluation clinique de la dépendance, à partir d'un questionnaire adapté des critères du DSM. Les investigateurs n'ont pas rapporté de difficultés particulières vis à vis de la passation de ces questionnaires.

Elle montre également la faisabilité de l'évaluation de la pharmacodépendance médicamenteuse à partir des critères du DSM IV. L'applicabilité de ces critères aux médicaments prescrits est souvent critiquée, mais nous en démontrons ici l'intérêt. Nos résultats sont en effet marquants, 35.2% des sujets interrogés répondent aux critères de la dépendance aux BZD ou apparentés.

De plus nous complétons notre travail par une analyse qualitative de la dépendance dans cette population. Nous identifions ainsi un concept bidimensionnel de la dépendance.

La première dimension est représentée par les items essais d'arrêt infructueux des traitements et les signes de sevrage. Ces données sont contraires aux descriptions classiques, où le sevrage est classiquement associé à la tolérance. Ceci peut nous faire émettre l'hypothèse qu'il existe un conditionnement négatif des sujets. Ils perçoivent les

effets négatifs de la diminution ou de l'arrêt de leur traitement et sont donc moins motivés pour se sevrer et ont alors des risques de rechutes précoces.

La deuxième dimension associe les items prises de doses supérieures et la tolérance. Cette dimension était fortement corrélée au risque d'être dépendant. Ces données contrastent avec la littérature qui décrit une rare tolérance et une dépendance à posologies normales chez les sujets âgés.

Nous pouvons alors émettre l'hypothèse d'un double conditionnement dans cette population. Comme nous l'avons évoqué plus haut, il existe un conditionnement négatif lors des essais de sevrage et de la perception des signes de manque. De plus, il existe parallèlement un conditionnement positif lors des prises de benzodiazépines ou apparentés. Du point de vue du patient, elles sont peu associées à des effets secondaires mais au contraire à un sentiment de bien être ou de soulagement d'une détresse.

La bidimensionnalité de la dépendance dans notre population et le fait que quatre items (sevrage, essais arrêt infructueux, prises de doses supérieures et tolérance) sur sept existant dans le DSM IV permettent de définir 93% des dépendants de notre étude nous conduisent à nous interroger sur la définition de la dépendance aux benzodiazépines dans cette population. Les autres critères, en particulier la préoccupation et le temps passé à chercher et récupérer des consommations, apparaissent moins pertinents pour le diagnostic de dépendance chez les sujets âgés comparativement à des adultes plus jeunes.

Les conclusions de ce travail sont donc très intéressantes, tant au niveau de la prévalence retrouvée que dans cette nouvelle approche descriptive qualitative de la dépendance à partir des critères du DSM IV. Ce travail doit être poursuivi par une étude nationale.

2. Des populations à risque selon les âges (Publications n°2,3,4)

Nous avons poursuivi les travaux sur la pharmacodépendance chez les sujets âgés (Publications n°2, 3, 4).

Nous avons mené une revue de la littérature sur les consommations de BZD et apparentés chez les sujets âgés (Publication n°2). Nous développons à partir d'un cas clinique, le processus d'apparition de la pharmacodépendance chez les sujets âgés.

Nous complétons ce travail par deux travaux plus généraux sur les pharmacodépendances aux SPA chez les sujets âgés. Nous y développons la psychopathologie spécifique de sujet âgé, avec en particulier les intrications entre les processus de vieillissement, de perte d'autonomie et l'apparition de pharmacodépendances. Nous soulignons les prévalences importantes des mésusages de SPA disponibles chez les sujets âgés, entre autres l'alcool et les médicaments, dont BZD et apparentés. Nous mettons en avant les facteurs limitant le

repérage des consommations de SPA chez les sujets âgés, liés en partie aux tabous de la vieillesse et des « derniers plaisirs ». Néanmoins, nous insistons sur le fait qu'il n'est jamais trop tard pour changer de comportement et réduire ou stopper les consommations de SPA. Nous développons également les outils de repérage à disposition dans cette population.

L'objectif de ces travaux concernant les sujets âgés étaient de sensibiliser les intervenants d'addictologie aux spécificités des addictions chez les sujets âgés , de même que de sensibiliser les intervenants en gériatrie au repérage et à la prise en charge des pharmacodépendances dans cette population.

Nous avons complété ce travail chez les sujets âgés en étendant à une autre population de sujets « vulnérables » en addictologie : les adolescents. Cette population a également en commun avec les sujets âgés le fait que, ni les critères DSM de la dépendance, ni les outils de repérage de l'adulte, ne sont validés.

Nous avons mené un travail de revue de littérature sur les facteurs de vulnérabilité des adolescents face aux addictions (publication n°5). Nous avons souhaité distinguer les facteurs favorisant l'initiation des consommations de SPA et ceux favorisant la poursuite des consommations. En effet, les prévalences de consommation de SPA chez les adolescents prouvent que la majorité des adolescents consomment des SPA, en particulier, alcool, tabac et cannabis. Mais seule une minorité poursuit ses consommations et développe un usage problématique, un abus ou une dépendance. Ce travail a donc pour objectif d'une part de discuter les classifications des modes de consommation des adolescents, qui ne sont pas validées; des classifications spécifiques aux adolescents sont proposés. D'autre part, ce travail a l'intérêt de souligner, parmi les facteurs de risque de consommations de SPA, ceux qui sont plus à risque de répétition des comportements de consommations de SPA. Il s'agit majoritairement de facteurs de vulnérabilité individuels. Nous recensons également dans ce travail les outils de repérage spécifiques de cette tranche d'âge.

3. Identification de profils de sujets pharmacodépendants spécifiques selon les SPA (Publication n°6)

La publication n°6 est l'analyse descriptive de la base de données informatique de 1998 à 2007. Nous caractérisons à partir de cette base de données des profils de sujets pharmacodépendants. Nous distinguons les profils en fonction des SPA principales motivant la demande de consultation. Nous notons que les profils de sujets pharmacodépendants au cannabis, aux opiacés, à l'alcool, aux BZD et à la cocaïne diffèrent tous significativement. Seule, la variable couverture sociale ne diffère pas significativement, ce qui est lié au mode de recrutement dans le secteur sanitaire.

Nous établissons ainsi un schéma des différents profils qui se répartissent différemment selon les âges: les sujets dépendants à la cocaïne et au cannabis sont les plus jeunes, ceux dépendants à l'héroïne sont d'âge moyen et ceux dépendants à l'alcool et aux BZD sont les plus âgés. La répartition hommes/femmes est aussi variable: les sujets dépendants au cannabis, à la cocaïne et à l'héroïne, c'est à dire SPA illicites, sont des hommes en majorité alors que le ratio homme/femme est proche de 1 pour l'alcool et que le profil de sujets dépendants aux BZD est féminin. De la même manière, les comorbidités varient, ainsi que les éléments de sévérité. Nous notons de plus que les profils de consommateurs sont différents et que les suivis sont différents. Ainsi les sujets dépendants au cannabis consultent peu en moyenne (3 consultations par personne) alors que les sujets dépendants aux opiacé ont un nombre élevé de consultations, en lien avec les suivis de traitements de substitution. Ce travail est très éclairant sur la diversité clinique d'une consultation d'addictologie sur une période de 10 ans.

Ces différents profils nous conduisent à reconsidérer la spécificité de chacune des pharmacodépendances au sein du tronc commun des addictions. Nous montrons bien qu'il existe des différences indéniables et fondamentales et que les prises en charge doivent être adaptées.

4. Etude de l'observance de la buprénorphine à partir de la base de données informatique (Publication n°7)

Ce travail est original mais non exempt de critiques méthodologiques. Nous nous sommes appuyés sur les données de délivrance des traitements par buprénorphine afin d'en déduire des données d'observance. Nous savons que ces données ne sont qu'un reflet indirect de l'observance, mais néanmoins peu d'études existent sur du long terme. De plus, toutes les données ont été saisies en temps réel au plus près de la réalité clinique des prescripteurs. Enfin la mesure de l'observance des traitements reste complexe à l'heure actuelle. Ainsi parallèlement à notre étude, l'OFDT a mené une étude sur l'observance de la buprénorphine à partir des bases de données de l'Assurance maladie, qui sont également de reflets indirects via des données de remboursement.

Nous nous sommes intéressés aux états, c'est à dire aux délivrances de buprénorphine à un instant t . Nous avons défini un état « stable » quand les délivrances se faisaient maximum 2 jours avant ou après la date théorique de délivrance, les autres délivrances étaient considérées comme des états « instables ». Nous nous sommes également intéressés aux transitions entre les états, ceci nous permettait d'avoir une analyse dynamique de l'observance et une notion d'évolution de l'observance.

Nos résultats sont très satisfaisants et coïncident avec les données d'observance de la buprénorphine mesurées par d'autres méthodes. L'observance est très satisfaisante, nous montrons que l'évolution de l'observance du traitement est bonne dans $\frac{3}{4}$ des cas. Cela signifie que dans la majorité des situations, l'évolution clinique des patients traités par buprénorphine est favorable avec des suivis de délivrances de traitement très proches des délais réglementaires.

Par ailleurs, nous identifions des facteurs de risque de mauvaise observance. Les antécédents criminels sont en particulier des facteurs de risques de mauvaise observance de la buprénorphine selon ce travail.

5. Suivi longitudinal à partir de la base de données de 1998 à 2007 (Publications n°8 et 9)

Nous avons analysé la base de données informatique de manière longitudinale. Les données saisies sont riches quantitativement et qualitativement.

Elles reflètent tout d'abord les évolutions des modes de consommations des SPA depuis 10 ans. Nous nous sommes intéressés spécifiquement aux évolutions des modes de

consommations d'opiacés, il s'agit en effet d'une proportion importante des sujets suivis (publication n°8). De nombreuses mesures ont été prises depuis 10 ans dans l'objectif de faire changer les pratiques à risques dans le milieu des toxicomanies, en particulier à l'héroïne. Nous constatons dans notre travail un changement radical des modes de consommation d'héroïne depuis 10 ans. Les consommations, majoritairement par voie veineuse il y a 10 ans, se font majoritairement par voie nasale en 2007. Cette évolution est un reflet plutôt satisfaisant et positif des politiques de réduction de risques. Mais nous soulignons l'importance de la pharmacodépendance aux médicaments opiacés. Ce phénomène est largement décrit également aux Etats Unis. Le sulfate de morphine reste majoritairement consommé par voie veineuse, alors que les modes de consommation de l'héroïne évoluent parallèlement aux campagnes de prévention depuis 10 ans. Une proportion non négligeable de sujets viennent consulter pour une dépendance à la buprénorphine et à la codéine.

Nous alertons au travers de ces résultats les autorités sanitaires afin qu'elles prennent en compte ce phénomène et qu'elles envisagent des mesures face à cette émergence de dépendances aux médicaments opiacés.

Nous avons ensuite conduit une analyse longitudinale de la base de données au travers des mesures de santé publique prises en matière d'addictions depuis 10 ans (publication n°9). Cette période a été riche pour l'addictologie. Les structures de soins se sont regroupées, les politiques de substitution se sont développées, les politiques de répression ont évolué entre autres.

Nous constatons clairement dans notre travail un impact positif de l'ouverture de l'accès aux traitements de substitution. Mais nous en montrons également l'effet pervers, avec le retour de l'héroïne depuis 2004. Nous montrons l'évolution des consultations pour la pharmacodépendance au cannabis. Il existait une demande qui a diminué dès 2005, suite probablement à une diffraction des demandes sur les différentes structures identifiées « consultations de jeunes consommateurs ». Nous retrouvons également l'impact des mesures judiciaires vis à vis des SPA, nous observons en effet une augmentation des conséquences judiciaires chez les sujets consultant pour une dépendance à l'alcool. Nous soulignons enfin le peu de demandes de soins concernant la cocaïne depuis 10 ans.

Les mesures réglementaires ont donc un impact direct sur les structures de soins en addictologie et sur les recrutements et les profils de consommateurs. Une articulation rapprochée entre les autorités de santé et les structures de soins est donc essentielle pour une meilleure adaptation des mesures en fonction des besoins.

6. Des spécificités, mais un concept commun... (Publication n°10)

Suite à l'identification de tous ces profils et des différences entre les pharmacodépendances, nous avons souhaité revenir sur la définition de l'addiction au sens large. Les pharmacodépendances s'intègrent dans ce concept global, au même titre que les addictions comportementales. La trame commune est celle du comportement inadapté d'un sujet vis à vis d'un objet. Il nous semble important d'évoquer cette définition dans notre travail. En effet, nous disséquons dans nos travaux les particularités des pharmacodépendances en fonction de nombreuses variables, mais nous n'oublions pas que malgré toutes ces particularités, elles s'intègrent dans un ensemble cohérent.

IV. DISCUSSION

Notre travail est original par sa méthodologie, par la durée et par la nature du suivi au plus près d'une pratique clinique quotidienne en addictologie. Il a été mené sur une période riche pour l'addictologie, parallèlement au développement des traitements de substitution et à l'organisation de la discipline et des soins en addictologie. Il n'existe pas de biais de saisie car toutes les données ont été saisies par une personne unique dans la base de données informatique.

A. Limites

La première est que les données de suivi et de traitement ne sont qu'indirectes. Nous avons déduit à partir des données de délivrance de traitement les données d'observance (Publication n°7, Communication n°10) . Nous avons conscience que cette approche ne donne qu'une vue partielle de l'observance; concernant la buprénorphine, nous savons que le trafic ne concerne qu'un faible pourcentage de patients suivis. La prévalence de patients ayant un profil de mésusage de buprénorphine (trafic, revente) est estimée autour de 5 à 7% dans la littérature. Notre postulat de départ est donc qu'une large majorité des patients à qui est délivrée de la buprénorphine l'utilise de manière adaptée. De plus, il s'agit dans notre étude d'une population suivie en milieu spécialisée; on peut émettre l'hypothèse que les sujets en recherche de prescription dans un objectif de trafic ou de revente consulteraient plus volontiers en médecine libérale que dans des centres spécialisés où l'accès aux traitements est plus long et plus restreint.

La seconde limite est que les données objectives de suivi sont insuffisantes. Des dosages urinaires de substances psychoactives n'ont pas été systématiquement effectués ni relevés et ne font pas partie des variables disponibles pour notre analyse . Ces analyses toxicologiques manquent dans l'évaluation globale et dans le suivi de l'efficacité de la prise en charge. On ne peut donc que se fier à la rétention moyenne en traitement et nous n'avons malheureusement pas d'évaluation objective de l'évolution des consommations de substances psychoactives. De nombreux auteurs considèrent que les consommations auto-rapportées sont des marqueurs fiables. Mais l'étude que nous avons effectuée concernant les dosages urinaires chez les patients suivis pour un traitement de substitution aux opiacés nous prouve que les données des dosages urinaires sont essentielles et complémentaires des données auto-rapportées (Communication 13).

La troisième limite est que le nombre de perdus de vue est important. Cela peut s'expliquer de différentes façons. Il peut s'agir de rupture de prise en charge et de traitement du fait du patient ou exceptionnellement du fait du médecin, en cas de non respect du cadre de suivi. Mais il peut aussi s'agir de relais de prise en charge organisé vers la médecine libérale ou vers d'autres structures. Ces deux situations sont très différentes et n'ont pas les mêmes implications cliniques. D'un côté, la rupture de soins est le plus souvent un marqueur de sévérité clinique, alors que les relais se font majoritairement lorsque la situation clinique des patients est stabilisée. Ainsi les données qualitatives concernant leur devenir sont insuffisantes. Nous ne pouvons pas distinguer les ruptures prématurées de traitement des relais effectués vers d'autres structures de soins.

B. Les points fondateurs de l'addictologie : vulnérabilités communes

Tout d'abord, nous avons retrouvé au travers de nos travaux les points communs fondateurs de l'addictologie. Le regard de la société vis à vis des pharmacodépendances a beaucoup évolué au cours des siècles. Les pharmacodépendances ont été imputées aux substances psychoactives en elles-mêmes, on parlait alors de « morphinomanies » ou d' « alcoolisme ». On a également à une certaine époque mis en cause le sujet et on parlait de « tare individuelle héréditaire ». Depuis le milieu du 20ème siècle, se développe un regard intégratif, sous l'impulsion d'Olievenstein, qui fut le premier à parler de l'interaction entre une substance psychoactive, un sujet et un environnement (Publication n°10).

Dans nos travaux, nous avons montré que ce modèle d'interactions est fondamental, et que les facteurs de vulnérabilité se retrouvent quelle que soit la substance psychoactive et quel que soit l'âge des sujets. Ainsi, on identifie de manière stable les antécédents de conduites addictives chez les parents dans 2/3 à 3/4 des cas de pharmacodépendances (Publication n°6). Les antécédents familiaux sont le reflet d'une interaction complexe entre vulnérabilité individuelle et environnementale. Ils traduisent à la fois une héritabilité des conduites addictives largement démontrée lors d'études génétiques, et sont également le reflet de facteurs de vulnérabilité environnementaux, sous forme d'une d'éducation ou d'une certaine transmission des représentations des SPA au sein du foyer parental. Ils peuvent aussi être facteur de risque d'une exposition à des événements traumatisants ou abandonniques liés aux conduites addictives des parents.

Néanmoins, hormis la stabilité de ce facteur « antécédents familiaux », nous avons souligné que le poids des autres facteurs de vulnérabilité varie selon les substances psychoactives ou les âges. Selon les SPA principales motivant les demandes de soins, les prévalences des facteurs de vulnérabilité diffèrent significativement (Travail n°6). De plus, selon les âges, les poids des facteurs de vulnérabilité évoluent. Chez les adolescents, nous montrons que nous pouvons clairement distinguer des facteurs favorisant l'initiation des consommations de substances psychoactives et des facteurs favorisant la poursuite de ces consommations. En effet, les facteurs environnementaux jouent un rôle prépondérant dans l'initiation des consommations de SPA, alors que les facteurs liés au sujet tels que les antécédents familiaux ou les comorbidités psychiatriques jouent un rôle important dans la poursuite de ces consommations (Publication n°5, Communication n°4). Chez les sujets âgés, la situation est quasi contraire. Les facteurs environnementaux ont un impact très élevé sur l'initiation des consommations, mais également sur le développement de pharmacodépendances, en particulier chez ceux n'ayant pas d'antécédents personnels de pharmacodépendance (Publication n°3).

Nous confirmons que le modèle théorique d'interactions substance/individu/environnement est cliniquement très éclairant et pertinent. Nous retrouvons dans nos différents travaux l'importance des interactions dans la compréhension des pharmacodépendances et dans leur prise en charge. Mais ce modèle tend à être transmis de manière identique quelle que soit la substance ou les caractéristiques des sujets. Au sein des catégories « substance », « individu » et « environnement », les facteurs de vulnérabilité évoluent en fonction des SPA et des sujets, en particulier en fonction de l'âge.

Ce modèle intégratif est une trame, qui fonde une base théorique commune de vulnérabilités des addictions. Mais dans une approche plus qualitative et spécifique des pharmacodépendances, cette trame doit être adaptée en fonction des SPA et des sujets.

Elle devrait également être transmise et enseignée, non plus comme un modèle immuable reproductible à l'identique, quelle que soit la situation, mais comme une base théorique susceptible de modifications en fonction des caractéristiques des pharmacodépendances.

De plus, l'identification de différences de facteurs de vulnérabilité selon les pharmacodépendances et selon l'âge conduit à une réflexion sur la prévention et le repérage. Les discours de prévention devraient naturellement être distincts selon les vulnérabilités spécifiques liées aux SPA et liées à l'âge. Mais en France, les campagnes de prévention se centrent encore actuellement beaucoup sur les populations adolescentes et

les consommations de SPA illicites. La récente campagne médiatique de prévention de l'INPES à destination des parents en est un bon exemple. On y parle d'adolescents consommant du cannabis ou de la cocaïne. Ces campagnes sont pertinentes et nécessaires. Nous ne remettons évidemment pas en cause l'importance de la prévention chez les plus jeunes et du repérage précoce. Nous l'avons d'ailleurs développé dans nos travaux (Publications n°5). Mais il est probablement dommage de ne pas plus souvent élargir les campagnes de prévention à toutes les tranches d'âge, aux deux sexes et aux SPA licites. En effet, nous démontrons dans nos différents travaux que la pharmacodépendance est un problème de santé publique vaste et complexe en termes de caractéristiques et de profils de pharmacodépendants.

Parallèlement à ce regroupement clinique des addictions, au travers d'un modèle de vulnérabilités communes que nous venons d'évoquer, et que nous décrivons dans nos travaux (Travail n°10), des théories neurobiologiques communes à toutes les pharmacodépendances ont également émergé et conforté les rapprochements cliniques. Les consommations de substances psychoactives augmentent la libération de dopamine dans le noyau accumbens et stimulent ainsi le système de récompense, quelle que soit la SPA en cause. La pharmacodépendance quelle que soit la substance résulterait d'une perturbation du système de récompense mésocortical dopaminergique. Cette voie finale semble être commune à toutes les pharmacodépendances (Di Chiara et Imperato, 1988). Ce concept est actuellement critiqué, avec en particulier la nouvelle théorie du Collège de France, qui évoque un découplage entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, secondaires à des prises répétées de substances psychoactives dites « toxicomanogènes ». Ce découplage expliquerait la sensibilisation comportementale aux drogues. Ces théories neurobiologiques sont communes à toutes les SPA, quelles que soient les caractéristiques de la SPA (Tassin et al., 2006).

Mais il s'agit de théories expérimentales. Les SPA sont toutes très différentes, cliniquement elles ne produisent pas les mêmes effets et ne sont pas consommées pour les mêmes raisons. Elles ont des particularités pharmacologiques, tant au niveau pharmacodynamique que pharmacocinétique. Elles se distinguent aussi en fonction des effets psychoactifs et des effets néfastes liés à leur consommation. De plus leur disponibilité, leur statut légal et leur représentation sociale sont extrêmement variables. Toutes ces différences entre les SPA ont un impact sur les profils de pharmacodépendances.

Ainsi, la pharmacodépendance clinique est bien plus complexe que celle étudiée expérimentalement. Elle doit intégrer des facteurs de vulnérabilité liés au sujet tels que nous les avons évoqués, mais également des facteurs liés aux SPA. Notre travail nous a permis de distinguer des profils cliniques de pharmacodépendances, en fonction des substances psychoactives, mais également en fonction des sujets.

C. Particularités des pharmacodépendances en fonction des SPA

Nous analysons dans un premier temps, les particularités des pharmacodépendances en fonction des substances psychoactives.

1. Polyconsommations et SPA principales

Nous soulignons qu'une étude clinique des pharmacodépendances analysant les consommations, substance par substance, est artificielle. Cette approche ne reflète pas la réalité clinique, en effet 79.1% des sujets (N= 752) sont polyconsommateurs au sens défini par la HAS (Publication n°6), à savoir consommation simultanée ou rapprochée de deux substances psychoactives. La prise en compte des polyconsommations est essentielle dans l'évaluation initiale et au cours de la prise en charge, comme nous le soulignons dans notre travail (Communication n°8). Les risques sanitaires et sociaux sont aggravés en cas de polyconsommations. De plus, il ne faut pas négliger les risques de transferts de dépendance d'une SPA à une autre dans l'approche longitudinale des sujets.

Néanmoins, notre méthode de travail consiste en une approche clinique de la pharmacodépendance centrée sur le sujet et sur les perceptions de ses consommations et des dommages associés. Le critère de distinction des consommations que nous avons choisi est donc celui de la SPA la plus problématique pour le sujet consultant et à l'origine de sa demande de soins.

Ainsi, d'après ce critère, dans notre travail d'analyse descriptive de la base de données de 1998 à 2007, nous distinguons 5 profils médicosociaux en fonction des SPA motivant la demande de soins (Publication n°6). Ces profils correspondent aux 5 SPA les plus fréquemment motifs de consultation dans notre base de données : opiacés, cannabis, alcool, cocaïne, BZD. Les profils diffèrent tous significativement sur toutes les variables médicales et sociales. Seule la variable « couverture sociale » ne varie pas d'une SPA à une autre. Cela s'explique par le cadre du suivi en milieu hospitalier, qui nécessite une couverture sociale afin d'être pris en charge.

2. Profils

Nous n'avons donc pas identifié de profil commun chez les sujets pharmacodépendants. Les profils varient selon l'âge, le sexe, les consommations associées, les comorbidités, l'insertion professionnelle.

Les profils des sujets dépendants au cannabis et à la cocaïne sont proches de ce qui est décrit dans la littérature: il s'agit majoritairement de jeunes hommes souvent peu insérés socio-professionnellement et encore dépendants de leur entourage familial. Les polyconsommations associant cannabis et cocaïne sont fréquentes. Les complications judiciaires sont très représentées.

Le profil des sujets dépendants aux opiacés est assez semblable à celui décrit dans la littérature actuelle. Les modes de consommations d'opiacés ont beaucoup évolué en 10 ans (Publication n°8). En effet, les consommations d'héroïne par voie veineuse disparaissent au profit des voies nasale et fumée. Les infections virales associées évoluent parallèlement, nous constatons, comme au niveau national et international, une nette régression du VIH mais une prévalence élevée de l'hépatite C (Publication n°8). Le profil des sujets dépendants aux opiacés décrit est bien loin de l'image encore persistante socialement de l'héroïnomane désinséré, violent et dangereux. Au contraire, ils sont plutôt bien insérés socialement : la moitié a une activité salariée et près de 40 % d'entre eux vivent en couple et ont des enfants.

Le profil des sujets dépendants aux médicaments (BZD/apparentés) diffère radicalement des autres profils. Il s'agit du seul profil majoritairement constitué de femmes. Elles présentent des comorbidités associées : addictives comportementales, notamment des troubles du comportement alimentaire et comorbidités psychiatriques.

Contrairement aux autres profils de SPA illicites, ce type de profil de dépendance médicamenteuse est rarement décrit. Il existe encore peu de données dans la littérature sur les modes de consommations des médicaments et la perception par les sujets de leur relation avec leur prise médicamenteuse. La surconsommation médicamenteuse est soulignée en France depuis de nombreuses années, en particulier à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Mais les notions d'abus ou de dépendance aux médicaments sont paradoxalement peu évalués.

Au cours de notre travail, nous montrons au travers de nos différentes analyses que la dépendance médicamenteuse est un phénomène réel mais latent, et insuffisamment évalué et pris en compte.

Dans notre base de données informatique, la dépendance médicamenteuse est fréquente, qu'il s'agisse de dépendance aux BZD et apparentés ou de dépendances aux médicaments opiacés (Publications n°6 et n°8). Nous nous alarmons également face à la prévalence élevée de mésusages médicamenteux chez les adolescents (communication n°5) et chez les sujets âgés (publications n°1 et 2).

3. Caractéristiques de dépendance BZD

Ainsi face au constat de ces carences de données dans la littérature sur les modes de consommation de médicaments, nous nous sommes interrogés sur l'évaluation de la pharmacodépendance à des médicaments prescrits dans les populations cliniques.

Nous avons alors choisi de nous intéresser dans un premier temps à la dépendance aux BZD et apparentés chez les sujets âgés. Cette population spécifique nous semblait pertinente, du fait de nombreux paradoxes. Il existe une abondante littérature sur les dommages médicaux des consommations de BZD et apparentés chez les sujets âgés. Mais malgré tout, les plus de 65 ans représentent la tranche d'âge la plus consommatrice de BZD et apparentés en France. Et paradoxalement il n'existait, à notre connaissance, quasi aucune évaluation de la dépendance à ces médicaments, menée en interrogeant directement des populations cliniques. Le résultat de notre étude est marquant : nous montrons qu'un tiers des sujets âgés consommateurs chroniques de BZD sont dépendants de leur traitement (Publication n°1).

Cette étude souligne plusieurs points très importants. Tout d'abord, ce travail démontre que contrairement à ce qui est souvent rapporté, l'évaluation de la dépendance à des médicaments prescrits est possible. Elle est même, au regard des résultats, justifiée et incontournable, d'autant plus dans des populations plus à risque, tels que les sujets âgés. Cette étude doit d'ailleurs être poursuivie au niveau national.

La principale limite évoquée de l'évaluation de l'abus et la dépendance aux médicaments est l'absence d'outils diagnostiques adaptés et l'inadéquation des critères DSM à ce type de dépendance. En effet, les critères DSM IV sont régulièrement critiqués lors de leur application à des médicaments prescrits. Ainsi la HAS, dans les recommandations sur les prescriptions de BZD chez les sujets âgés, préconise d'utiliser des échelles telles que l'ECAB, qui est une échelle d'attachement aux BZD (Publication n°3) . Mais il ne s'agit pas d'outils diagnostiques et dans un objectif de reproductibilité et de comparabilité des résultats, les critères DSM restent inévitables. Dans notre travail, nous montrons la faisabilité de ce

type d'étude: les critères DSM adaptés en hétéro-questionnaire ont été facilement utilisés chez des sujets consommateurs chroniques de BZD.

4. Intérêt d'une approche qualitative de la pharmacodépendance

Nous ne restreignons pas notre étude à l'approche catégorielle diagnostique à partir des critères du DSM de la dépendance. En effet, cette approche est limitée, elle apporte une réponse binaire sur l'existence ou non d'une dépendance en fonction du nombre de critères de dépendance présents. En complément, nous avons mené une approche qualitative des critères de la dépendance. Cette analyse faite par Analyse en Composante Principale des items de la dépendance est extrêmement informative sur le type et le profil de la dépendance aux BZD dans cette population spécifique de sujets âgés.

Cette approche de la pharmacodépendance est très novatrice et extrêmement intéressante. Elle nous a permis d'identifier un concept bifactoriel de la dépendance aux BZD chez les sujets âgés consommateurs chroniques de BZD. Nous émettons l'hypothèse que cette typologie de la dépendance est un frein à l'arrêt des BZD et apparentés. Cette description est essentielle dans la connaissance de la relation des sujets âgés consommateurs de BZD avec leur traitement.

En effet, nous notons que chez les sujets dépendants, les prises de traitement en dehors des doses prescrites sont corrélées avec la tolérance. De plus, les dommages liés à la consommation de BZD sont très peu perçus et représentés dans les items de la dépendance. Alors que les signes de sevrage des BZD sont très fortement ressentis et mis en avant par les sujets dépendants, et corrélés aux essais infructueux d'arrêt des traitements.

On suppose donc qu'il existe de nombreuses discordances. D'un côté, le sujet âgé a des difficultés temporaires psychologiques ou médicales, il perçoit un soulagement symptomatique et la récompense via les prescriptions de BZD et apparentés. Il ne perçoit pas ou peu les dommages liés aux consommations (troubles cognitifs, chutes ...), mais perçoit le mal être lié au sevrage de BZD, quand il n'en reçoit plus. D'un autre côté, les praticiens connaissent les dommages liés aux consommations de BZD dans cette tranche d'âge, mais en prescrivent pour aider les sujets âgés à faire face aux difficultés liées au vieillissement (pathologies médicales, pertes, deuils...) De plus, ils ne pensent peut être pas au risque de dépendance dans cette tranche d'âge, puisque comme nous l'avons évoqué, ce risque est finalement peu évalué dans la littérature. Il est même parfois considéré comme

inexistant, tel que cela est sous entendu dans les recommandations de la HAS sur les BZD chez les sujets âgés.

On imagine ainsi qu'il existe un décalage entre les inquiétudes et les perceptions médicales et celles du patient. Ces discordances sont des barrages vis à vis des réductions et de l'arrêt des BZD et apparentés chez les sujets âgés. L'accompagnement de la prescription doit être adapté aux profils décrits. Nous supposons que si les praticiens et pharmaciens évoquaient la durée limitée dans le temps de la prescription de BZD et apparentés dès l'instauration du traitement, cela faciliterait la programmation de l'arrêt. La réduction des posologies doit être encadrée médicalement, et menée très progressivement en tenant compte des perceptions du sujets afin de favoriser un sevrage efficace.

Par ailleurs, en dehors des BZD, que nous venons d'évoquer, nous percevons empiriquement que les formes cliniques de pharmacodépendances varient pour toutes les SPA. La pharmacodépendance n'a pas les mêmes caractéristiques quand il s'agit d'opiacés, de cocaïne ou de BZD par exemple. Les signes de dépendance dits « physiques » sont les « signes de sevrage » et la « tolérance ». Ils ne sont pas présents pour toutes les SPA et seront plus perceptibles par le sujet et par l'entourage en cas de dépendance aux opiacés et à l'alcool qu'au cannabis ou à la cocaïne. D'autre part, la notion centrale de compulsion et de craving, décrite dans toutes les pharmacodépendances, est plus ou moins importante selon les SPA. Elle n'est pas facile à évaluer, il s'agit d'un critère plutôt subjectif. Mais si on se réfère au DSM IV, le craving se reflète indirectement au travers des critères de « temps passé à chercher la substance ou à en récupérer des effets ». La notion de perte de contrôle de son comportement et de perte de liberté de s'arrêter se traduit par le critère « essais infructueux d'arrêt ». La perte de contrôle ne survient pas de la même manière ni au même moment de l'histoire addictologique en fonction des SPA. Enfin, les critères de conséquences des consommations sont importants dans le diagnostic de pharmacodépendance. Les conséquences sont évaluées par le critère des « dommages sociaux, professionnels ou familiaux » et « poursuite des consommations malgré les conséquences ». Ceci étant, en fonction des caractéristiques des SPA, les conséquences peuvent être très variées (judiciaires, psychologiques, sociales ou financières, médicales...) et leurs perceptions par le sujet ou un tiers peut conduire à l'accès aux soins.

Notre hypothèse est que la méthode appliquée pour l'étude qualitative de la dépendance aux BZD chez les sujets âgés peut être utilisée dans différentes populations cliniques de pharmacodépendants. Les profils de pharmacodépendants diffèreraient probablement significativement en fonction des SPA. D'autre part, il serait intéressant de compléter le travail mené chez les sujets âgés par une étude chez des sujets jeunes dépendants aux

BZD. Cette comparaison nous permettrait de distinguer les caractéristiques des profils liées à la SPA de celles liées à l'âge.

Ainsi, cette approche qualitative est très informative et s'intègre dans une approche globale, qualitative de profils de sujets pharmacodépendants.

5. Impact de la pharmacologie des SPA

Parmi les spécificités des SPA, la pharmacologie des substances joue évidemment un rôle essentiel dans l'émergence et les formes cliniques de pharmacodépendances. Cette affirmation semble évidente, or dans la prise en charge clinique de patients polyconsommateurs ayant des comorbidités, les addictologues auraient peut-être tendance à l'oublier.

La pharmacologie des SPA est à l'origine des effets psychoactifs potentiels. Ces effets conditionnent la représentation des SPA et la motivation des sujets à la recherche de la SPA. Les effets recherchés par les sujets peuvent ensuite être diversifiés; il existe en effet une grande variabilité interindividuelle des effets ressentis recherchés pour une même SPA. De plus, la pharmacologie des SPA conditionne également les effets négatifs liés à la consommation de SPA. Il peut exister un effet inhibant toute reprise de consommation d'une SPA en cas d'effets négatifs dès la première prise ou après une période plus longue de consommations. Ainsi, nous évoquons le caractère quasi ubiquitaire des effets du cannabis, qui peut être à la fois désinhibant, sociabilisant, sédatif, anxiolytique, antalgique... Ses caractéristiques jouent un rôle certain dans la diffusion de son utilisation. Ses propriétés pharmacologiques font qu'il peut répondre à de nombreuses attentes et fragilités des sujets. La consommation de cannabis est d'ailleurs très répandue, que ce soit en SPA principale ou associée (Publications n°5 et 6). D'autre part, la cocaïne dont les effets psychoactifs entretiennent une impression de puissance personnelle est source de beaucoup de trafic selon les données nationales. La prévalence de consommation est élevée dans nos travaux, essentiellement en consommation associée (Publication n°6, Communication n°8). Cependant la cocaïne est une SPA rarement à l'origine de demandes de soins comme SPA principale (Communication 9). On peut émettre l'hypothèse que la pharmacologie de la cocaïne explique ce phénomène en partie. Le renforcement positif lié aux consommations est majeur, alors que les signes de dépendance physique sont peu perceptibles et les effets secondaires peuvent apparaître relativement tardivement et ne seront pas nécessairement identifiés comme secondaires aux consommations de SPA. En effet, les effets secondaires principaux des consommations de cocaïne sont cardiovasculaires. Les patients sont donc vus dans des services de médecine ou de cardiologie et le repérage des consommations de

SPA reste insuffisant, d'autant plus quand il s'agit de SPA illicites. Néanmoins les recommandations de prise en charge de sujets dépendants à la cocaïne préconisent désormais clairement un dépistage systématique des consommations de cocaïne chez les jeunes ayant des accidents cardiovasculaires.

6. Impact des traitements

L'existence ou non de traitements médicamenteux spécifiques et efficaces d'une pharmacodépendance à une SPA est une variable à prendre en compte dans la comparaison des pharmacodépendances. Cette condition interfère probablement dans la motivation, l'accès et la rétention en soins. Dans le cas de la dépendance à l'héroïne par exemple, il existe des traitements de substitution ayant largement démontré leur efficacité depuis plus de 15 ans en France. Par ailleurs, la dépendance à l'héroïne se caractérise par l'émergence rapide de signes physiques de sevrage et d'une tolérance rapide. Les conséquences négatives des consommations apparaissent rapidement et sont vite perçues par les sujets. Nous émettons donc l'hypothèse que dans ce cas précis, entre les dommages liés aux consommations et les bénéfices attendus du traitement, la balance motivationnelle pèse assez rapidement vers la demande de soins. Nous montrons d'ailleurs que les patients suivis pour une dépendance aux opiacés et sous traitement de substitution ont une durée moyenne de suivi élevée, une rétention en soins et une observance correcte (Publication n°7).

Mais il n'existe pas de traitements de substitution pour les autres SPA en dehors des substituts nicotiniques pour le sevrage tabagique. Actuellement, des traitements ciblant le craving se développent dans le domaine de la dépendance à la cocaïne et à l'alcool. Mais leur efficacité reste actuellement variable selon les individus et aucun traitement n'a d'autorisation de mise sur le marché.

7. Représentation sociale et disponibilité des SPA

Enfin, parmi les caractéristiques liées aux SPA, il est probable que la représentation et la disponibilité des SPA aient un impact sur les profils de consommateurs observés. Nous constatons que la consommation de cannabis, dont les propriétés sociabilisantes sont largement soulignées dans la littérature est un motif fréquent de consultation. Mais les demandes sont finalement rarement spontanées, les consommations de cannabis ne sont pas perçues comme problématiques par le sujet. De plus, les réseaux sociaux sont en général également consommateurs, il existe une acceptabilité sociale élevée. On note que

les demandes de consultations sont fréquemment liées à des problèmes judiciaires. Comme la rétention dans les soins n'est pas importante, le nombre moyen de consultations est faible, en accord avec les données nationales (Publication n°6). La perception des risques inhérents à la consommation et à l'abus ou la dépendance est probablement biaisée par la large disponibilité et la banalisation des consommations.

Nous montrons que la disponibilité des SPA conditionne beaucoup les consommations de SPA des adolescents et des sujets âgés. Les sujets âgés et les adolescents consomment en effet majoritairement ce qui est disponible, bien souvent au sein même du foyer: alcool, tabac et médicaments (BZD, antalgiques) (Publications n°3 et 5, communication n°4) . Pour finir, le réseau social, l'entourage des consommateurs et les représentations des SPA dans cet entourage jouent également un rôle important. Ils ont un impact dans l'initiation des consommations, surtout à l'adolescence, et dans la répétition des consommations, chez les sujets adultes et chez les plus âgés. Nous retrouvons d'ailleurs des prévalences très élevées de consommations de SPA dans l'entourage, les conjoints en particulier, chez les sujets consultant en addictologie (Publication n°6 et communication n°7).

D. Particularités des pharmacodépendances en fonction des sujets

Dans un second temps, nous analysons les particularités de la pharmacodépendance en fonction des sujets.

1. Particularités liées à l'âge

Tout d'abord, nous soulignons que les facteurs de vulnérabilité vis à vis de la pharmacodépendance varient selon l'âge. Néanmoins de nombreux parallèles peuvent être effectués entre les âges extrêmes : adolescents et sujets âgés.

Au niveau pharmacologique, ces deux tranches d'âge sont plus sensibles aux effets psychoactifs des SPA et ont des risques plus élevés de conséquences négatives de leurs consommations. Ils partagent une vulnérabilité physiologique liée à l'âge. Chez les adolescents, les consommations de SPA avant 14 ans peuvent entraîner une sensibilité plus élevée à la récompense, des modifications des récepteurs dopaminergiques définitives donc une vulnérabilité établie à l'âge adulte vis à vis de la dépendance. Les sujets âgés sont quant à eux plus sensibles aux effets psychoactifs et aux effets secondaires des SPA du fait du vieillissement et des modifications physiologiques liées à l'âge.

Des facteurs de risque psychologiques inhérents à l'âge peuvent être soulignés dans les 2 groupes. Les adolescents, comme nous l'évoquons dans nos travaux (Publication n°5, communication n°3 et 4), présentent des traits élevés de recherche de nouveauté. Ces traits les exposent aux expérimentations de SPA. De leur côté, les sujets âgés expérimentent des successions de pertes et de deuils : perte d'autonomie, de bonne santé, de place sociale et deuils de l'entourage. Elles fragilisent les sujets âgés vis à vis des consommations de SPA avec le risque de rechercher des effets autothérapeutiques.

A ces deux âges de la vie, les facteurs environnementaux jouent un rôle important vis à vis du développement de pharmacodépendances. Chez les adolescents, les facteurs environnementaux, tels que l'influence des pairs jouent un rôle essentiel dans l'initiation des consommations de SPA mais nettement moindre dans la perpétuation du comportement, c'est à dire l'émergence de la pharmacodépendance. Alors que chez les sujets âgés, le poids des facteurs environnementaux est important dans l'émergence d'abus ou de dépendance. En effet, l'isolement social, les événements de vie traumatiques et les pertes importantes (deuils, travail...) dans un environnement stressant ou conflictuel sont des facteurs de risque favorisant l'apparition d'addictions.

Au niveau psychopathologique, le processus de séparation/individuation est en question dans les deux tranches d'âge. Les deux processus peuvent sembler contraires. En effet, les adolescents se séparent de leurs parents et recherchent l'autonomie, alors que les sujets âgés expérimentent une perte progressive d'autonomie. Néanmoins, les modes d'adaptation à ces processus peuvent être identiques avec le recours aux SPA et le développement de pharmacodépendances. En schématisant, on peut considérer que les adolescents cherchent un objet extérieur pour mieux se séparer et s'autonomiser. Les sujets âgés de leur côté cherchent un objet extérieur de dépendance qu'ils ont l'illusion de contrôler, alors qu'ils subissent une perte progressive d'autonomie.

En ce qui concerne les critères diagnostiques de la dépendance, nous avons souligné dans nos travaux, que les critères du DSM IV n'étaient validés ni chez les sujets âgés, ni chez les adolescents (Publications n°3 et 5). Les items concernant les conséquences socioprofessionnelles manquent de spécificité dans ces deux populations. Néanmoins, il n'existe pas d'autres critères alternatifs et comme nous l'avons évoqué, le développement d'approches qualitatives permettrait de pallier les carences d'une approche quantitative (Publication n°1).

2. Particularités liées au sexe

Nous notons également des différences importantes de profils de pharmacodépendances en fonction du sexe. La majorité des consultants en addictologie pour des consommations de SPA illicites sont des hommes dans nos travaux et dans la littérature.

Mais nous constatons que les femmes consultent plus volontiers pour des dépendances aux BZD. Elles cumulent d'ailleurs des facteurs de sévérité : antécédents familiaux, comorbidités psychiatriques et addictions comportementales (Publication n°6), comparativement aux profils de pharmacodépendances aux SPA illicites et à l'alcool. Nous retrouvons également une majorité de femmes dépendantes aux BZD dans notre travail mené chez les sujets âgés (Publication n°1). Par contre, dans le cas des consultations pour dépendance à l'alcool, on note que le ratio homme / femme est autour de 1 (Publication n°6).

Les différences de profils selon le sexe peuvent s'expliquer par des différences liées au sexe « biologique » et des différences liées au genre. Le « sexe » se réfère à des caractéristiques biologiques, aux organes reproductifs et à leurs fonctions ou à l'activité hormonale. Le « genre » renvoie à des rôles ou à des relations socialement construits, à des traits de personnalité, des attitudes, des conduites, des valeurs que la société attache à un sexe.

Il existe naturellement des différences physiologiques liées au sexe. Les femmes ont un volume de dilution moins important que celui des hommes et sont plus sensibles aux effets psychoactifs et aux effets néfastes des SPA à quantités égales consommées. De plus, les femmes consommatrices de SPA sont exposées à un risque d'infertilité et de grossesses à risque. Elles ont également plus de conduites à risque sexuelles et un risque de transmission du VIH supérieur à celui des hommes (Jauffret-Roustide et al., 2009). De plus elles souffrent encore de représentations sociales péjoratives. En France, l'image de la femme solitaire consommant des SPA de manière clandestine et en cachette reste très présente et stigmatisante.

Les types et modes de consommations diffèrent donc entre hommes et femmes. De plus, la moindre représentation des femmes au sein des consultants pose la question d'une moindre accessibilité aux soins chez les femmes. Cette différence d'accessibilité aux soins n'est pas mesurée, puisque l'on manque de données sur la population de pharmacodépendants n'ayant pas de suivi ou étant suivis en structures non spécialisées. Mais nous pouvons quand même nous interroger sur l'adaptation actuelle des structures de soins à la prise en charge des femmes.

Les modes d'entrée dans les soins varient entre les hommes et les femmes. Nous avons évoqué la fréquente entrée dans les soins spécialisés via le système judiciaire chez les hommes consommateurs de SPA illicites ou d'alcool. Mais les femmes entrent peu dans les

soins via ce système. Elles accèdent plus volontiers aux soins via des systèmes médicaux, en particulier par la médecine générale. L'accès aux soins spécialisés ne se ferait donc pas systématiquement et moins facilement. De plus, les femmes cumulent de nombreuses craintes inhibant la demande de soins dans des centres spécialisés. Une de ces limites d'accès aux soins évoquée chez les femmes pourrait être leur fonction et leur responsabilité parentale. Elles sont sensibles aux risques de placement de leurs enfants, elles craignent le jugement de la société (soignants, travailleurs sociaux entre autres) par rapport à leurs difficultés. Elles craignent aussi de devoir obtenir de l'aide de l'entourage et de devoir leur parler des difficultés. Elles ressentent fréquemment une honte et une culpabilité importante, en regard de l'image négative renvoyée aux autres; ce sentiment est probablement accentué du fait des représentations sociales. Une des pistes facilitant l'accès aux soins pour les femmes serait le développement de structures d'accueil mères/enfants. Certaines existent et ont montré des résultats intéressants, mais elles sont rares.

3. Intérêt d'une nouvelle approche clinique

a) Un concept et un contexte de suivi original en addictologie

Nous mettons en avant dans ce travail l'intérêt d'une nouvelle approche clinique au plus proche des patients que l'on pourrait qualifier de « naturalistique » (Communication n°6). Nous avons en effet utilisé un outil original pendant près de 10 ans. La création d'une base de données informatique permettant la saisie en temps réel des consultations est un concept tout à fait nouveau en addictologie. D'autant plus que cette base de données a été créée au moment du début des regroupements autour de l'addictologie.

Cette saisie systématique, par un unique praticien, en temps réel, des données de suivi permet d'obtenir un reflet direct d'une activité de consultations d'addictologie. Le contexte des consultations est d'ailleurs lui aussi original, car il s'agit de suivis de patients présentant des dépendances aux SPA illicites au sein d'une consultation hospitalière. Cette distinction est importante, car beaucoup des données disponibles dans la littérature concernent des centres de soins spécialisés en toxicomanie (CSST). Nos résultats sont donc très complémentaires des résultats des enquêtes RECAP par exemple, menées en CSST.

Nous montrons au travers de nos résultats la faisabilité des suivis de patients pharmacodépendants aux SPA illicites au sein de consultations hospitalières. Les résultats obtenus concernant les traitements de substitution montrent que ce cadre de suivi est tout à

fait pertinent et efficace. Néanmoins, comme nous l'avons évoqué dans nos travaux, ce type de prise en charge hospitalière concerne une population mieux insérée socioprofessionnellement que celles des centres de soins spécialisés pour toxicomanes.

Cette approche clinique nouvelle nous permet également des analyses transversales et longitudinales. Elle est globale et centrée sur le sujet. Elle nous permet de prendre en compte la pharmacodépendance dans tout sa complexité clinique, au delà d'une approche centrée sur les SPA.

b) Au delà d'une approche centrée sur les SPA

L'approche des pharmacodépendances se fait classiquement substance par substance. Théoriquement, il est classique de distinguer pharmacologiquement les différentes dépendances au travers des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des substances psychoactives. Les études menées en recherche fondamentale ne s'intéressent qu'à une SPA précise, pour des raisons de rigueur méthodologique indiscutables. De même, les études de recherche clinique psychocomportementales ou de neuroimagerie ne s'intéressent souvent qu'à des formes « pures » de pharmacodépendances. Ainsi, pour des raisons de méthodologie, de significativité et pour éviter les biais, les polyconsommations sont exclues, de même que les comorbidités psychiatriques. Ces données sont essentielles pour construire des modèles de compréhension et développer des approches thérapeutiques des pharmacodépendances. Mais elles sont très éloignées de la pratique clinique telle que nous l'avons décrite, avec notamment la prévalence élevée des polyconsommations (Communication n°8), des comorbidités médicales et psychiatriques (Publication n°6).

Il existe néanmoins un système d'addictovigilance, qui est plus proche de la réalité, mais il ne s'intéresse également qu'aux SPA et non au sujet dans la globalité de ses polyconsommations. De plus, une de ses limites est qu'il fonctionne essentiellement à partir de notifications spontanées de cas de pharmacodépendances. Ce système ne renvoie donc qu'une image parcellaire des phénomènes de pharmacodépendances.

c) Caractérisation de la pharmacodépendance

Notre approche globale centrée sur le sujet nous a permis d'aborder la pharmacodépendance sous plusieurs angles et de la caractériser. Nous avons tout d'abord caractérisé la pharmacodépendance selon les SPA (Publication n°6). Nous avons identifié des profils différents selon les SPA et nous avons également longitudinalement pu caractériser des modes de consommation de SPA, en particulier des opiacés (Publication n°8).

Nous pouvons également faire ressortir des profils de sévérité clinique. La sévérité des pharmacodépendances aux SPA s'évalue classiquement sur des critères de consommations des SPA. Mais notre approche nous a permis d'élargir la notion de sévérité à une sévérité clinique plus globale. Nous identifions ainsi les antécédents familiaux, les antécédents psychiatriques et les comorbidités addictives. De plus, nous mettons en exergue dans notre étude sur l'observance de la buprénorphine des facteurs favorisant l'observance et d'autres étant à risque de mauvaise observance du traitement (Publications n°6 et 7, communications n°7 et n°9).

Enfin, de manière complémentaire, nous avons caractérisé la pharmacodépendance à une SPA spécifique (BZD) au sein d'une population d'âge spécifique. Cette étude a également été menée selon une méthode d'évaluation centrée sur le sujet.

d) Un regard au delà des données épidémiologiques de consommation

Cette approche permet enfin d'avoir un regard au delà des données épidémiologiques. Nous constatons ainsi concernant la cocaïne une distorsion entre les données épidémiologiques et les données cliniques. Les données épidémiologiques et judiciaires annoncent une arrivée massive de cocaïne ces dernières années en France. Mais les demandes de soins en services spécialisés concernant la cocaïne comme substance psychoactive principale restent stables depuis 10 ans et sont faibles, comme nous le montrons dans nos travaux (Publication n°6 et communication n°9).

Nous savons néanmoins que les demandes de soins en milieu spécialisé en addictologie ne sont qu'un marqueur imparfait des demandes de soins en général. En effet, elles ne tiennent pas compte des demandes faites en médecine générale, en psychiatrie ou pour des pathologies non spécifiques (cardiovasculaires par exemple) prises en charge dans des services non dédiés à l'usage de drogue. Cette critique est également applicable aux autres

SPA : cannabis, BZD, opiacés entre autres. Or pour ces dernières SPA, comme nous l'évoquons dans nos travaux, les demandes de soins sont proportionnellement plus élevées et plus cohérentes avec les données épidémiologiques de consommations que pour la cocaïne.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises par rapport à ces demandes faibles. Il pourrait exister un usage occasionnel ou un abus de cocaïne sans que la dépendance ne survienne rapidement. De plus la dépendance à la cocaïne ne s'exprime pas qualitativement de la même manière que celle des autres SPA telles que l'héroïne en particulier, à laquelle elle est souvent comparée. Les symptômes de dépendance varient : la dépendance à l'héroïne se caractérise par une tolérance rapide et des signes physiques de sevrage d'apparition précoces chez les consommateurs réguliers. Il existe donc un craving important associé à un besoin physique de consommer et donc un désintérêt des activités extérieures. La dépendance à la cocaïne va s'exprimer différemment. Le syndrome de sevrage est discret et se manifeste plutôt par des symptômes neuropsychiatriques (insomnie, agitation, tension interne). Il n'existe pas ce besoin physique de consommer mais un craving très important, lié à un effet de récompense très intense de la cocaïne.

L'héroïne exerce un effet sédatif, alors que la cocaïne exerce un effet psychostimulant qui entraîne une facilitation des contacts, une hyperactivité physique et psychique. Les effets de la cocaïne sont donc probablement mieux acceptés socialement que ceux de l'héroïne. Il existe sans doute une tolérance sociale, culturelle et individuelle vis-à-vis des consommations de cocaïne et de leurs effets. Cette tolérance conduit à un retard dans la perception des troubles liés à l'usage de cocaïne et dans l'émergence de demandes de soins.

Enfin, on peut s'interroger sur l'adéquation entre l'offre de soins proposée dans les centres d'addictologie et les profils des patients dépendants à la cocaïne. Les structures de soins en addictologie sont habituées à prendre en charge des sujets dépendants à l'alcool et également aux opiacés, mais nettement moins à la cocaïne. Le constat de la faible demande de soins est observé au niveau national. En effet, en 2007, parmi les personnes qui ont fréquenté une structure spécialisée en addictologie, 2 % déclaraient que la cocaïne était le premier produit consommé et 4 % déclaraient que la cocaïne était le premier produit ayant entraîné une dépendance. Une hypothèse est que la demande de soins des populations non désinsérées s'exprime difficilement dans ce cadre très stigmatisant (HAS, 2010). De plus, il n'existe pas de traitement de substitution à la cocaïne ou de traitement pharmacologique réputé efficace. Néanmoins, nous espérons que le développement des traitements ciblant le craving et les recommandations récentes permettront une meilleure harmonisation et

adaptation des prises en charge avec le développement de programmes de soins particuliers (HAS, 2010).

4. Impact des politiques de santé publique en addictologie

Enfin, nous avons mis en exergue au cours de ce travail l'impact des politiques de santé publique en matière d'addictions depuis 10 ans.

a) Emergence de nouvelles populations de pharmacodépendants

Nous soulignons tout d'abord l'émergence de nouvelles populations dans le champ de l'addictologie avec les différents profils que nous avons évoqués. Nous supposons que l'apparition de ces nouveaux profils est à corrélérer avec les politiques installées en matière d'addictions depuis 10 ans.

En effet, les plans gouvernementaux mis en place successivement depuis 1999 ont permis une assimilation progressive sociale et politique du concept d'addictions.

Le plan gouvernemental 1999/2001 est considéré comme princeps et fondamental dans l'organisation de l'addictologie comme discipline en France. Ses objectifs principaux étaient la prévention, le repérage des consommations de SPA et la formation des intervenants spécialisés et non spécialisés. Suite à ce plan, de nombreuses campagnes d'information et de prévention ont été promues à destination du grand public et des intervenants des champs sanitaires et médico sociaux. Des formations spécialisées (DESC d'addictologie, DIU, capacités d'addictologie) ont été développées. La MILDT est dès lors devenu un maillon central dans la recherche, la formation et la politique en matière d'addictions en France.

Ainsi, les plans mis en place par la MILDT depuis 1999 ont permis de commencer à construire une réponse sanitaire globale et intégrée, répondant aux diverses composantes de la maladie addictive, traitant spécifiquement les conduites de consommations pathologiques et, parallèlement, les complications psychiatriques et somatiques et, surtout, permettant la continuité des soins. Nous pouvons donc supposer que toutes ces mesures ont permis un élargissement progressif des populations consultant en addictologie.

Effectivement, jusqu'à présent la prise en charge des addictions concernait majoritairement des sujets d'âge moyen, comme le confirme la moyenne d'âge de notre étude (Publication n°6) et la littérature. Mais dans nos travaux, nous notons l'apparition progressive de deux

populations plus spécifiques au sein des consultations d'addictologie: celle des adolescents et celle des sujets âgés (Publications n°3, n°4 et n°5).

Tout d'abord, concernant les adolescents, la tranche d'âge réellement concernée est difficile à délimiter. On l'évalue en général entre 15 et 25 ans en y incluant les jeunes adultes, qui peuvent encore présenter des problématiques adolescentes avec les difficultés d'autonomisation et d'individuation (Travail n°4 et communications n°3 et 4). Cette population a fait son entrée en addictologie surtout par le biais des consultations cannabis apparues en 2005, devenues ensuite consultations de jeunes consommateurs (Travail n°9).

Ces consultations étaient fléchées et ont permis une diffusion du message des conduites à risque de l'adolescence. Les consommations de substances psychoactives sont incluses dans les conduites à risque et leur prévention est intégrée dans une prévention plus globale de la santé. L'importance du repérage précoce est un message largement diffusé, notamment au sein des établissements scolaires. De nombreux travaux, sous l'impulsion des plans gouvernementaux vont dans le sens de repousser l'âge ou d'éviter les expositions précoces aux SPA. Une campagne médiatique récente de l'INPES a d'ailleurs pour objectif la sensibilisation de l'entourage et des parents vis à vis des consommations de SPA des adolescents et souligne l'importance d'en parler rapidement (campagne INPES 2010).

Désormais, les consultations de jeunes consommateurs sont intégrées au sein des CSAPA, Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie. Ce sont des structures résultant du regroupement des services spécialisés pour l'alcool et les drogues (CCAA et CSST), prévu par le décret du 14 mai 2007. La plupart sont en cours de constitution dans toute la France. Ce sont des centres médico-sociaux, qui peuvent être gérés par des établissements publics de santé (hôpitaux) ou par des associations régies par la loi du 1er Juillet 1901, sous condition de l'obtention d'un conventionnement du ministère de la Santé.

La seconde population est celle des sujets âgés. Le phénomène émergent des pharmacodépendances chez les sujets âgés résulte de deux phénomènes. D'une part, nous assistons à des progrès constants de la médecine et à un allongement progressif de l'espérance de vie. Ainsi, il existe un vieillissement de la population, avec parallèlement des redéfinitions des concepts de vieillissement et des limites définissant le sujet âgé (Publication n°3) . De plus, comme nous l'avons évoqué, on observe une amélioration progressive du repérage et de la prise en charge des addictions depuis 10 ans. Nous voyons

donc désormais des sujets âgés consultant pour des pharmacodépendances en milieu spécialisé (Publication n°3).

Il s'agit majoritairement en France de mésusage d'alcool ou de BZD (Publications n° 1 et 3). Mais aux Etats unis, par exemple où la méthadone est prescrite depuis 40 ans, les centres de soins recensent actuellement des nonagénaires traités par méthadone. Les auteurs s'intéressant spécifiquement aux pharmacodépendances chez les sujets âgés annoncent d'ailleurs une augmentation importante de la prévalence des consommations de SPA illicites chez les sujets de plus de 65 ans dans les 20 ans à venir, du fait du vieillissement de la génération du babyboom.

Pourtant, la notion de pharmacodépendance dans cette population est encore difficile à faire accepter. Nous sommes confrontés à un double tabou. D'une part le sujet âgé représente socialement le « sage », il ne peut donc pas perdre le contrôle de son comportement. D'autre part, la prise en compte de la pharmacodépendance induit un objectif de changement de comportement de consommation de SPA. Or chez le sujet âgé, la notion de « dernier plaisir » est très forte. Dans l'inconscient collectif persiste donc encore cette idée du plaisir ultime que l'on ne peut pas se permettre de retirer aux sujets âgés en « fin de vie ».

A ces problèmes de représentation se surajoutent des problèmes diagnostiques et nosographiques, que nous avons longuement discutés dans nos travaux (travail n°1 et n° 3 et n°2), d'autant plus complexes qu'il s'agit majoritairement de pharmacodépendances à des médicaments prescrits, BZD plus spécifiquement. Nous montrons ainsi en nous appuyant sur les critères du DSM IV que la dépendance aux BZD prescrits existe chez environ 1/3 des sujets de plus de 65 ans se présentant pour un renouvellement d'ordonnance de BZD ou apparentés à la pharmacie (Travail n°1). Proportionnellement à l'ampleur potentielle de ce problème de santé publique, il existe un peu de données dans la littérature concernant la pharmacodépendance chez les sujets âgés. De plus, il n'existe aucune donnée au delà de 75 ans.

Néanmoins, certains auteurs s'accordent de plus en plus à souligner l'émergence de la pharmacodépendance chez les sujets âgés, mais peu de mesures sont prises. Les addictologues sont peu formés aux spécificités de la prise en charge chez les sujets âgés et les gériatres encore peu sensibilisés aux risques de pharmacodépendance.

Les campagnes de prévention en population générale concernent systématiquement les risques liés aux consommations de substances psychoactives chez les adolescents, entretenant une représentation du jeune homme ayant des problèmes de drogues. Ce stéréotype est loin des différents profils que nous avons retrouvés. Nous avons démontré que les profils de consommateurs et les parcours pouvaient être très différents tant au

niveau des SPA consommées ou des caractéristiques sociodémographiques. Les messages de prévention devraient en tenir compte afin de sensibiliser la population générale en particulier au fait que la pharmacodépendance peut survenir à tout âge.

b) Impact des politiques de répression vis à vis des SPA

Nous notons dans notre travail un impact des politiques de répression à l'encontre des consommations de SPA sur les consultations. Pour les SPA illicites, nous ne nous étonnons pas de constater une prévalence élevée des complications judiciaires. Il s'agit d'ailleurs d'un mode d'entrée fréquent en consultation.

Comme il l'est évoqué dans la littérature, une majorité des consultations pour le cannabis se font via la demande du système judiciaire. Le nombre d'interpellations pour usage de stupéfiants est en constante augmentation depuis 10 ans; le cannabis est la principale SPA en cause. Aussi pour éviter une approche uniquement répressive, se développent actuellement des mesures alternatives. Depuis 2008, les stages de sensibilisation à l'usage de stupéfiants ont été instaurés. Leur mise en place a été très débattue, notamment du fait de résistances des structures de soins à l'instrumentalisation du soins par le système judiciaire. C'est une sanction d'un genre nouveau située entre la poursuite pénale et le suivi médical. Elle élargit la palette des choix pour un traitement différencié et individualisé de l'usage de stupéfiants. Prévus par l'article L 131-35-1 du code pénal et par les articles R131-46 et R 131-47 du code pénal en application du décret du 26 septembre 2007. Ce stage peut être proposé par le ministère public au titre des mesures alternatives aux poursuites et de la composition pénale. L'obligation d'accomplir le stage peut aussi être prononcée dans le cadre de l'ordonnance pénale et à titre de peine complémentaire. Elle est applicable à tous les majeurs et aux mineurs de plus de 13 ans. Ce stage peut également être proposé à toute personne faisant l'objet d'une interpellation pour une autre infraction mais dont l'audition révèle un usage occasionnel de produits stupéfiants. Les objectifs de cette mesure alternative sont multiples. Il s'agit d'une part de faire prendre conscience des dommages sanitaires induits par la consommation de produits stupéfiants et, d'autre part, des incidences judiciaires et sociales d'un tel comportement. Il s'agit de stages d'information éducationnelle, sur le mode collectif et non de moments individuels d'évaluation tels qu'ils se déroulent au cours d'une consultation médicale. 1600 stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants ont été ordonnés en 2008, dont 300 ont concerné des mineurs.

Nous remarquons également l'impact des mesures répressives à l'encontre de la conduite sous l'emprise de l'alcool. Nous montrons d'ailleurs dans notre étude descriptive que les complications judiciaires concernent de plus en plus les sujets dépendants à l'alcool et ne concernent plus uniquement les sujets dépendants aux substances illicites (Publication n°6).

c) Impact des politiques de substitution : les succès de la buprénorphine

Notre étude permet aussi de faire un bilan des différentes mesures concernant les traitements de substitution en France depuis 10 ans.

Dans un premier temps, nous confirmons que le bilan de l'introduction de la buprénorphine est largement positif, comme souligné par de nombreux auteurs.

Nos travaux ont de plus permis d'obtenir des données de délivrance de traitement par buprénorphine. Nous démontrons ainsi que l'observance de la buprénorphine est bonne. Elle est comparable à de nombreuses autres pathologies chroniques (Travail n°7, Communication n°10). Près de trois quarts des patients sont bien observants, ce qui est comparable aux données nationales obtenues à partir des données de l'assurance maladie pour 2006/2007 (Canarelli et Coquelin, 2009). Les critères d'évaluation sont différents, dans cette étude sont utilisés des indicateurs de mésusage : posologie au delà de 32 mg, nombre de pharmacies délivrant le traitement supérieur à cinq ou nombre de praticiens prescripteurs supérieurs à cinq. Les auteurs se fient aux délais de délivrance, et considèrent ce délai comme respecté si il est inférieur ou égal à 35 jours. Ce critère peut être critiquable car il va 7 jours au delà de la délivrance théorique et légale de 28 jours et les délais trop rapprochés de délivrance ne sont pas considérés. Dans notre travail, nous utilisons des critères différents, nous nous basons uniquement sur les données de délivrance, et les critères sont plus sélectifs. Nous considérons que le délai de délivrance n'est pas respecté à plus ou moins 2 jours par rapport à la date de délivrance théorique. Cette limite se fonde sur des arguments cliniques et pharmacologiques. En effet, la demi vie de la buprénorphine est longue et permet de ne pas ressentir de signes de sevrage avant 48 heures sans prise de traitement; au delà on suppose que le sujet sera en difficultés et devra obtenir un traitement ou reconsommer. Néanmoins, il est très intéressant de noter que par des modes d'évaluation différents, nous retrouvons les mêmes résultats très positifs d'observance de la buprénorphine.

Par ailleurs, nous montrons que la rétention en soins est bonne également. Les patients suivis pour une pharmacodépendance aux opiacés sont ceux dont le nombre moyen de consultations est le plus élevé, comparativement à toutes les autres SPA.

De plus, nous confirmons ces données de bonne observance par l'étude toxicologique urinaire. Elle confirme une concordance de 100 % entre les traitements de substitution prescrits et les traitements retrouvés dans les urines (communication n°13). Ces résultats sont très encourageants et confirment les données de la littérature. Les patients dépendants aux opiacés sous traitement de substitution sont observants dans la cadre de suivis de traitements pour le VIH ou l'hépatite C par exemple, comme de nombreuses études l'ont confirmé.

Cette crainte de la mauvaise observance des traitements par les patients pharmacodépendants, notamment aux SPA illicites reste pourtant un a priori auquel on doit se confronter souvent. Il peut même malheureusement encore s'agir d'un obstacle par rapport à la prise en charge de comorbidités telles que le traitement pour une hépatite C.

d) Impact des politiques de substitution : Limites de la prise en charge intégrée

Malgré la bonne observance des traitements de substitution, nous soulignons des difficultés d'observance pour les traitements psychotropes associés. Les discordances entre les données déclaratives des sujets et les données toxicologiques urinaires ne concernent quasi uniquement que les traitements psychotropes associés aux traitements de substitution.

Il est important de noter que dans le service d'addictologie où les études ont été menées, la prise en charge médicale est intégrée. Peu de patients ont un suivi psychiatrique extérieur et nous évitons les polyprescriptions de psychotropes afin de réduire le risque d'interactions médicamenteuses ou de mésusage.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées. Dans le cas de co-occurrences de pharmacodépendances et de pathologies psychiatriques, lorsque l'entrée dans les soins se fait via la pharmacodépendance, il est parfois difficile de faire admettre au patient la comorbidité psychiatrique sous-jacente. Les sujets avaient auparavant recours aux SPA dans un objectif autothérapeutique, bien souvent depuis l'adolescence et ne se connaissent finalement pas sans SPA. La perception des symptômes psychiatriques par le sujet est alors mauvaise, biaisée et imputée aux consommations de SPA. De plus, ils ont développé un usage autothérapeutique d'une SPA face à des symptômes tels que l'anxiété. Ils recherchent donc un effet psychoactif aigu de soulagement et d'apaisement. Or nous leur proposons des traitements de fond de leur anxiété ou de leurs pathologies psychiatriques (neuroleptiques/antidépresseurs). Ils ne perçoivent pas d'effet de récompense immédiat,

considèrent donc bien souvent que cela ne sert à rien, en l'absence d'explications claires. Ces données nous amènent au constat de notre actuelle inefficacité dans l'éducation des patients vis à vis de l'intérêt d'une prise de traitements psychotropes associés.

e) Impact des politiques de substitution: la méthadone hospitalière

La prescription de méthadone est plus récente dans les services d'addictologie. De 1996 à 2002, seule la buprénorphine était prescrite, la méthadone était alors réservée aux Centres de soins pour toxicomanes. Mais en 2002, la primoprescription de méthadone a été autorisée aux médecins hospitaliers.

Notre analyse longitudinale montre que cet accès facilité à la méthadone via une prescription par un médecin hospitalier est une mesure qui répondait à des besoins (Travail n°9). Il existait des centres de soins spécialisés pour toxicomanes à Nantes, mais nous avons constaté dès 2002 une augmentation régulière et stable des demandes de traitement par méthadone. Nous travaillons en articulation avec le CSST et nous constatons qu'il ne s'agit pas des mêmes patients et que les prises en charge sont complémentaires.

L'hypothèse principale est que le cadre de suivi en consultation hospitalière d'addictologie est probablement moins stigmatisant que le cadre d'un centre spécialisé. Les patients dépendants aux opiacés sont suivis en consultation au même endroit que toutes les autres addictions avec ou sans substances. Ce cadre de prise en charge est d'ailleurs désormais théoriquement celui de toutes les services d'addictologie ou des CSAPA. D'ailleurs, nous remarquons que les sujets suivis sont relativement bien insérés, ce qui corrobore l'hypothèse de la meilleure accessibilité pour des sujets cherchant à éviter toute stigmatisation.

Les protocoles de soins et d'accès à la méthadone sont différents entre un suivi en consultation et un suivi en centre de soins spécialisé. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'accès via une consultation, avec un intervenant fixe peut être plus rapide que certains protocoles appliqués dans les centres spécialisés. Concernant la buprénorphine, nous avons d'ailleurs montré dans nos travaux que la prescription de buprénorphine dès la première consultation est un facteur d'adhésion aux soins (Communication n°11). Alors que dans les centres de soins spécialisés, bien souvent, jusqu'à présent, plusieurs entretiens avec différents intervenants étaient nécessaires : médecin, psychologue, assistante sociale entre autres et l'accès au traitement était conditionné aux nombres de place et à la motivation du sujet.

Ces protocoles sont en cours de mutation. Ils correspondent à une philosophie de prise en charge « haut seuil », les traitements de substitution étant réservés aux personnes motivées

respectant un objectif d'abstinence totale. Mais les philosophies de soins évoluent et les notions de haut seuil et de bas seuil sont discutées et se rapprochent.

De nombreux centres développent un accès facilité à la méthadone, avec notamment le développement de programmes de « méthadone bas seuil ». Ces programmes permettent un accès rapide à un traitement par méthadone, mais à une posologie faible de 20 à 40 mg. Il s'agit d'ailleurs bien souvent d'une étape de transition, permettant dans un second temps un accès à la méthadone dite « haut seuil ».

f) Impact des politiques de substitution : où commence la réduction de risques ?

Cette mutation est nécessaire et inévitable. La dichotomie entre la réduction des risques, les prises en charge « bas seuil » et « haut seuil » est selon nous absurde et obsolète.

La notion de réduction de risques prend de plus en plus d'ampleur dans le champ de l'addictologie. Le développement de l'addictologie en tant que discipline passe nécessairement par une diversification des modes et des panels de prise en charge et par un travail sur les objectifs des patients.

Dans le cas de l'alcool, nous proposons un accompagnement vers une réduction des consommations, même si nous savons que la reprise de contrôle des consommations est quasi illusoire chez un sujet dépendant. De nombreux patients dépendants à l'alcool ne seront pas abstinents et nous poursuivons les accompagnements avec des objectifs de réduction de risques et de limitations des conséquences négatives des consommations et de maintien d'une qualité de vie correcte. Nous retrouvons les mêmes philosophies des soins dans le cas de dépendances au cannabis ou d'addictions comportementales, telles que le jeu pathologique entre autres. Nous soulignons régulièrement qu'en addictologie, l'alliance thérapeutique est essentielle et le travail à partir des objectifs du patient également.

Dans le cas de la pharmacodépendance aux opiacés, le regard est plus sévère. Il s'agit pourtant de manière similaire de patients pharmacodépendants dont les parcours peuvent être fluctuants. Mais les changements sont récents, l'arrivée des pharmacodépendances aux opiacés dans le système sanitaire est nouvelle. Les pharmacodépendances aux opiacés étaient encore jusqu'il y a peu de temps prises en charge en dehors de l'hôpital et uniquement dans le champ médicosocial. L'étude menée sur les traitements de substitution en France confirme d'ailleurs que la disponibilité de la méthadone reste faible à l'hôpital : 522 établissements sont prescripteurs de traitements de substitution en France, seuls 54 % prescrivent de la méthadone. De plus, dans cette étude, la large majorité des prescriptions

est libérale (médecins généralistes et psychiatres essentiellement) (Canarelli et Coquelin, 2010).

Ainsi, l'addictologie en tant que nouvelle discipline devrait harmoniser ses philosophies de soins quelle que soit la SPA ou le comportement et se détacher du jugement que l'on peut encore porter sur les SPA illicites.

Les propositions de prise en charge actuelles sont les traitements de substitution aux opiacés. Cette appellation est d'ailleurs erronée, il ne s'agit pas de substitution vraie. L'héroïne médicalisée en serait une, ou la prescription de morphiniques tels que le Skenan® pourrait en être une. Alors que la méthadone et la buprénorphine sont eux des traitements d'aide au maintien de l'abstinence des opiacés. Les objectifs thérapeutiques principaux sont la réduction du craving et l'éviction de la rechute. Les traitements sont envisagés au long cours, comme des traitements de pathologies chroniques. Certains auteurs parlent d'ailleurs plutôt de traitement de maintenance. L'efficacité de ces traitements dans ces indications n'est plus à démontrer. Les indicateurs de suivi des traitements chroniques, c'est à dire l'observance et la rétention sont bons.

Mais les problèmes émergent quand les patients n'entrent pas dans ce cadre théorique. Certains patients dépendants aux opiacés cherchent de l'aide, souffrent de leur consommations, mais peuvent être dans un objectif de réduction des consommations, ou d'arrêt des consommations de SPA illicites, sans être capable d'abandonner l'idée de la recherche d'effet psychoactif.

Théoriquement, nous pouvons transposer cette situation à celles des autres SPA. Nous supposons donc que, si ils sont accompagnés, ils peuvent cheminer un jour vers un objectif d'abstinence, ou jamais pour certains, mais néanmoins être dans un objectif de réductions de risques.

Nous percevons donc dans ces situations les limites des cadres de prise en charge des patients dépendants aux opiacés à l'heure actuelle. Le cadre de prescription des traitements de substitution ou de maintenance, est utilisable. Mais on manque finalement d'alternatives thérapeutiques encadrées en dehors de celles de la maintenance et donc de l'abstinence. Ce vide participe probablement au développement de comportements de mésusages. Nous observons des mésusages de buprénorphine et des mésusages de traitements à visée antalgiques (Travail n°8 et Travail n°9). Ces mésusages sont le fait de patients à la recherche d'effets psychoactifs, pour lesquels les options thérapeutiques proposées jusqu'alors n'étaient pas satisfaisantes. Une des hypothèses du mésusage est le sous dosage du traitement substitutif, mais le problème est plus complexe. Ces mésusages peuvent persister même après adaptations posologiques.

Ces mésusages sont également le fait des prescripteurs. Nous avons évoqué à plusieurs reprises le rôle de la médecine libérale dans le suivi des patients dépendants aux opiacés. Les réseaux ne sont pas encore toujours développés ou efficaces selon les régions. Nous supposons que le vide de proposition thérapeutique entre la consommation et l'abstinence peut conduire des praticiens isolés et en difficultés à prescrire des traitements antalgiques entre autres, en ayant conscience du risque de mésusage, mais en voyant peu de solutions alternatives. Nous pensons donc que les propositions thérapeutiques doivent être diversifiées, articulées et intégrées, au sein des mêmes structures de la réduction de risques, à la substitution vraie, à l'aide au maintien de l'abstinence.

Mais les mesures de réduction de risques sont très controversées, en particulier politiquement. Ainsi les associations d'usagers de drogues militent pour le développement de salles de consommation, mais les pouvoirs ont exprimé leur refus. Ces salles pourraient a priori se développer à Paris. Elles ont montré largement leur bien fondé dans les pays européens voisins. Elles permettent une prise de conscience des risques encourus et un encadrement. Les sujets dépendants aux opiacés peuvent y consommer en limitant les risques d'overdose et ils sont alors en contact avec des infirmiers ou éducateurs et peuvent ainsi initier une relation de confiance avec les structures de soutien. Cette démarche représente une première étape pour un certain nombre de sujets, avant d'accéder ensuite aux autres structures, dont celles de soins.

D'autres mesures, telles que la modification galénique du Subutex® ont été évoquées, afin de le rendre injectable en évitant les risques d'abcès et de microthromboses liées à l'amidon. Mais elles n'ont pas abouti et les modifications envisagées vont toujours dans le sens d'une restriction totale et d'un arrêt des injections.

En l'absence de propositions alternatives réfléchies, d'autres pratiques se développent. Nous soulignons que le mésusage du Skenan® devient un problème de santé publique au sein des patients dépendants aux opiacés. De nombreux praticiens peuvent en prescrire dans cette indication, de manière illégale, mais avec l'impression du bien fondé de leurs prescriptions. Ces prescriptions ne sont pas tolérables dans le contexte réglementaire actuel. Mais il est important d'en tenir compte: il ne s'agit pas d'un épiphénomène, comme nous le montre les prévalences de consommation d'antalgiques opiacés dans nos travaux. Il serait utile que les autorités sanitaires s'interrogent sur ces pratiques et sur les moyens éventuels de les encadrer.

g) Accès aux traitements de substitution: doit on classer la buprénorphine comme stupéfiant ?

La question de l'accessibilité aux traitements de substitution est complexe. Nous évoquons les bénéfices indéniables de la buprénorphine dans nos travaux. Un accès facilité à la buprénorphine est essentielle en terme de santé publique dans un objectif central de réduction des risques.

Mais nous retrouvons également des niveaux de mésusage très élevés de buprénorphine, dans notre étude et dans la littérature. De plus, la buprénorphine fait désormais partie des produits déclarés comme premier produit consommé et ayant entraîné une dépendance dans les résultats des enquêtes OPPIDUM. Ce phénomène de primo-dépendance à un traitement de substitution est inacceptable du point de vue pharmacologique, même si cela reste limité et stable. La commission nationale des stupéfiants en 2006 a suggéré au Ministère de la Santé la classification du Subutex® comme stupéfiant. Les associations d'usagers, de malades atteints du VIH et d'hépatites et les intervenants en réduction de risques avaient fortement réagi et considéraient qu'il s'agissait d'un recul dans la prise en charge des pharmacodépendances. Le classement de la buprénorphine comme stupéfiant va à contresens des nombreuses mesures prises pour faciliter l'utilisation des traitements stupéfiants depuis plusieurs années : arrêt des carnets à souche, accès favorisé aux traitements antalgiques de palier 3 entre autres.

Néanmoins, la situation actuelle n'est pas satisfaisante. La définition du mot stupéfiant est selon le Larousse: « Substance, médicamenteuse ou non, dont l'action sédatrice, analgésique, narcotique et/ou euphorisante provoque à la longue une accoutumance et une pharmacodépendance ». Or dans les cas de mésusage de buprénorphine ou de primo-dépendance à la buprénorphine, on peut retrouver dans cette définition tous les critères de pharmacodépendance. Ainsi logiquement, la buprénorphine selon la définition du stupéfiant a autant de raisons d'être classée comme telle, de la même manière que la méthadone.

La buprénorphine bénéficie d'un statut « à part », du fait d'une plus grande sécurité d'utilisation clinique, liée à l'effet plafond et l'effet agoniste partiel. Mais les risques d'overdose existent, quand elle est associée aux BZD et à l'alcool en particulier, or nous avons montré que les polyconsommations sont la règle. Donc l'utilisation de la buprénorphine n'est pas totalement sans risques.

Ce médicament garde ce statut privilégié aussi parce qu'il s'agit d'un traitement de première ligne de la pharmacodépendance aux opiacés, il est très accessible en médecine libérale depuis 15 ans maintenant. En ce qui concerne ses modes de prescription en médecine

générale, l'étude menée sur les TSO sur les données de l'Assurance Maladie en 2006/2007 est informative. Elle montre que le nombre de prescripteurs de buprénorphine est très élevé et qu'en moyenne les médecins généralistes suivent un ou deux patients sous traitement par buprénorphine. Il n'existe pas de spécialisation dans la pharmacodépendance aux opiacés chez les généralistes. La prise en charge est intégrée aux autres suivis et on imagine que les praticiens souhaitent la maintenir ainsi.

La prescription de buprénorphine est disséminée en médecine libérale, chez de nombreux praticiens, suivant en moyenne un nombre restreint de patients sous buprénorphine. On peut donc supposer qu'une classification de la buprénorphine comme stupéfiant représenterait pour tous ces praticiens libéraux un obstacle vis à vis de la prescription des TSO. Nous risquerions alors d'observer une diminution du nombre de praticiens prescrivant de la buprénorphine et une limitation de l'accès à la buprénorphine pour les patients. De plus, le surcroît de travail nécessaire n'est pas anodin. Les mesures encadrant les prescriptions de stupéfiants compliquent les prescriptions, les délivrances par les pharmaciens et la gestion des traitements par les patients. La large majorité des délivrances de buprénorphine se font en officine. Nous devons encore parfois faire face à des résistances de la part de certains pharmaciens vis à vis de la délivrance de la buprénorphine, ce qui peut s'aggraver si elle devient un stupéfiant.

Pourtant, certaines modifications ont été apportées. La buprénorphine est inscrite sur la liste I, et doit répondre à certaines exigences des stupéfiants. La durée maximale de prescription est de 28 jours et désormais l'inscription du nom du pharmacien est obligatoire sur l'ordonnance.

On constate donc que l'inscription de la buprénorphine sur la liste des stupéfiants modifierait surtout deux aspects : d'une part, la représentation de ce traitement et d'autre part la facilité de gestion du traitement par les praticiens, les pharmaciens et les patients. Cette mesure aurait néanmoins l'objectif de réduire le mésusage de ce traitement. On peut imaginer qu'elle pourrait le permettre, si on compare cette situation à la méthadone en France. L'encadrement des prescriptions permet un contrôle de la circulation des traitements et des risques de mésusage, mais il risque de se faire aux dépens de la maniabilité de la buprénorphine.

Hormis le classement de la buprénorphine comme stupéfiant, d'autres mesures pourraient être envisagées. En effet, le problème de mésusage de buprénorphine ne découle pas que d'un problème de réglementation en France. Ce problème est international, alors que les réglementations varient.

La première mesure pourrait être de demander des évaluations en milieu spécialisé des prescriptions de buprénorphine. Mais alors les délais de prise en charge seraient longs et de ce fait inacceptables, avec des risques sanitaires et sociaux très élevés, alors que nous avons démontré l'intérêt des prescriptions rapides. En effet, contrairement à ce qui est préconisé dans le plan addictions 2007-2011, il n'existe pas de pôle universitaire d'addictologie dans chaque CHU, et il n'existe pas encore de service et de consultation d'addictologie dans tous les hôpitaux et un nombre encore limité de CSAPA a été créé. Néanmoins, des mesures plus ciblées pourraient prévoir par exemple systématiquement des évaluations en milieu spécialisé en cas de posologies de buprénorphine élevée, en sachant que la moyenne est de 8mg/j.

Ensuite, il est probable qu'en France le niveau de connaissance et de formations des praticiens et pharmaciens concernant les traitements de substitution reste insuffisant. Un des problèmes rencontrés le plus fréquemment est l'absence de supervision des délivrances de traitement. Les primoprescriptions peuvent se faire pour 28 jours d'emblée, avec des délivrances à la pharmacie théoriquement hebdomadaires. Ce type de prescription est le reflet de la méconnaissance du problème de pharmacodépendance. Elle ne tient pas compte de la nécessaire éducation thérapeutique du patient vis à vis de sa prise de traitement, ni des difficultés initiales vécues par le patient au moment des adaptations posologiques. Elle ne considère pas non plus l'accompagnement de soutien nécessaire. L'instauration du traitement par buprénorphine pourrait ainsi se faire obligatoirement sous forme de délivrance quotidienne sur place à la pharmacie jusqu'à stabilisation de la posologie, ce qui permettrait probablement de limiter les mésusages dès l'initiation du traitement.

En France, tout praticien peut prescrire les traitements de substitution, sans qu'aucune formation ne soit nécessaire. Aux Etats Unis, seuls les médecins formés peuvent prescrire, de la même manière qu'en Australie (Frei, 2010). Ces mesures ont leurs limites, car le nombre de médecins formés est resté longtemps insuffisant et les représentations parfois négatives des patients concernés peuvent freiner les praticiens (Frei, 2010; O'connor, 2010). En France, 4950 médecins libéraux ont prescrit des traitements de substitution en 2007. 77% d'entre eux n'ont suivi qu'un patient sous buprénorphine dans l'année et 87.3 % un patient sous méthadone. 5504 pharmacies ont délivré des traitements de substitution sur la même année (Canarelli et Coquelin, 2010). Ainsi, les modes de suivis en médecine libérale ne correspondent pas aux idées préconçues selon lesquelles il existe des médecins généralistes se spécialisant dans les prescriptions de substitution. Nous imaginons donc qu'en France, il est parfois difficile de sensibiliser les praticiens et de les motiver à des

formations spécifiques alors que ces suivis de substitution ne représentent qu'une infime part de leur patientèle.

Néanmoins des soutiens pourraient être envisagés. Le développement de réseaux est une priorité depuis un certain temps, mais il s'agit d'organisation relativement coûteuse en énergie. Les soutiens au travers d'outils Internet pourraient être des pistes intéressantes pour l'aide au suivi des traitements de substitution, l'accès aux informations et l'obtention de réponses à leurs questions.

Enfin, dans un objectif de réduction du risque de mésusage, plusieurs modifications pharmacologiques ont été réalisées. En France, la buprénorphine sous forme de générique a une présentation galénique différente du Subutex®: les comprimés seraient moins détournables par les voies veineuse ou nasale. Les données récentes des mésusages de traitements de substitution à partir des bases de données de l'Assurance Maladie relèvent un mésusage et un trafic concernant quasi exclusivement le Subutex® et non les génériques. Mais ces résultats sont à pondérer, l'étude a été menée en 2006-2007, les génériques étaient encore récents et n'avaient pas eu le temps de pénétrer le marché de rue, comparativement au Subutex®. Même si on suppose que les modifications galéniques apportées pour les génériques réduisent le risque de mésusage, elles ne vont probablement pas l'éradiquer.

La buprénorphine est commercialisée sous forme d'association buprénorphine/naloxone dans de nombreux pays. Elle a même dans certains d'entre eux été commercialisée uniquement sous cette forme combinée. L'objectif de cette association est de réduire le mésusage par voie veineuse de la buprénorphine. La naloxone n'est pas efficace par voie sublinguale, mais elle l'est par voie veineuse et déclenche un syndrome de sevrage en cas de mésusage. L'efficacité de cette mesure est contrastée, elle n'a pas éliminé le risque de mésusage. Plusieurs études décrivent un mésusage par voie nasale et par voie veineuse de cette association (Winstock et al., 2008; Alho et al., 2007; Bruce et al., 2009). Il n'est encore à ce jour pas commercialisé en France.

En dehors de cette combinaison, certains auteurs s'intéressent à la galénique de la buprénorphine, toujours dans l'objectif d'en réduire le mésusage et le trafic, mais également d'en améliorer l'observance. Certains ont étudié des formes d'injection retard de buprénorphine (Sigmon et al., 2006). Plus récemment, des implants de buprénorphine ont été étudiés, les résultats sont encourageants, mais le nombre de sujets impliqués dans les essais est faible. De plus, les mesures de suivi associées étaient consistantes. Les patients

avaient 3 dosages urinaires par semaine, ils bénéficiaient également de séances d'accompagnement thérapeutique plurihebdomadaires (*Ling et al., 2010*). De ce fait, il est difficile de distinguer l'effet de la galénique de l'effet des mesures associées. De plus, le profil pharmacologique de cette forme n'était pas tout à fait satisfaisant : des prises complémentaires de buprénorphine en comprimés étaient nécessaires et la concentration sérique de buprénorphine atteinte avec les implants étant relativement faible. Néanmoins, plusieurs auteurs soulignent qu'il s'agit d'une piste intéressante (*O'connor, 2010*).

h) Accès aux traitements de substitution : la méthadone, accès restreint ou ouverture du marché?

La méthadone sous forme sirop n'est pas à l'heure actuelle concernée par des problèmes de mésusage, comme nous l'avons montré et comme cela est souligné dans la littérature. Elle est prescrite depuis 1995, les primoprescriptions concernent uniquement les centres de soins spécialisés ou les services hospitaliers. On peut souligner que les deux différences principales entre la méthadone et la buprénorphine, hormis les différences pharmacologiques, sont la galénique et la réglementation. Nous pouvons donc penser que le cadre de prescription et les limitations de son accès sont des facteurs importants dans la réduction de risques de trafics de méthadone.

Selon nous, permettre les primoprescriptions de méthadone en médecine libérale est à haut risque de développement de marchés parallèles et de détournements de l'usage défini. De plus, de plus en plus d'études préconisent l'utilisation de la méthadone à visée antalgique: elle est efficace sur les douleurs neuropathiques et a un rapport coût/efficacité intéressant. Nous soulignons, comme de nombreux auteurs, que le mésusage de traitements antalgiques opiacés se développe très rapidement et surpasse même les problèmes de dépendance à l'héroïne aux Etats Unis (*O'connor, 2010*). Deux problèmes de santé publique se rejoignent et s'affrontent alors : la logique de large disponibilité des traitements antalgiques est contradictoire avec la logique de nécessaire contrôle de la disponibilité des opiacés addictogènes.

De nombreuses interrogations actuelles sur les traitements de substitution découlent du changement de regard sur la dépendance aux opiacés, qui est désormais majoritairement considérée comme une pathologie chronique pour laquelle un traitement au long cours est nécessaire (*O'connor, 2010*). En effet, les objectifs thérapeutiques ont beaucoup évolué. Il y a 15 ans, l'objectif principal était d'obtenir l'abstinence, de réduire les risques d'overdose et

de transmission virale. A l'époque, il y avait une urgence vitale et politique d'offrir un accès large et rapide aux traitements de substitution. La France avait un retard important dans la prise en charge des dépendants aux opiacés, et il existait une réelle pandémie de VIH au sein des patients dépendants aux opiacés. Les règles de prescription des MSO ont été éditées dans ce contexte, qui heureusement a radicalement changé et bien heureusement. L'ouverture de l'accès aux TSO a rempli les objectifs souhaités.

A l'heure actuelle, les patients dépendants aux opiacés ne meurent plus, ou moins, d'overdose, le VIH n'existe quasiment plus au sein de cette population. Les pharmacodépendants aux opiacés vieillissent. Les objectifs thérapeutiques s'inscrivent désormais beaucoup plus dans la durée: ils sont de permettre une adhésion aux soins et une bonne observance sur le long terme.

C'est d'ailleurs pour cette raison et dans ce contexte que la galénique de la méthadone a été revue et que les formes gélules ont été commercialisées en 2008. La méthadone était le seul traitement d'une pathologie chronique existant sous forme de sirop. Cette galénique rendait ce traitement peu maniable, difficilement transportable et peu discret. De plus, l'utilisation de la gélule réduit l'apport en sucre et en alcool liée au sirop. Les gélules de méthadone sont réservées à des patients stabilisés sur un plan médico-psycho-social. Elles sont indiquées en relais de la forme sirop, chez des sujets traités depuis au moins 1 an et stabilisés. Avant la commercialisation, la crainte d'une éventuelle surmortalité, notamment liée au dosage de 40 mg, était au coeur des débats. La primoprescription des gélules n'est possible que par les médecins spécialistes, qui donnent ensuite délégation de prescription au médecin traitant. A l'heure actuelle, cette délégation n'est valable que 6 mois.

La commercialisation de la gélule est encadrée par un plan de gestion des risques strict. Le risque de mésusage théorique par voie veineuse est faible. Depuis sa commercialisation, aucun cas de mésusage par voie nasale ou veineuse n'aurait été rapporté. Néanmoins, la méthadone gélule est présente sur les marchés parallèles, mais il semblerait en moindre proportion que le sirop.

V. CONCLUSION

Notre travail nous a permis de caractériser les pharmacodépendances, selon de nombreuses variables. Cette approche originale permet d'affiner nos connaissances cliniques et pharmacologiques sur les pharmacodépendances aux substances illicites et aux médicaments.

Nous avons souligné trois points importants. Tout d'abord, nous avons mis en exergue l'importance de la pharmacodépendance aux médicaments, en particulier aux benzodiazépines et aux opiacés et nous avons démontré que ce phénomène concerne surtout les tranches d'âge les plus fragiles: sujets âgés et adolescents. Les autorités sanitaires doivent tenir compte de ces résultats. Ensuite, nous avons démontré que les profils de patients consultant en addictologie varient significativement selon les substances psychoactives motivant les demandes de soins. Les structures de soins doivent tenir compte de ces caractéristiques dans les prises en charge thérapeutiques. Enfin, nous avons montré, sur une période de suivi longitudinal importante, que les patients dépendants aux opiacés sont bien observants au traitement de substitution par buprénorphine. Ce résultat va à l'encontre de nombreux a priori encore persistants.

L'outil informatique que nous avons utilisé dans cette étude a de nombreuses qualités. Il s'agit d'un outil original, alliant à la fois un intérêt pour la clinique et pour la recherche clinique. Il est facile d'utilisation. Il nous a permis de recueillir de manière longitudinale de nombreuses variables pour un nombre conséquent de patients. L'exploitation des données recueillies nous a permis d'obtenir des résultats très intéressants.

Mais nous avons aussi identifié ses limites. La base informatique a été élaborée il y a plus de 10 ans, et les données nécessaires pour le suivi systématique ont évolué. Ce modèle de suivi au travers d'une base de données est essentiel. Mais il ne devrait pas concerner un seul prescripteur. Il serait souhaitable à l'heure actuelle que le travail que nous avons mené puisse être répliqué au sein d'un réseau, regroupant les différentes structures de soins et des praticiens libéraux recevant des patients pharmacodépendants. Cette approche permettrait de palier au problème des perdus de vue, une des principales limites de notre travail. De plus, il est essentiel de recueillir des données anamnestiques et analytiques de consommations de substances psychoactives au cours du suivi des patients.

Nous souhaiterions ainsi pouvoir développer une base de données collectant à la fois des données hospitalières et des données libérales au sein d'un réseau, intégrant des données analytiques de recherche de toxiques. L'intérêt clinique est certain et nous avons largement démontré au cours de ce travail l'intérêt en recherche clinique.

REFERENCES

- Abler, B., H. Walter, et al. (2005). "Neural correlates of frustration." Neuroreport **16**(7): 669-672.
- 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): 391-399.
- Ades, J. (1996). "Conduites alcooliques " Encycl. Med. chir. **30**(398).
- Adriani, W. et G. Laviola (2004). "Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model." Behav Pharmacol **15**(5-6): 341-352.
- AFSAPPS (2006). "Résumé des Caractéristiques du produit Subutex."
- AFSAPPS (2008). Plan de Gestion des Risques spécialités pharmaceutiques méthadone AP-HP gélule.
- Afssaps. (2010)"iatrogénie médicamenteuse chez les sujets âgés."
- CEIP-A (2008). Résultats de l'enquête OPPIDUM n°20. Paris
- 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): 1820-1824.
- 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): 124-127.
- Albanese, M. J. et R. Pies (2004). "The bipolar patient with comorbid substance use disorder: recognition and management." CNS Drugs **18**(9): 585-596.
- Alho, H., D. Sinclair, et al. (2007). "Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users." Drug Alcohol Depend **88**(1): 75-78.
- Allen, D. N. et R. K. B. Landis (1997). substance abuse in elderly individuals. handbook of neuropsychology and Aging. Critical Issues in neuropsychology P. D. Nussbaum. new York, Plenum press: 111-113.
- ANAES (1995). Prescription des hypnotiques et anxiolytiques Paris, ANDEM.
- Anonyme (1999). Décret n° 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.
- Anonyme (2003). Clinical guidelines for alcohol use disorders in older adults, The American geriatrics Society.

- Anonyme (2009). The NSDUH report : Illicit drug use among older adults. Rockville, MD, Substance abuse and Mental Health services Administration, Office of applied studies.
- Armstrong, T. D. et E. J. Costello (2002). "Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity." J Consult Clin Psychol **70**(6): 1224-1239.
- Aryana, A. et M. A. Williams (2007). "Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty?" Int J Cardiol **118**(2): 141-144.
- Association, A. P. (1987). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, APA.
- Association, A. P. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington APA.
- 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): 3073-3084.
- Auriacombe, M. et M. Fatseas (2006). Thérapeutiques de substitution en addictologie : concepts et principes généraux. Traité d'addictologie. M. Reynaud. paris, Médecine-sciences Flammarion
- Ball, J. et A. Ross (1991). The effectiveness of methadone maintenance treatment New York, Springer-Verlag.
- Ball, S. A., K. M. Carroll, et al. (1995). "Subtypes of cocaine abusers: support for a type A-type B distinction." J Consult Clin Psychol **63**(1): 115-124.
- Banich, M. T., T. J. Crowley, et al. (2007). "Brain activation during the Stroop task in adolescents with severe substance and conduct problems: A pilot study." Drug Alcohol Depend **90**(2-3): 175-182.
- Barker, M. J., K. M. Greenwood, et al. (2004). "Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis." CNS Drugs **18**(1): 37-48.
- Barr, C. S., T. K. Newman, et al. (2004). "Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates." Arch Gen Psychiatry **61**(11): 1146-1152.
- Barrat, E. (1959). "Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency." perp. Motor Schills(9): 191-198.
- Baudouin, D., C. Jacques, et al. (2010). "Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine, et de l'association buprénorphine-naloxone pour la substitution des

- dépendances aux opiacés en médecine de première ligne." Le Flyer(Décembre 2010).
- Beck, F., P. Guilbert, et al. (2008). Baromètre santé 2005. INPES. Saint Denis
- Beck, F., S. Legleye, et al. (2008). "[Drug use among youths]." Med Sci (Paris) **24**(8-9): 758-767.
- Beck, F., S. Legleye, et al. (2001). "Alcool, tabac et médicaments psychotropes chez les seniors. Les usages de substances psychoactives licites entre 60 et 75 ans." Tendances **16**: 1-4.
- Beck, F., S. Legleye, et al. (2007). Cannabis, cocaïne, ecstasy : entre expérimentation et usage régulier. Baromètre santé 2005. F. Beck, P. Guilbert and A. Gauthier. saint denis, Institut National de Prévention et d'Education pour la santé 169-221.
- Beck, F., S. Legleye, et al. (2007). Niveaux d'usage et profils des usagers en France en 2005. Cannabis, données essentielles. J. M. Costes. Saint Denis, OFDT.
- Beck, F., S. Legleye, et al. (2008). "[Multiple psychoactive substance use (alcohol, tobacco and cannabis) in the French general population in 2005]." Presse Med **37**(2 Pt 1): 207-215.
- Beck, F., S. Legleye, et al. (2006). "Les niveaux d'usage des drogues en 2005. exploitation des données du Baromètre Santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte." Tendances, OFDT(48).
- Bell, J., T. Burrell, et al. (2006). "Cycling in and out of treatment; participation in methadone treatment in NSW, 1990-2002." Drug Alcohol Depend **81**(1): 55-61.
- Bello, P. Y. and al. (2005). Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004, Sixième rapport national du dispositif TREND. OFDT. Saint Denis La Plaine
- Bello, P. Y., L. Plancke, et al. (2005). "Les usages fréquents de cannabis, éléments descriptifs, france." Bull. épidemiol. hebdomadaire (20).
- Bello, P. Y. et A. Toufik (2002). Phénomènes émergents liés aux drogues 2001. TREND OFDT.
- Bello, P. Y., A. Toufik, et al. (2001). Tendances récentes, Rapport TREND TREND. OFDT. Saint Denis La Plaine
- Benyamina, A. (2009). "Facteurs de risque des conduites addictives chez les adolescents ".
- Benyamina, A. and L. Blecha (2009). "Les effets du cannabis sur la santé." Ann Med Psy **167**(7): 514-517.
- Biederman, J., J. F. Rosenbaum, et al. (1990). "Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders." Arch Gen Psychiatry **47**(1): 21-26.

- 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): 982-988.
- Billieux, J., M. Van der Linden, et al. (2007). "Which dimensions of impulsivity are related to cigarette craving?" Addict Behav **32**(6): 1189-1199.
- Bogunovic, O. J. et S. F. Greenfield (2004). "Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients." Psychiatr Serv **55**(3): 233-235.
- Bouchon, J. P. (1984). "1+2+3n ou comment tenter d'être efficace en gériatrie." Rev Prat **34**: 888-892.
- Boutrel, B. (2008). "A neuropeptide-centric view of psychostimulant addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 343-357.
- Boyd, C. J., S. Esteban McCabe, et al. (2006). "Medical and nonmedical use of prescription pain medication by youth in a Detroit-area public school district." Drug Alcohol Depend **81**(1): 37-45.
- Boyd, C. J., S. E. McCabe, et al. (2006). "Adolescents' motivations to abuse prescription medications." Pediatrics **118**(6): 2472-2480.
- Boyd, C. J., S. E. McCabe, et al. (2007). "Prescription drug abuse and diversion among adolescents in a southeast Michigan school district." Arch Pediatr Adolesc Med **161**(3): 276-281.
- Boyd, C. J., S. E. McCabe, et al. (2006). "Asthma inhaler misuse and substance abuse: a random survey of secondary school students." Addict Behav **31**(2): 278-287.
- Breda, C. and C. A. Heflinger (2004). "Predicting incentives to change among adolescents with substance abuse disorder." Am J Drug Alcohol Abuse **30**(2): 251-267.
- 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): 436-457.
- Brewer, J. A. et M. N. Potenza (2008). "The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions." Biochem Pharmacol **75**(1): 63-75.
- Briot, M. (2006). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Paris, Assemblée nationale.
- Bruce, R. D., S. Govindasamy, et al. (2009). "Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market." Am J Drug Alcohol Abuse **35**(2): 68-72.
- Buchhalter, A. R., R. V. Fant, et al. (2008). "Novel pharmacological approaches for treating tobacco dependence and withdrawal: current status." Drugs **68**(8): 1067-1088.

- Busto, U., E. M. Sellers, et al. (1986). "Patterns of benzodiazepine abuse and dependence." Br J Addict **81**(1): 87-94.
- Cadet-Taïrou, A., M. Gandilhon, et al. (2007). Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005, septième rapport national du dispositif Trend TREND. OFDT. Saint Denis La Plaine 212p.
- 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): 923-927.
- Canarelli, T. et A. Coquelin (2009). "Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. premiers résultats d'une analyse de données de remboursement concernant plus de 4500 patients en 2006et 2007." Tendances, OFDT(65): 6 p.
- Canarelli, T. et A. Coquelin (2010). Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement d'un échantillon représentatif en 2006 et 2007. Focus. OFDT. Saint denis: 146p.
- 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.
- Catry M. et Marcelli, D. (2006). Adolescence et addictions. Traité d'addictologie. M. Reynaud. Paris, Flammarion Médecine Sciences
- Chabrol, H., C. Roura, et al. (2004). "[Perceptions of cannabis effects a qualitative study among adolescents]." Encephale **30**(3): 259-265.
- Chakroun, N., J. Doron, et al. (2004). "[Substance use, affective problems and personality traits: test of two association models]." Encephale **30**(6): 564-569.
- Chambers, R. A., J. R. Taylor, et al. (2003). "Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability." Am J Psychiatry **160**(6): 1041-1052.
- Chambonnet, J. Y. et S. Vallier (2006). "Risque alcool chez les personnes de plus de 75 ans en Loire Atlantique " Revue francophone de gériatrie et de gérontologie **13**: 10-17.
- Chang, L., D. Alicata, et al. (2007). "Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse." Addiction **102 Suppl 1**: 16-32.
- Childress, A. R., P. D. Mozley, et al. (1999). "Limbic activation during cue-induced cocaine craving." Am J Psychiatry **156**(1): 11-18.

- 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): 1505-1525.
- Choquet, M. (2004). "Epidémiologie de la consommation de cannabis parmi les adolescents en France " IN P. Huerre et F. Marty "Cannabis et Adolescents ".Paris, Albin Michel: 17-26
- Christie, M. J. (2008). "Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 384-396.
- CIM10 (1992). Classification internationale des maladies. Paris.
- Cloninger, C. R., D. M. Svrakic, et al. (1993). "A psychobiological model of temperament and character." Arch Gen Psychiatry **50**(12): 975-990.
- Closser, M. H. (1991). "Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems." J Subst Abuse Treat **8**(1-2): 35-41.
- 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.
- Costes, J. M., O. Le Nézet, et al. (2010). "Dix ans d'évolution des perceptions et des opinions des français sur les drogues (1999-2008)." Tendances, OFDT (71).
- Costes, J. M., L. Vaissade, et al. (2009). "Prévalence de l'usage problématique de drogues en France estimations 2006." Focus: 28 p.
- Coviello, D. M., J. W. Cornish, et al. "A randomized trial of oral naltrexone for treating opioid-dependent offenders." Am J Addict **19**(5): 422-432.
- CPLT (2001). La toxicomanie chez les aînés: reconnaître, comprendre et agir. Guide d'intervention. Montréal.
- 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): 1461-1469.
- Daglish, M. R. et D. J. Nutt (2003). "Brain imaging studies in human addicts." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 453-458.
- Dalley, J. W., T. D. Fryer, et al. (2007). "Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement." Science **315**(5816): 1267-1270.
- Darke, S., J. Ross, et al. (2005). "Factors associated with 12 months continuous heroin abstinence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS)." J Subst Abuse Treat **28**(3): 255-263.

- Daulouede, J. P., Y. Caer, et al. "Preference for buprenorphine/naloxone and buprenorphine among patients receiving buprenorphine maintenance therapy in France: a prospective, multicenter study." J Subst Abuse Treat **38**(1): 83-89.
- Daveluy, A. et H. Haramburu (2003). "Pharmacodépendance chez le sujet âgés, médicaments et autres substances." Gérontologie et Société **105**: 45-58.
- Dawson, D. A. (2000). "Alternative measures and models of hazardous consumption." J Subst Abuse **12**(1-2): 79-91.
- Dawson, D. A. et 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.
- De Brucq, H. et I. Vital (2008). "[Addictions and aging]." Psychol Neuropsychiatr Vieil **6**(3): 177-182.
- De Quincey, T. (1821). Confessions of an English opium eater New York, Alethea Hayter.
- Derringer, J., R. F. Krueger, et al. (2008). "Genetic and environmental contributions to the diversity of substances used in adolescent twins: a longitudinal study of age and sex effects." Addiction **103**(10): 1744-1751.
- DeSantis, A. D., E. M. Webb, et al. (2008). "Illicit use of prescription ADHD medications on a college campus: a multimethodological approach." J Am Coll Health **57**(3): 315-324.
- DGS and DHOS (2002). Circulaire DGS/DHOS n° 2002-57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.
- Di Chiara, G. (1999). "Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder." Eur J Pharmacol **375**(1-3): 13-30.
- Di Chiara, G. et 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): 5274-5278.
- Dias, P. J. (2002). "Adolescent substance abuse. Assessment in the office." Pediatr Clin North Am **49**(2): 269-300.
- Domic, Z., D. Richard, et al. La cocaïne Toxibase
- Domingo-Salvany, A., M. T. Brugal, et al. "Gender differences in health related quality of life of young heroin users." Health Qual Life Outcomes **8**: 145.
- Drummond, D. C. (2001). "Theories of drug craving, ancient and modern." Addiction **96**(1): 33-46.

- Edens, J. F. et F. W. Willoughby (1999). "Motivational profiles of polysubstance-dependent patients: do they differ from alcohol-dependent patients?" Addict Behav **24**(2): 195-206.
- Egan, M., Y. Moride, et al. (2000). "Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors." J Am Geriatr Soc **48**(7): 811-816.
- Emcdda DOI: <http://emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin/fr>.
- Emcdda DOI: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine/fr>.
- Emcdda DOI: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis/fr>.
- Ensminger, M. E., H. S. Juon, et al. (2002). "Childhood and adolescent antecedents of substance use in adulthood." Addiction **97**(7): 833-844.
- Erickson, J. R., S. Stevens, et al. (1995). "Willingness for treatment as a predictor of retention and outcomes." J Addict Dis **14**(4): 135-150.
- Ernst, M., E. E. Nelson, et al. (2005). "Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents." Neuroimage **25**(4): 1279-1291.
- Evenden, J. L. (1999). "Varieties of impulsivity." Psychopharmacology (Berl) **146**(4): 348-361.
- Eysenck, S. et H. Eysenck (1977). "The place of impulsiveness in a dimensionnal system of personality description " Br J clin psychol(16): 57-68.
- 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): 909-918.
- Fatseas, M., E. Lavie, et al. (2006). "[Benzodiazepine withdrawal in subjects on opiate substitution treatment]." Presse Med **35**(4 Pt 1): 599-606.
- Feline, A., J. guelfi, et al. (2002). Les troubles de la personnalité. Paris, Médecine-Sciences Flammarion.
- Feltenstein, M. W. et R. E. See (2008). "The neurocircuitry of addiction: an overview." Br J Pharmacol **154**(2): 261-274.
- Fergusson, D. M. et J. M. Boden (2008). "Cannabis use and later life outcomes." Addiction **103**(6): 969-976; discussion 977-968.
- Ferland, C. (2007). "Mémoires tabagiques. L'usage du tabac, du XV ème siècle à nos jours." Drogues, santé et société **6**(1): 17-48.
- Fernandez, L., A. Bonnet, et al. (2004). "Quelles sont les nouvelles formes d'addiction? ." Proteste **100**: 10-11.

- Fernandez, L. et J. Filkenstein-Rossi (2010). "Approche clinique et sociale du tabagisme chez les sujets âgés: génèse, contexte, développement et prise en charge " Psychologie Française **In press**.
- Fernandez, L. et F. Letourmy (2007). Le tabagisme des sujets âgés. Le tabagisme: de l'initiation au sevrage L. Fernandez and F. Letourmy. Paris, Armand Colin
- Fingerhood, M. (2000). "Substance abuse in older people." J Am Geriatr Soc **48**(8): 985-995.
- Fink, A. et D. Lecallier (2009). "Un questionnaire du repérage du risque alcool adapté au senior " Alcoologie et Addictologie **31**(3): 225-234.
- Fligiel, S. E., M. D. Roth, et al. (1997). "Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco." Chest **112**(2): 319-326.
- Fontaine, A. (2002). Usage de drogues et vie professionnelle : recherche exploratoire Paris, OFDT
- Fothergill, K. E. et 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): 191-199.
- Frei, M. "Opioid dependence - management in general practice." Aust Fam Physician **39**(8): 548-552.
- 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): 847-850.
- Fullgrabe, M. W., V. Vengeliene, et al. (2007). "Influence of age at drinking onset on the alcohol deprivation effect and stress-induced drinking in female rats." Pharmacol Biochem Behav **86**(2): 320-326.
- Gandilhon, M. (2007). "Le petit trafic de cocaïne en France." Tendances, OFDT(53).
- Gandilhon, M. et al. (2006). "Septième rapport national du dispositif TREND " Tendances OFDT **52**.
- Garavan, H., J. Pankiewicz, et al. (2000). "Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli." Am J Psychiatry **157**(11): 1789-1798.
- Gass, J. T. and M. F. Olive (2008). "Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism." Biochem Pharmacol **75**(1): 218-265.
- George, M. S., C. C. Teneback, et al. (1999). "Multiple previous alcohol detoxifications are associated with decreased medial temporal and paralimbic function in the postwithdrawal period." Alcohol Clin Exp Res **23**(6): 1077-1084.

- Gerrits, M. A., H. B. Lesscher, et al. (2003). "Drug dependence and the endogenous opioid system." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 424-434.
- Giedd, J. N., J. Blumenthal, et al. (1999). "Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study." Nat Neurosci **2**(10): 861-863.
- 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): 435-441.
- Gogtay, N., J. N. Giedd, et al. (2004). "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(21): 8174-8179.
- Goldsmith, R. J. et V. Garlapati (2004). "Behavioral interventions for dual-diagnosis patients." Psychiatr Clin North Am **27**(4): 709-725.
- Goldstein, R. Z. et N. D. Volkow (2002). "Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex." Am J Psychiatry **159**(10): 1642-1652.
- Goodman, A. (1990). "Addiction: definition and implications." Br J Addict **85**(11): 1403-1408.
- Goodman, A. (2008). "Neurobiology of addiction. An integrative review." Biochem Pharmacol **75**(1): 266-322.
- Gorwood, P., F. Limosin, et al. (2003). "The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure." Biol Psychiatry **53**(1): 85-92.
- Gorwood, P., M. Wohl, et al. (2007). "Gene-environment interactions in addictive disorders: epidemiological and methodological aspects." C R Biol **330**(4): 329-338.
- 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): 607-614.
- Grant, S., E. D. London, et al. (1996). "Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(21): 12040-12045.
- Gray, S. L., A. Z. LaCroix, et al. (2002). "Is the use of benzodiazepines associated with incident disability?" J Am Geriatr Soc **50**(6): 1012-1018.
- Gray, S. L., B. W. Penninx, et al. (2003). "Benzodiazepine use and physical performance in community-dwelling older women." J Am Geriatr Soc **51**(11): 1563-1570.
- Grotenhermen, F. "Cannabis-associated arteritis." Vasa **39**(1): 43-53.

- Guerri, C. et M. Pascual "Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence." Alcohol **44**(1): 15-26.
- Guilbert, P., A. Gauthier, et al. (2005). "Tabagisme: estimation de la prévalence déclarée." Bull. épidemiol. hebdom.: 97-98.
- Guillem, E. et J. P. Lepine (2003). "[Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine]." Encephale **29**(5): 456-459.
- Haddad, P. (1999). "Do antidepressants have any potential to cause addiction?" J Psychopharmacol **13**(3): 300-307.
- 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): 330-337.
- Hariri, A. R., V. S. Mattay, et al. (2002). "Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala." Science **297**(5580): 400-403.
- HAS (2004). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Lyon.
- HAS (2007). Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé.
- HAS (2007). Abus, dépendances et polyconsommations: stratégies de soins Paris.
- HAS (2008). "Commission de la transparence- Avis de la commission Suboxone ".
- HAS (2010). Prise en charge des consommateurs de cocaïne Paris
- 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): 689-696.
- Haydon, E., J. Rehm, et al. (2005). "Prescription drug abuse in Canada and the diversion of prescription drugs into the illicit drug market." Can J Public Health **96**(6): 459-461.
- Hertz, J. A. et J. R. Knight (2006). "Prescription drug misuse: a growing national problem." Adolesc Med Clin **17**(3): 751-769; abstract xiii.
- 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): 319-326.
- Hiroi, N. et S. Agatsuma (2005). "Genetic susceptibility to substance dependence." Mol Psychiatry **10**(4): 336-344.
- Holroyd, S. et J. J. Duryee (1997). "Substance use disorders in a geriatric psychiatry outpatient clinic: prevalence and epidemiologic characteristics." J Nerv Ment Dis **185**(10): 627-632.

- Hooks, S. B., K. Martemyanov, et al. (2008). "A role of RGS proteins in drug addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 76-84.
- Hopfer, C. J., M. C. Stallings, et al. (2003). "Family transmission of marijuana use, abuse, and dependence." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **42**(7): 834-841.
- Howell, L. L. et 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.
- Humfleet, G., R. Munoz, et al. (1999). "History of alcohol or drug problems, current use of alcohol or marijuana, and success in quitting smoking." Addict Behav **24**(1): 149-154.
- IREP (1999). Ecsta, trip, coke et speed approche ethnographique de la consommation d'ecstasy et de ses dérivés, les méthylènedioxyphétamines, ainsi que d'autres drogues licites et illicites associées. OFDT. Saint Denis La Plaine.
- Jackson, K. M., K. J. Sher, et al. (2008). "Conjoint developmental trajectories of young adult substance use." Alcohol Clin Exp Res **32**(5): 723-737.
- 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): 902-913.
- Jaffee, W. B. et T. J. D'Zurilla (2009). "Personality, problem solving, and adolescent substance use." Behav Ther **40**(1): 93-101.
- Jauffret-roustide, M., L. Oudaya, et al. (2009). "Femmes usagères de drogues et pratiques à risque de transmission du VIH et des hépatites. complémentarité des approches épidémiologiques et socio-anthropologiques. Enquête COQUELICOT 2004-2007, France." Bull. épidemiol. hebd. mars(10-11).
- 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): 355-363.
- Groupe francophone de travail sur le repérage des consommations à risque et dangereuses chez les adolescents et les jeunes (2007). "Substances psychoactives chez les jeunes , outils de repérage et d'évaluation des consommations disponibles en français." Alcoologie et Addictologie **29**(2): 131-141.
- 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): 215-234.

- Johnson, B. A. (2008). "Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings." Biochem Pharmacol **75**(1): 34-56.
- Johnson, P. B., S. M. Boles, et al. (2000). "The relationship between adolescent smoking and drinking and likelihood estimates of illicit drug use." J Addict Dis **19**(2): 75-81.
- Jones, S., J. L. Kornblum, et al. (2000). "Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area." J Neurosci **20**(15): 5575-5580.
- Kakko, J., K. D. Svanborg, et al. (2003). "1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial." Lancet **361**(9358): 662-668.
- Kampman, K. M., C. Dackis, et al. "A double-blind, placebo-controlled pilot trial of acamprosate for the treatment of cocaine dependence." Addict Behav **36**(3): 217-221.
- Kampman, K. M., H. Pettinati, et al. (2004). "A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence." Drug Alcohol Depend **75**(3): 233-240.
- Karila, L., O. Cazas, et al. (2006). "[Short- and long-term consequences of prenatal exposure to cannabis]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **35**(1): 62-70.
- Karila, L., O. Cottencin, et al. (2008). "Les agents glutamatergiques et gabaergiques dans l'addiction à la cocaïne." Alcoologie et Addictologie **30**(2): 121-128.
- Karila, L., S. Legleye, et al. (2007). "[Validation of a questionnaire to screen for harmful use of alcohol and cannabis in the general population: CRAFFT-ADOSPA]." Presse Med **36**(4 Pt 1): 582-590.
- Karila, L. et M. Reynaud (2003). "[Cognitive disorders and chronic use of cannabis]." Ann Med Interne (Paris) **154 Spec No 1**: S58-64.
- Karila, L. et M. Reynaud (2006). Facteurs de risque et de vulnérabilité. Traité d'addictologie. M. Reynaud. Paris, Médecine Sciences Flammarion
- Karila, L., J. Vignau, et al. (2005). "[Acute and chronic cognitive disorders caused by cannabis use]." Rev Prat **55**(1): 23-26; discussion 27-29.
- Kelley, A. E., T. Schochet, et al. (2004). "Risk taking and novelty seeking in adolescence: introduction to part I." Ann N Y Acad Sci **1021**: 27-32.
- King, C. J., V. B. Van Hasselt, et al. (1994). "Diagnosis and assessment of substance abuse in older adults: current strategies and issues." Addict Behav **19**(1): 41-55.
- Kirley, A., Z. Hawi, et al. (2002). "Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis." Neuropsychopharmacology **27**(4): 607-619.
- Kisa, C., D. O. Bulbul, et al. (2007). "Is it possible to be dependent to Tianeptine, an antidepressant? A case report." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **31**(3): 776-778.

- Kohnke, M. D. (2008). "Approach to the genetics of alcoholism: a review based on pathophysiology." Biochem Pharmacol **75**(1): 160-177.
- 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): 841-853.
- Koob, G. F. (2003). "Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 442-452.
- Koob, G. F. et M. Le Moal (2001). "Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis." Neuropsychopharmacology **24**(2): 97-129.
- Koob, G. F. et E. J. Nestler (1997). "The neurobiology of drug addiction." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **9**(3): 482-497.
- Kovess, V., J. P. Valla, et al. (1990). "Psychiatric epidemiology in Quebec: an overview." Can J Psychiatry **35**(5): 414-418.
- Krupitsky, E., E. Zvartau, et al. "Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available." Curr Psychiatry Rep **12**(5): 448-453.
- Kuehn, B. M. (2007). "Prescription drug abuse rises globally." Jama **297**(12): 1306.
- Kunoe, N., P. Lobmaier, et al. "Retention in naltrexone implant treatment for opioid dependence." Drug Alcohol Depend **111**(1-2): 166-169.
- 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.
- Lagnaoui, R., B. Begaud, et al. (2002). "Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study." J Clin Epidemiol **55**(3): 314-318.
- Lagnaoui, R., N. Moore, et al. (2001). "Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly." Br J Clin Pharmacol **52**(4): 455-456.
- Lançon, C. et T. Kin (2008). L'héroïne sur ordonnance ancrée dans la Loi Suisse. Les addictions, toxicomanie, actualité médicales Réseau Santé Addiction Sud
- Landreat, M. G., C. V. Vigneau, et al. (2010). "Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines?" Subst Use Misuse **45**(12): 1988-1999.
- Laqueille, X., C. Launay, et al. (2008). "Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis." Annales Pharmaceutiques Françaises **66**(4): 245-254.
- Laure, P. et C. Binsinger (2003). Les médicaments détournés. Paris, Masson.

- 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.
- Laviola, G., W. Adriani, et al. (1999). "Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models." Neurosci Biobehav Rev **23**(7): 993-1010.
- 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): 175-182.
- Lea, T., J. Sheridan, et al. (2008). "Consumer satisfaction with opioid treatment services at community pharmacies in Australia." Pharm World Sci **30**(6): 940-946.
- Lechevallier, N., A. Fourrier, et al. (2003). "[Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study]." Rev Epidemiol Sante Publique **51**(3): 317-326.
- Legleye, S., S. Spilka, et al. (2007). Drogues à l'adolescence en 2005, niveaux, contexte d'usage et évolution à 17 ans en France: résultats de la cinquième enquête ESCAPAD OFDT. Saint Denis
- Legleye, S., S. Spilka, et al. (2009). "Les drogues à 17 ans, Résultats de l'enquête ESCAPAD 2008." Tendances **66**.
- Leipzig, R. M., R. G. Cumming, et al. (1999). "Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs." J Am Geriatr Soc **47**(1): 30-39.
- Lejoyeux, M. (2004). "Alcoolodépendance, tempérament et personnalité." Médecine-Sciences **20**(12): 1140-1144.
- Lesourne, O. (2007). La genèse des addictions. Essai psychanalytique sur le tabac, l'alcool et les drogues. L. O. Paris, PUF.
- Lesso-Schlaggar, C. N., M. L. Pergadia, et al. (2008). "Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy." Biochem Pharmacol **75**(1): 178-195.
- Levy, J., J. Pierret, et al. (2008). "Détournement, abus, dopage : d'autres usages des médicaments." Drogues, santé et société **7**(8): 7-17.
- Levy, S., L. Sheritt, et al. (2004). "Test-retest reliability of adolescents' self-report of substance use." Alcohol Clin Exp Res **28**(8): 1236-1241.
- Ling, W., P. Casadonte, et al. "Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial." Jama **304**(14): 1576-1583.
- Lobmaier, P., H. Kornor, et al. (2008). "Sustained release naltrexone for opioid dependence " Cochrane database Syst Rev **16**(2).

- Lobo, D. S. et J. L. Kennedy (2006). "The genetics of gambling and behavioral addictions." CNS Spectr **11**(12): 931-939.
- Lowenstein, W. et A. Morel (2001). L'accès à la méthadone en France, bilan et recommandations Paris
- Lozano, O. M., A. Domingo-Salvany, et al. (2008). "Health-related quality of life in young cocaine users and associated factors." Qual Life Res **17**(7): 977-985.
- Lubman, D. I., L. Hides, et al. (2006). "Inhalant misuse in youth: time for a coordinated response." Med J Aust **185**(6): 327-330.
- Lubman, D. I., M. Yucel, et al. (2007). "Substance use and the adolescent brain: a toxic combination?" J Psychopharmacol **21**(8): 792-794.
- Lubman, D. I., M. Yucel, et al. (2008). "Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations." Br J Pharmacol **154**(2): 316-326.
- 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): 1579-1588.
- Madden, A., T. Lea, et al. (2008). "Satisfaction guaranteed? What clients on methadone and buprenorphine think about their treatment." Drug Alcohol Rev: 1-8.
- Magura, S. et A. Rosenblum (2001). "Leaving methadone treatment: lessons learned, lessons forgotten, lessons ignored." Mt Sinai J Med **68**(1): 62-74.
- Maheut-Bosser, A. (2007). "Les conduites addictives chez les seniors." Alcoologie et Addictologie **29**(4): 456-462.
- Mallaret, M. (2003). "Effets somatiques liés à la consommation de cannabis, l'usage problématique de cannabis " revue Toxibase **12**(70): 30-40.
- Manley, D. (2005). "Dual diagnosis: co-existence of drug, alcohol and mental health problems." Br J Nurs **14**(2): 100-106.
- Mantani, T., Y. Okamoto, et al. (2005). "Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry **57**(9): 982-990.
- Maremmani, I., M. Pacini, et al. (2008). "Long-term outcomes of treatment-resistant heroin addicts with and without DSM-IV axis I psychiatric comorbidity (dual diagnosis)." Eur Addict Res **14**(3): 134-142.
- Maremmani, I., P. P. Pani, et al. (2007). "Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients." J Subst Abuse Treat **33**(1): 91-98.

- Marquet, p. (2001). "Pharmacologie de la buprénorphine haut dosage " La Lettre du Pharmacologue **15**(3): 40-42.
- Mason, B. J. (2003). "Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk-benefits assessment." Eur Neuropsychopharmacol **13**(6): 469-475.
- Masse, L. C. et R. E. Tremblay (1997). "Behavior of boys in kindergarten and the onset of substance use during adolescence." Arch Gen Psychiatry **54**(1): 62-68.
- Mattick, A. et N. Lintzeris (2009). Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence : efficacy, cost effectiveness, and implementation guidelines. New York, Informa Healthcare.
- Mattick, R. P., J. Kimber, et al. (2008). "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002207.
- Mayfield, R. D., R. A. Harris, et al. (2008). "Genetic factors influencing alcohol dependence." Br J Pharmacol **154**(2): 275-287.
- McCabe, S. E., C. J. Boyd, et al. (2007). "Medical and nonmedical use of prescription drugs among secondary school students." J Adolesc Health **40**(1): 76-83.
- McCabe, S. E., J. A. Cranford, et al. (2007). "Motives, diversion and routes of administration associated with nonmedical use of prescription opioids." Addict Behav **32**(3): 562-575.
- McCabe, S. E., C. J. Teter, et al. (2006). "Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs." J Am Coll Health **54**(5): 269-278.
- McCabe, S. E., C. J. Teter, et al. (2004). "Prevalence and correlates of illicit methylphenidate use among 8th, 10th, and 12th grade students in the United States, 2001." J Adolesc Health **35**(6): 501-504.
- 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.
- 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): 358-368.
- McLellan, A. T., D. Carise, et al. (2003). "Can the national addiction treatment infrastructure support the public's demand for quality care?" J Subst Abuse Treat **25**(2): 117-121.
- McLellan, A. T., H. Kushner, et al. (1992). "The Fifth Edition of the Addiction Severity Index." J Subst Abuse Treat **9**(3): 199-213.

- Melchior, M., J. F. Chastang, et al. (2008). "High prevalence rates of tobacco, alcohol and drug use in adolescents and young adults in France: results from the GAZEL Youth study." Addict Behav **33**(1): 122-133.
- Menecier, P. (2009). Aspects institutionnels du mésusage d'alcool chez les sujets âgés: à l'hôpital ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées. Les addictions du sujet âgés, sous la direction de L. Fernandez. I. press. Paris 61-80.
- Menecier, P. (2010). Les aînés et l'alcool. Paris, Erès.
- Menecier, P., P. badila, et al. (2008). "Sujets âgés et alcool." Revue de Gériatrie **33**(10): 857-868.
- Merritt, L. L., B. R. Martin, et al. (2008). "The endogenous cannabinoid system modulates nicotine reward and dependence." J Pharmacol Exp Ther **326**(2): 483-492.
- Metzger, D. S., G. E. Woody, et al. "Drug treatment as HIV prevention: a research update." J Acquir Immune Defic Syndr **55 Suppl 1**: S32-36.
- 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): 111-122.
- Miele, G. M., K. M. Carpenter, et al. (2000). "Substance Dependence Severity Scale (SDSS): reliability and validity of a clinician-administered interview for DSM-IV substance use disorders." Drug Alcohol Depend **59**(1): 63-75.
- Milberger, S., J. Biederman, et al. (1997). "ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **36**(1): 37-44.
- 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): 554-561.
- Millson, P., L. Challacombe, et al. (2006). "Determinants of health-related quality of life of opiate users at entry to low-threshold methadone programs." Eur Addict Res **12**(2): 74-82.
- Millson, P. E., L. Challacombe, et al. (2004). "Self-perceived health among Canadian opiate users: a comparison to the general population and to other chronic disease populations." Can J Public Health **95**(2): 99-103.
- Mineur, Y. S. and M. R. Picciotto (2008). "Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: Relevance to nicotine addiction." Biochem Pharmacol **75**(1): 323-333.
- 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): 319-328.

- Morel, A., J. Couteron, et al. (2010). L'aide mémoire d'addictologie en 46 notions Paris Dunod.
- Morgan, K., H. Dallosso, et al. (1988). "Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home." Br Med J (Clin Res Ed) **296**(6622): 601-602.
- Nurnberger, J. I., Jr., R. Wiegand, et al. (2004). "A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands." Arch Gen Psychiatry **61**(12): 1246-1256.
- Nutt, D. et A. Lingford-Hughes (2008). "Addiction: the clinical interface." Br J Pharmacol **154**(2): 397-405.
- O'Connor, P. G. "Advances in the treatment of opioid dependence: continued progress and ongoing challenges." Jama **304**(14): 1612-1614.
- OEDT (2008). Bulletin statistique <http://www.emcdda.europa.eu/stats08>.
- OFDT (2007). Enquête de recensement d'Indicateurs pour l'observation nationale des actions de prévention liées aux usages de drogues illicites et licites www.ofdt.fr.
- OFDT (2007). "Drogues, chiffres clés." www.ofdt.fr.
- OFDT (2008). National report 2008, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies.
- OFDT (2010). Nombre de décès par surdose (Evolution depuis 1990). Séries statistiques Saint Denis La Plaine.
- Olzewski, D. (2003). Mode de polyconsommation de drogues en Europe : synthèse des problèmes soulevés par la consommation simultanée de substances psychotropes pour les politiques de drogues. . Dublin, Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic de stupéfiants, Groupe pompidou.
- Oslin, D. W., W. Berrettini, et al. (2003). "A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients." Neuropsychopharmacology **28**(8): 1546-1552.
- 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): 821-832.
- Palle, C., I. Obradovic, et al. (2007). Prise en charge sanitaire pour un problème lié au cannabis. Cannabis, données essentielles J. M. Costes. Saint denis.
- Palle, C. et L. Vaissade (2007). "Premiers résultats de l'enquête RECAP. les personnes prises en charge dans les CSST et les CCAA en 2005." tendances, OFDT(54).
- Parquet, P. (2003). "Conduites addictives: pour une autre approche de la consommation des substances psychoactives " La revue du praticien-médecine générale **53**(12): 1291-1293.

- Paterniti, S., C. Dufouil, et al. (2002). "Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study." J Clin Psychopharmacol **22**(3): 285-293.
- Pedersen, W. et N. J. Lavik (1991). "Adolescents and benzodiazepines: prescribed use, self-medication and intoxication." Acta Psychiatr Scand **84**(1): 94-98.
- Pelissolo, A., P. Boyer, et al. (1996). "[Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world]." Encephale **22**(3): 187-196.
- Petrovic, M., A. Mariman, et al. (2003). "Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature." Acta Clin Belg **58**(1): 27-36.
- Petrovic, M., A. Vandierendonck, et al. (2002). "Personality traits and socio-epidemiological status of hospitalised elderly benzodiazepine users." Int J Geriatr Psychiatry **17**(8): 733-738.
- Petry, N. M., S. M. Alessi, et al. (2007). "Contingency management improves abstinence and quality of life in cocaine abusers." J Consult Clin Psychol **75**(2): 307-315.
- Pierfitte, C., G. Macouillard, et al. (2001). "Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study." Bmj **322**(7288): 704-708.
- Prescrire, R. (2011). "Héroïne sur prescription et sous surveillance médicalisée " Prescrire **31**(329): 210-211.
- Quaglio, G., F. Schifano, et al. (2008). "Venlafaxine dependence in a patient with a history of alcohol and amineptine misuse." Addiction **103**(9): 1572-1574.
- Raimo, E. B., T. L. Smith, et al. (2000). "Clinical characteristics and family histories of alcoholics with stimulant dependence." J Stud Alcohol **61**(5): 728-735.
- Ravaja, N. et K. Keltikangas-Jarvinen (2001). "Cloninger's temperament and character dimensions in young adulthood and their relation to characteristics of parental alcohol use and smoking." J Stud Alcohol **62**(1): 98-104.
- Regier, D. A., M. E. Farmer, et al. (1990). "Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study." Jama **264**(19): 2511-2518.
- Reynaud, M. (2006). Quelques éléments pour une approche commune des addictions. Traité d'addictologie. M. Reynaud. Paris, Médecine Sciences Flammarion
- Reynaud, M. et A. benyamina (2009). Addiction au cannabis. Paris, Flammarion.
- Reynaud, M., P. Parquet, et al. (2000). Les Pratiques addictives Paris.
- Reynaud-Maurupt, C. (2008). Les habitués du cannabis. Une enquête qualitative auprès des usagers réguliers. OFDT. Saint Denis.

- Reynaud-Maurupt, C. (2009). Les usages de la cocaïne en 2006-2007 chez les consommateurs "cachés". Pratiques, carrières et motivations des usagers non identifiés par le système de prise en charge sanitaire et social. OFDT. Saint Denis la Plaine
- Reynaud-Maurupt, C., S. Chaker, et al. (2007). Les pratiques et opinions liées aux substances psychoactives dans l'espace festif OFDT. Saint Denis.
- Reynaud-Maurupt, C. et E. Hoareau (2010). Les carrières de consommation de cocaïne chez les usagers cachés. TREND. OFDT. Saint Denis 274 p.
- Richard, D., J. Senon, et al. (2004). Dictionnaire des drogues et dépendances Paris, Larousse.
- Rickels, K., I. Lucki, et al. (1999). "Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation." J Clin Psychopharmacol **19**(2): 107-113.
- Rigler, S. K. (2000). "Alcoholism in the elderly." Am Fam Physician **61**(6): 1710-1716, 1883-1714, 1887-1718 passim.
- Rothman, R. B., B. E. Blough, et al. (2008). "Dopamine/serotonin releasers as medications for stimulant addictions." Prog Brain Res **172**: 385-406.
- Rouleau, A., C. Proulx, et al. (2003). "[Benzodiazepine use in the elderly: state of the knowledge]." Sante Ment Que **28**(2): 149-164.
- Ryan, C. F. et J. M. White (1996). "Health status at entry to methadone maintenance treatment using the SF-36 health survey questionnaire." Addiction **91**(1): 39-45.
- 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): 7476-7481.
- Sanchez, J. (2008). "Influence of social models on alcohol use in adolescent." Psicotherma(4): 531-537.
- Sarafian, T. A., J. A. Magallanes, et al. (1999). "Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids." Am J Respir Cell Mol Biol **20**(6): 1286-1293.
- Sattout, A. H. et M. F. Nicol (2009). "Cardiac arrest following cannabis use: a case report." Cases J **2**: 208.
- Schmidt, L. G., H. Harms, et al. (1998). "Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene." Am J Psychiatry **155**(4): 474-478.

- 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): 900-913.
- Schultz, W., L. Tremblay, et al. (2000). "Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia." Cereb Cortex **10**(3): 272-284.
- Schweizer, E., W. G. Case, et al. (1989). "Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients." Am J Psychiatry **146**(4): 529-531.
- Self, D. W. et E. J. Nestler (1998). "Relapse to drug-seeking: neural and molecular mechanisms." Drug Alcohol Depend **51**(1-2): 49-60.
- Siegmund, S., V. Vengeliene, et al. (2005). "Influence of age at drinking onset on long-term ethanol self-administration with deprivation and stress phases." Alcohol Clin Exp Res **29**(7): 1139-1145.
- Sigmon, S. C., D. E. Moody, et al. (2006). "An injection depot formulation of buprenorphine: extended bio-delivery and effects." Addiction **101**(3): 420-432.
- Sinha, R., Lacadie, C., Skudlarski, P., Wescler, B.E. (2004). "Neural circuits underlying emotional distress in humans." Ann. NY Academy science **1032** : 254-257.
- Skinner, B. F. (1984). "The evolution of behavior." J Exp Anal Behav **41**(2): 217-221.
- Skinner, B. F. (1988). "The operant side of behavior therapy." J Behav Ther Exp Psychiatry **19**(3): 171-179.
- Smith, A. M., P. A. Fried, et al. (2004). "Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults." Neurotoxicol Teratol **26**(4): 533-542.
- Solinas, M., S. R. Goldberg, et al. (2008). "The endocannabinoid system in brain reward processes." Br J Pharmacol **154**(2): 369-383.
- 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.
- Sorocco, K. H. et S. W. Ferrell (2006). "Alcohol use among older adults." J Gen Psychol **133**(4): 453-467.
- Spanagel, R. and M. Heilig (2005). "Addiction and its brain science." Addiction **100**(12): 1813-1822.
- Spear, L. (2000). "Modeling adolescent development and alcohol use in animals." Alcohol Res Health **24**(2): 115-123.
- Spear, L. P. (2004). "Adolescence and the trajectory of alcohol use: introduction to part VI." Ann N Y Acad Sci **1021**: 202-205.
- Stahl, S. (2002). Anxiolytiques et sédatifs. Psychopharmacologie essentielle. S. Stahl. Paris, Flammarion: 297-333.

- Stewart, S. A. (2005). "The effects of benzodiazepines on cognition." J Clin Psychiatry **66 Suppl 2**: 9-13.
- Sumnall, H. R. et 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.
- Suris, J. C., P. A. Michaud, et al. (2008). "Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions." Pediatrics **122**(5): e1113-1118.
- Tamblyn, R. M., P. J. McLeod, et al. (1994). "Questionable prescribing for elderly patients in Quebec." Cmaj **150**(11): 1801-1809.
- Tanabe, J., L. Thompson, et al. (2007). "Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making." Hum Brain Mapp **28**(12): 1276-1286.
- Tapert, S. F. et S. A. Brown (2000). "Substance dependence, family history of alcohol dependence and neuropsychological functioning in adolescence." Addiction **95**(7): 1043-1053.
- Tapert, S. F. et A. D. Schweinsburg (2005). "The human adolescent brain and alcohol use disorders." Recent Dev Alcohol **17**: 177-197.
- Tashkin, D. P., M. S. Simmons, et al. (1997). "Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age." Am J Respir Crit Care Med **155**(1): 141-148.
- 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.
- Tassin, J. P., C. Lanteri, et al. (2006). "[Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons: As a mechanism for drug addiction]." Med Sci (Paris) **22**(10): 798-800.
- Tavares, H., M. L. Zilberman, et al. (2005). "Comparison of craving between pathological gamblers and alcoholics." Alcohol Clin Exp Res **29**(8): 1427-1431.
- Taylor, D. R., R. Poulton, et al. (2000). "The respiratory effects of cannabis dependence in young adults." Addiction **95**(11): 1669-1677.
- Tenore, P. L. (2008). "Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy." J Addict Dis **27**(3): 49-65.
- 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): 823-828.

- Thomas, M. J., P. W. Kalivas, et al. (2008). "Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 327-342.
- Thomas, R. E. (1998). "Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association." Can Fam Physician **44**: 799-808.
- Toufik, A. (2010). Les usages de drogues illicites en France depuis 1999, au travers du regard du dispositif TREND. Paris, OFDT.
- 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): 1228-1236.
- 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): 267-279.
- 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): 443-460, 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.
- Vanyukov, M. M., L. Kirisci, et al. (2003). "Liability to substance use disorders: 2. A measurement approach." Neurosci Biobehav Rev **27**(6): 517-526.
- Vengeliene, V., A. Bilbao, et al. (2008). "Neuropharmacology of alcohol addiction." Br J Pharmacol **154**(2): 299-315.
- Venisse, J. L. (1991). Les nouvelles addictions. Paris, masson.
- Verdoux, H., R. Lagnaoui, et al. (2005). "Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies." Psychol Med **35**(3): 307-315.
- Vetter, N. J. (1999). "The impact of smoking in elderly people " Rev Clin gerontol **9**: 273-280.
- Vicknasingam, B., M. Mazlan, et al. "Injection of buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in Malaysia." Drug Alcohol Depend **111**(1-2): 44-49.
- Vigne, C. (2003). "Alcoolisme et addictions en gériatrie." Revue de Gériatrie **28**(9): 741-743.
- Volkow, N. D. (2004). "Imaging the addicted brain: from molecules to behavior." J Nucl Med **45**(11): 13N-16N, 19N-20N, 22N passim.
- Volkow, N. D., J. S. Fowler, et al. (2003). "The addicted human brain: insights from imaging studies." J Clin Invest **111**(10): 1444-1451.
- Volkow, N. D., G. J. Wang, et al. (1994). "Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics." Am J Psychiatry **151**(2): 178-183.

- 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): 11461-11468.
- Wandler, K. (2003). "Eating disorders and substance use: be aware of this dual diagnosis." Behav Healthc Tomorrow **12**(6): 8, 11.
- Wang, P. S., R. L. Bohn, et al. (2001). "Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture." Am J Psychiatry **158**(6): 892-898.
- 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): 913-924.
- 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): 134-159.
- Weisz, C. (1996). "Social identities and response to treatment for alcohol and cocaine abuse." Addict Behav **21**(4): 445-458.
- Whitcup, S. M. et F. Miller (1987). "Unrecognized drug dependence in psychiatrically hospitalized elderly patients." J Am Geriatr Soc **35**(4): 297-301.
- White, A. M. et H. S. Swartzwelder (2004). "Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects." Ann N Y Acad Sci **1021**: 206-220.
- Whiteside, S. et D. Lynam (2001). "The five-factor model and impulsivity : using a structural model of personality to understand impulsivity " Pers. indiv. differ. (30): 669-689.
- Whiteside, S. P. et D. R. Lynam (2003). "Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse: application of the UPPS impulsive behavior scale." Exp Clin Psychopharmacol **11**(3): 210-217.
- Winstock, A. R., T. Lea, et al. (2008). "Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia." Int J Drug Policy **19**(6): 450-458.
- Wise, R. A. (1980). "Action of drugs of abuse on brain reward systems." Pharmacol Biochem Behav **13 Suppl 1**: 213-223.
- Wohl, M., C. Pichard, et al. (2006). Vulnérabilité génétique aux addictions. Traité d'addictologie. M. Reynaud. Paris, Médecine-Sciences Flammarion
- Wu, T., D. Tashkin, et al. (1998). "Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco." N Engl J Med(318): 347-351.
- Zanis, D. A. and G. E. Woody (1998). "One-year mortality rates following methadone treatment discharge." Drug Alcohol Depend **52**(3): 257-260.

Zubieta, J. K., M. M. Heitzeg, et al. (2003). "COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor." Science **299**(5610): 1240-1243.

Zuckerman, M., S. Eysenck, et al. (1978). "Sensation seeking in England and clinical psychology." Journal of consulting and clinical psychology(46): 139-149.

Liens Internet

www.afssaps.fr.

www.camh.net.

www.niaaa.nih.gov/.

www.NICE.org.uk.

www.ofdt.fr.

www.personnes-agees.gouv

www.theriaque.org.

TRAVAUX

PUBLICATION N°1

Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines ?

Landreat MG, Vigneau CV, Hardouin JB, Bronnec MG, Marais M,

Venisse JL, Jolliet P.

Subst Use Misuse. 2010 Oct;45(12):1988-99

Original Article

Can We Say that Seniors Are Addicted to Benzodiazepines?

MORGANE GUILLOU LANDREAT,¹ CAROLINE VICTORRI VIGNEAU,² JEAN BENOIT HARDOUIN,³ MARIE GRALL BRONNEC,¹ MARIE MARAIS,² JEAN LUC VENISSE¹ AND PASCALE JOLLIET²

¹Addictology Center, CHU Nantes, Nantes, France

²Pharmacology Center, CHU Nantes, Nantes, France

³Biostatistic Center, CHU Nantes, Nantes, France

Introduction: The elderly are the biggest consumers of Benzodiazepines (BZD) and/or BZD equivalents. However, the risks of developing addiction in this age group are often underestimated. **Method:** This study describes the nature and extent of addiction in the elderly using DSM IV items. **Results:** We noted a high prevalence of addiction in our population and identified a two-factor profile in subjects of 65 years of age and older addicted to BZD/equivalents. **Conclusion:** This profile led us to reconsider anew the definition of addiction, the approach to addiction in this age group, and the way to prescribe treatment by BZD/equivalents in this population.

Keywords elderly; benzodiazepine; substance use disorders; addiction; prevalence

Introduction

Many studies regularly underline the potential danger of benzodiazepines (BZD) use and their equivalents in subjects aged 65 years and older (Petrovic, Mariman, Warie, Afschrift, and Pevernagie, 2003). Studies have noted increased psychomotor and cognitive risks as a result of pharmacokinetic and pharmacodynamic modifications related to ageing (Briot, 2006; Closser, 1991, Leipzig, Cumming, and Tinetti, 1999; Rouleau, Proulx, O'Connor, Belanger, and Dupuis, 2003). But the risk of developing addiction, widely demonstrated for young consumers of BZD/equivalents, is often underestimated for this age group (Fatseas, Lavie, Denis, Franques-Reneric, and Tignol, 2006). To our knowledge there are no forecast studies proving such addiction. However, persons aged 65 years and older are the biggest

These data were presented at the Albatros Congress, Paris, France, on June 6, 2008.

Address correspondence to Dr. Morgane Guillou Landreat, M.D., CHU, Department of Addictology, 85 Rue St Jacques, 44083 Nantes, Nantes, France. E-mail: rgane77@hotmail.com

consumers of BZD/equivalents and thus would be especially at risk of addiction (Lagnaoui, Moore, Dartigues, Fourrier, and Begaud, 2001; Pelissolo, Boyer, Lepine, and Bissierbe, 1996; www.insee.fr/, 2007).

The literature shows no studies directly asking seniors about BZD/equivalents use and dependence. Therefore, we decided to perform such a study in order to establish whether there is addiction to BZD and/or their equivalents in seniors. We carried out a forecast study in outpatients aged 65 years and older who were taking BZD/equivalents on a chronic basis in the Nantes area.

Methods

Aim of the Study

The aim of the study was to establish whether there is an addiction to BZD/equivalents in persons aged 65 years or older who were taking BZD/equivalents on a chronic basis, and to carry out a quantitative analysis of their profile.

We used a questionnaire that was based on DSM IV (APA, 1994), and that was filled in by a health professional. This study examined answers to items on drug addiction given by persons aged 65 years and older who took BZD/equivalents on regular basis. To be included in the study, subjects had to be of 65 years or older; they had to be taking BZD/equivalents that had been prescribed via prescription refill orders; and they had to not have any exclusion criteria (e.g., refusing to take part in the study, having a poor understanding of the French language, having a first prescription for BZD/equivalents).

Data were collected in partner pharmacies of the Faculty of Pharmacy of Nantes. The investigators were pharmacy students doing an internship in pharmacies. They were trained to administer the questionnaire according to a standard protocol (i.e., how to obtain consent, complete the questionnaire in 15 minutes, and administer the questionnaire in a separate room within the pharmacies).

The number of subjects to be included in the study was assessed according to feasibility criteria (which took account of constraints of time and staff available to administer the questionnaires). Thus, during a 3-month period, investigators included in the study the first five patients in the pharmacies who met the study criteria for inclusion.

Data were totally anonymous. Consent for participation in the study was oral and consistent with French research standards for studies involving anonymous data.

Questionnaire

The questionnaire was based on DSM IV items on drug addiction; questions were phrased so as to elicit yes-or-no answers. Content and form validity have been consensually approved by a committee made up of addictology, pharmacology, and biostatistics experts.

The questionnaire also collected socio-demographic and medical data (medical history and follow-up). In addition, we asked a question on prescription bypassing by the subjects, that is to say, we wanted to know whether seniors tried to obtain BZD/equivalents through nonformal ways. The formal way to obtain drugs is with a doctor's prescription. The prescription entitles the patient to obtain medications by having one prescription dispensed in one pharmacy.

Statistical Analysis

The statistical analysis was carried out using SAS software.

Descriptive Analysis. Quantitative variables are expressed as means and standard deviations. Qualitative variables are expressed as ratios and percentages.

Comparative Analysis. Univariate comparisons were carried out using standard tests (Student's t, Chi-Square, and Fischer tests).

Multivariate comparisons were carried out by principal component analysis and logistic regressions.

Results

Descriptive Analysis

Population Characteristics. There were 42 investigators who took part in the study; 186 questionnaires were collected during the duration of the study, with an average of 4.4 questionnaires per investigator. Among the questionnaires, 10 were excluded (no BZD/equivalents use and age criteria not respected).

Our population predominantly consisted of females (77.3%). The average age was 75.4 years, ± 7.5 years (range = 65–97 years; median = 75 years).

The family doctor was the only prescribing physician in 90% of the cases.

Addiction to Benzodiazepines. In all 35.2% of the subjects were addicted to BZD/equivalents, that is to say, they met at least three items on addiction according to the DSM IV.

Answers to all items on addiction and to the question on prescription bypassing are presented in Table 1.

What are the Substances Being Prescribed?. Table 2 presents the distribution of BZD/equivalents, in percentages and ranked in order of frequency, prescribed to our sample.

In all 79.5% of the subjects had only one BZD/equivalents substance type prescribed. But 20.5% had more than one substance prescribed.

In addition, some dosages exceeded the doses recommended for use by seniors (in accordance with the notice of the marketing authorization) in 30.2% of the cases.

Table 1
Answers to items on addiction and to the question of bypassing

Items	Yes (%)	No (%)	Never stopped (%)	Not answered (%)
Tolerance	35.2	60.2		4.6
Deprivation signs	51.7	21.6	23.3	3.4
Long-term administration or higher doses	19.9	79.5		0.6
Unsuccessful attempts to stop treatment	31.2	40.3	25.6	2.8
Concerned by treatment	47.2	50.6		2.3
Social consequences	4.5	92.6		2.8
Prescription limitation by the physician	11.9	86.4		1.7
Somatic consequences	13	84.1		2.8
Prescription bypassing	17.6	77.3		5.1

Table 2
Representation of the most
prescribed BZD/equivalents
molecules

Molecule	%
Bromazepam	24.1
Lorazepam	18.1
Zopiclone	12.5
Zolpidem	12.5
Alprazolam	8.8
Oxazepam	6.0
Lormetazepam	3.2
Others	14.8

Moreover, 27.3% of the subjects presented with medical conditions (e.g., respiratory failure, sleep apnea syndrome, liver failure, myasthenia, and kidney failure) for which the use of benzodiazepines and equivalents was contraindicated or required precautions before use in accordance with the recommendations (ANAES, 1995).

Half of the subjects received multiple medications in addition to BZD/equivalents. Moreover, 22% of the subjects admitted resorting to self-medication, mainly for analgesic and homeopathic treatments.

Comparative Study

Univariate Comparative Study. Using a univariate analysis we compared the variables between the addicted and the nonaddicted groups using Chi-Square or Fischer's test. Results are shown in Table 3 in percentages and statistical significance (p -values). Statistical significance was set at $p < .05$.

Multivariate Comparative Analysis. We have carried out a multivariate analysis for exploratory purposes using a principal component analysis (PCA) presented on Figure 1.

Subjects are represented by blue dots for nonaddiction and by red dots for addiction. Items of addiction are represented in green. The variables corresponding to medico-surgical, psychiatric history, alcohol consumption (OH history), and smoking (smoking history) are represented in red (modality 1 for "no," and modality 2 for "yes" answers).

We found that two dimensions explained 42% of the total variance between subjects. Addicted subject groups clearly differ from nonaddicted ones by their coordinates on these dimensions. Moreover, items defining addiction are not gathered on one axis, but a two-factor concept of addiction stands out in this study:

1. The first axis is represented by the following items: "deprivation signs" and "unsuccessful attempts to stop treatment."
2. The second axis is represented by the following items: "Tolerance," "taking higher doses than what has been prescribed," and "concerned by treatment/treatment duration."

Finally, the following variables "alcohol history" and "psychiatric history" seem like illustrative modalities related to addiction.

Table 3
Comparison of variable proportions expressed in percentages (Chi-square)

	Nonaddicted (%)	Addicted (%)	<i>p</i> (Chi-square)
Sex			.1235
Man	26.3	16.1	
Woman	73.7	83.9	
Living place			.045*
City	70.2	83.6	
Countryside	29.8	16.4	
Way of life			.6152
With somebody	50.9	54.8	
Alone	49.1	45.2	
Prescribing physician			.6020
Family doctor	91.1	88.7	
Specialist	8.9	11.3	
Managing treatment			.8465
Independent	87.7	88.7	
Dependant	12.3	11.3	
Independence			.9304
Independent	85.9	85.5	
Dependant	14.1	14.5	
History			
Medical/surgical history	76.9	72.1	.4917
Psychiatric/psychological history	21.2	42.6	.0033**
Smoking history	16.8	26.2	.1393
Alcohol history	3.5	14.7	.0073**
Type of Benzodiazepine			
Bromazepam	63.5	36.5	NS
Lorazepam	58.3	41.7	NS
Zolpidem	48.2	51.8	.0780
Zopiclone	70.4	29.6	NS
Number of benzodiazepines prescribed			.0375*
1 molecule	84.2	15.8	
2 or 3 molecules	71	29	
Items of DSM IV			
Tolerance	18.7	68.8	<.0001***
Deprivation	38.9	79.0	<.0001***
Taking higher doses	4.4	49.2	<.0001***
Unsuccessful attempts to stop treatment	20.9	52.4	<.0001***
Concerns, treatment duration	29.1	82.3	<.0001***
Social consequences	0.9	11.8	.0012*
Physician limitation	54.5	27.9	<.0001***
Somatic consequences	6.3	26.7	.0002**

**p* < .05.

***p* < .01.

****p* < .0001.

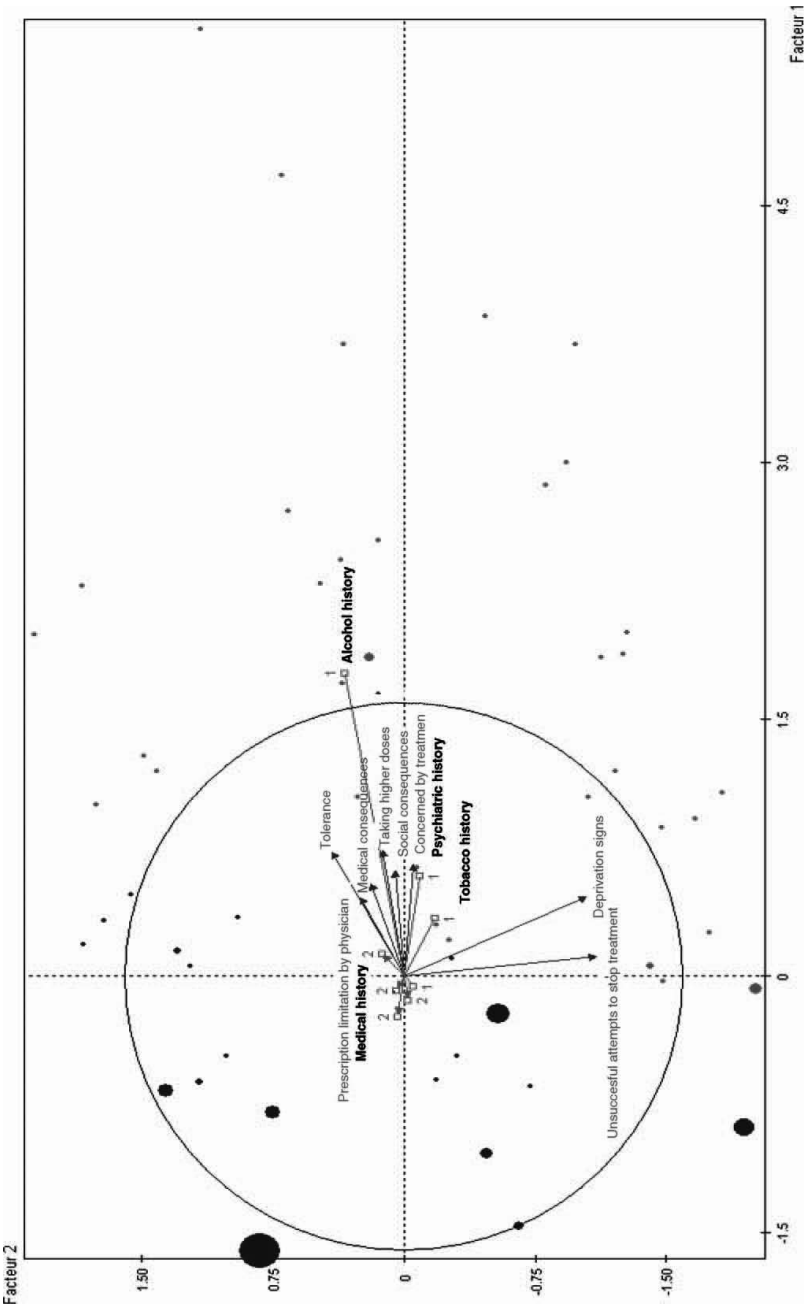


Figure 1.

Table 4
Goodness-of-fit test of logistic regression for addiction items

Addiction items	Odds ratio	Relative risk
Tolerance	28.630	6.92
Taking higher doses	38.038	4.92
Deprivation	6.741	4.73
Unsuccessful attempts to stop treatment	16.760	4.55

Analysis Using Logistic Regression. We then carried out an analysis using logistic regression to quantify the link between identified variables and addiction in this population.

We chose a multivariate model of logistic regression, i.e., goodness-of-fit test (Hoshmer–Lemeshow test, $p = .89$) with high concordance (93%). Results are presented in Table 4.

The following four items perfectly defined the notion of addiction in this population: “tolerance,” “taking higher doses,” “deprivation signs,” and “unsuccessful attempts to stop treatment.” Moreover, these results totally match those of the PCA. With the logistic regression we also find the two dimensions that stand out with the PCA. These dimensions were represented by “deprivation signs” and “unsuccessful attempts to stop treatment” and by the items “tolerance” and “taking higher doses.”

Discussion

The originality of this study lies in its methodology: This is a forecast study during which we systematically interviewed senior subjects consuming BZD and equivalents concerning their addiction using the items of the DSM IV. We found a high prevalence of addiction, which was not described clearly.

Moreover, we identified a two-factor concept of addiction in this specific population and, insofar as we know, this has not been reported in the literature previously.

First, this can be interpreted as a reflection of a double-conditioning linked with BZD and equivalent consumption in subjects aged 65 years and older. There is a positive conditioning, when looking for psychoactive effects of BZD/equivalents, resulting in the consumption of higher doses than the prescribed ones, and tolerance. Moreover, there is also a negative conditioning: Subjects hardly feel the negative consequences of their consumptions; on the contrary, half of the subjects admitted feeling signs of deprivation. We can therefore consider that negative perception of deprivation signs can easily increase consumption, especially because the harmful effects of BZD/equivalents are hardly felt and it is the positive effects that are experienced by the subjects.

Furthermore, this two-factor concept can also lead us to think about the definition of addiction in seniors. There is no consensus in the literature, as some suggest defining addiction according to the length of time of drug consumption, but this approach is hardly satisfying (Egan, Moride, Wolfson, and Monetteet, 2000; Morgan, Dallosso, Ebrahim, Arie, and Fentem, 1988; Whitcup and Miller, 1987).

In our study we noted that the following items were sufficient to perfectly define the notion of addiction: “tolerance,” “taking higher doses,” “deprivation signs,” and “unsuccessful attempts to stop treatment.”

However, others combined items in the DSM IV, especially the behavioral consequences items, such as “social consequences” and “medical consequences,” were not

specific to BZD/equivalent dependence. We can therefore conclude that these four items (“tolerance,” “taking higher doses,” “deprivation signs,” and “unsuccessful attempts to stop treatment”) better characterize addiction to BZD/equivalents in our sample of seniors.

However, one of limits of our study is that we cannot know whether this stronger place and weight of some items on others is linked to BZD/equivalents having the characteristic of being prescribed drugs unlike other substances or whether it is linked to the age group. Therefore, a comparative study with factor analysis of addiction to BZD/equivalents should be carried out in two groups: one of adults and the other of seniors aged 65 years and older in order to distinguish between the characteristics linked to the substance and those linked to the age.

Moreover, this two-factor concept underlies the overconsumption of BZD/equivalents in seniors, unlike what is often reported in the literature. Indeed, tolerance to BZD/equivalents as well as taking higher doses than what has been prescribed, show that there is treatment overconsumption. Finally, one in five of the subjects of our study admitted bypassing the obtaining of a prescription as a means of obtaining BZD/equivalents and a significant amount of medical prescribing does not respect marketing authorization standards (i.e., prescribing of several BZD/equivalents per prescription in one in five cases, and prescribing higher doses than what is recommended in one in three cases). We can therefore deduce that there is definitely some overconsumption of BZD/equivalents among seniors due to various factors.

Prescribing physicians do not sufficiently respect the BZD/equivalent treatment doses and duration of treatment with BZD/equivalents, as well as the combination of recommended treatment.

The pharmacist is a party to this overconsumption when he or she dispenses medications without a prescription (i.e., treatment “in advance”). Finally, patients tend to self-medicate and overconsume BZD/equivalents beyond the prescribed dose, seeking to obtain treatment by alternate ways bypassing the prescription.

This should encourage everyone involved in the prescribing and dispensing of prescriptions to modify their practices. The prescribing physician should become concerned if a patient describes a tolerance to his/her treatment and asks for higher doses, and should question the patient on their quantitative and qualitative ways of consuming BZD/equivalents. The pharmacist should also be concerned if a patient asks for drugs without a prescription. Finally, as soon as treatment is initiated, patients should be clearly informed about prescription conditions, how to stop treatment, as well as risks related to consumption, and especially the addiction risks. Here therapeutic education of the patient is probably one of the keys to prevent addiction.

Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

RÉSUMÉ

Les sujets âgés sont-ils dépendants aux Benzodiazépines?

Introduction: Les sujets âgés sont les plus consommateurs de benzodiazépines ou apparentés. Cependant, les risques de développer une dépendance dans cette tranche d’âge

sont souvent peu évalués ou sous estimés. **Méthode:** Cette étude analyse la prévalence et les caractéristiques de la dépendance chez les sujets âgés à partir des critères de la dépendance aux substances du DSM IV. **Résultats:** Nous avons retrouvé une prévalence élevée de la dépendance aux benzodiazépines ou apparentés dans notre population. Nous avons identifié un profil bifactoriel de la dépendance aux benzodiazépines chez les sujets de 65 ans ou plus dépendants aux benzodiazépines ou apparentés. **Conclusion:** L'identification de ce profil de la dépendance nous a conduit à nous interroger sur la définition de la dépendance chez les sujets âgés et sur les modalités de prescription de traitements par benzodiazépines ou apparentés dans cette tranche d'âge.

RESUMEN

Las personas de edad son adictos a las benzodiazepinas?

Introducción: Los ancianos son los consumidores más de las benzodiazepinas o similares. Sin embargo, los riesgos de desarrollar dependencia en este grupo de edad a menudo no son evaluados o subestimado. **Método:** Este estudio analiza prevalencia y características de la dependencia en los ancianos basada en los criterios de dependencia de sustancias en el DSM IV. **Resultados:** Hemos encontrado una alta prevalencia de la dependencia de benzodiazepina o relacionados en nuestra población. Hemos identificado un doble perfil de factor de la dependencia de benzodiazepina en pacientes de 65 años o más adictos a las benzodiazepinas o similares. **Conclusión:** La identificación de este patrón de dependencia ha llevado a preguntas sobre la definición de la adicción en los ancianos y sobre las modalidades de la prescripción del tratamiento de benzodiazepinas o relacionados con este grupo de edad.

THE AUTHORS



Morgane Guillou Landreat, M.D., works at the addiction center of the hospital of Morlaix (France) and is a scientist at the EA 4275 of University of Nantes. Her areas of interest include benzodiazepine (BZD) use, especially among the elderly, substance use-related disorders, and pathological gambling.



Caroline Victorri Vigneau, Pharm.D., works at the pharmacology center of the University Hospital of Nantes and is a scientist at the EA 4275 of the University of Nantes.



Jean Benoit Hardouin, Ph.D., Assistant Professor of biostatistics at the University of Nantes, is a scientist at the EA 4275 of the University of Nantes.



Marie Grall Bronnec, M.D., works at the addictology center of the hospital of Nantes. She is a scientist at the center for pathological gambling (CRJE) of Nantes and at the EA 4275 of the University of Nantes.



Marie Marais, Pharm.D., works at the pharmacology center of the University Hospital of Nantes.



Jean Luc Venisse, M.D., Ph.D., Director of the addictology center of the University Hospital of Nantes, works as a scientist at the center for pathological gambling of the University of Nantes.



Pascale Jolliet, M.D., Ph.D., Director of the pharmacology center of the University Hospital of Nantes, is a scientist at the EA 4275 of the University of Nantes.

References

- ANAES (1995). Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. *Recommandations et Références médicales*, 2:149–165.
- APA (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.) Washington, DC: APA.
- Briot, M. (2006). Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Office Parlementaire d'évaluation des Politiques de Santé; Retrieved 23 March, 2007 from www.senat.fr
- Closser, M. H. (1991). Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 8(1–2):35–41.
- Egan, M., Moride, Y., Wolfson, C., Monette, J. (2000, Jul) Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(7):811–816.
- Fatseas, M., Lavie, E., Denis, C., Franques-Reneric, P., Tignol, J. (2006, Apr). Auriacombe M. [Benzodiazepine withdrawal in subjects on opiate substitution treatment]. *Presse Medicale*, 35(4 Pt 1):599–606.
- Lagnaoui, R., Moore, N., Dartigues, J. F., Fourrier, A., Begaud, B. (2001, Oct). Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(4):455–456.
- Leipzig, R. M., Cumming, R. G., Tinetti, M. E. (1999, Jan). Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(1):40–50.
- Morgan, K., Dallosso, H., Ebrahim, S., Arie, T., Fentem, P. H. (1988, Feb 27). Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 296(6622):601–602.

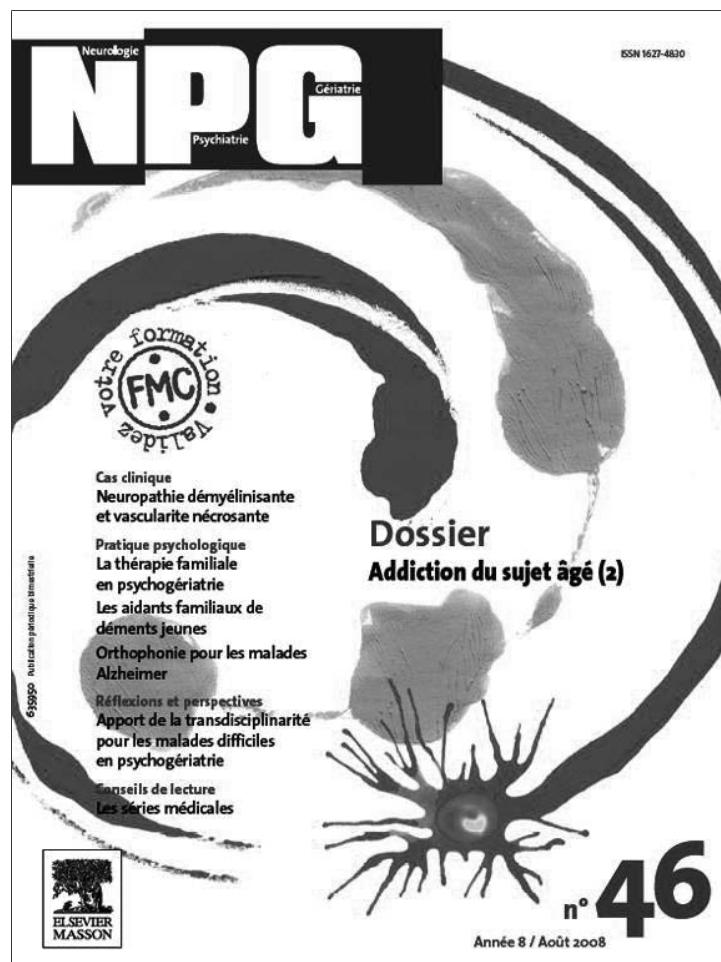
- Pelissolo, A., Boyer, P., Lepine, J. P., Bissierbe, J. C. (1996, May–Jun). Epidemiology of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in France and in the world. *Encephale*, 22(3):187–196.
- Petrovic, M., Mariman, A., Warie, H., Afschrift, M., Pevernagie, D. (2003, Jan–Feb). Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clinica Belgica*, 58(1):27–36.
- Rouleau, A., Proulx, C., O'Connor, K. P., Belanger, C., Dupuis, G. (2003, Autumn). Benzodiazepine use in the elderly: state of the knowledge. *Sante Ment Que*, 28(2):149–164.
- Whitcup, S. M., Miller, F. (1987, Apr). Unrecognized drug dependence in psychiatrically hospitalized elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 35(4):297–301.
- www.insee.fr/ (2007). “Projections de population pour la France métropolitaine à l’horizon 2050, la population continue de croître et le vieillissement se poursuit” Isabelle Robert-Bobée, division Enquêtes et études démographiques.

PUBLICATION N°2

Sujets âgés et BZD : de la consommation à la dépendance

Guillou Landreat M., Victorri vigneau C., Grall Bronnec M., Venisse JL.

NPG, Neurologie Psychiatrie et Gériatrie, 2008, Vol. 8, 46, Pages 9-16



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

DOSSIER : ADDICTION DU SUJET ÂGÉ

Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance

Elderly and benzodiazepine: From use to dependence

**M. Guillou-Landreat^{a,*}, M. Grall-Bronnec^b,
C. Victorri-Vigneau^c, J.-L. Venisse^d**

^a Docteur en médecine, praticien hospitalier. Service d'addictologie, hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, 85, rue Saint-Jacques, 44093 Nantes cedex 1, France

^b Docteur en médecine, praticien hospitalier universitaire. Service d'addictologie, hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, 85, rue Saint-Jacques, 44093 Nantes cedex 1, France

^c Docteur en pharmacie, CEIP. Service de pharmacologie clinique, CHU de Nantes, Nantes, France

^d Service d'addictologie, hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, 85, rue Saint-Jacques, 44093 Nantes cedex 1, France

Disponible sur Internet le 12 août 2008

MOTS CLÉS

Benzodiazépines ;
Sujet âgé ;
Abus et dépendance

Résumé La prévalence de consommation des benzodiazépines (BZD) et apparentés en France est très élevée, surtout chez les sujets de 65 ans et plus. Dans cet article, nous avons fait un point sur la littérature concernant l'usage, l'abus et la dépendance aux BZD chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. Beaucoup d'études développent les risques de conséquences médicales liés à la consommation de BZD dans cette tranche d'âge, en particulier au niveau psychomoteur et cognitif. Mais le risque de dépendance est très peu évalué dans cette tranche d'âge et probablement mésestimé. Dans notre propos, nous éclairons à partir d'un cas clinique ce que peut être un usage de BZD qui se transforme en dépendance chez le sujet âgé.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Benzodiazepines;
Elderly;
Substance related
disorders

Summary The prevalence of benzodiazepine (BZD) use is very high in France, especially among people aged 65 years or over. In this paper, we overviewed the literature on BZD use and BZD-related disorders in the elderly. Many studies have reported medical effects, especially psychomotor and cognitive effects, of BZD use in elderly. But very few studies have been devoted to BZD dependence in this population aged 65 years or over. In this work we examined a specific case of BZD dependence in order to better ascertain the clinical situation of BZD use and misuse leading to dependence.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : morgane.guillou-landreat@chu-nantes.fr (M. Guillou-Landreat).

Introduction

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments psychotropes développés dans les années 1960 pour le traitement de l'anxiété. En dehors de leur action anxiolytique, ces molécules ont également une action hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante et myorelaxante.

On rapproche les hypnotiques zolpidem et zopiclone de cette classe médicamenteuse ; ils n'ont pas la même structure biochimique, mais ont des mécanismes d'action et des effets proches.

Au niveau neurobiologique, ces molécules agissent sur des récepteurs GABA localisés essentiellement au niveau du cervelet. La fixation des agonistes BZD sur les récepteurs module positivement la neurotransmission via l'acide gamma-aminobutyrique, qui a ensuite une action inhibitrice, à l'origine de l'effet anxiolytique [1]. Mais cette action sur les récepteurs benzodiazépiniques « naturels » est aussi à l'origine des effets indésirables des BZD tels que les troubles mnésiques.

Elles sont indiquées dans les troubles du sommeil, les troubles anxieux, mais également comme traitement anticonvulsivant [2]. Leurs prescriptions doivent être réfléchies en fonction du rapport bénéfice/risque. L'intérêt de leur utilisation paraît sans ambiguïté dans l'anxiété et le trouble panique. Mais le bénéfice de traitements au long cours dans le cadre d'insomnies ou de symptômes dépressifs n'est pas démontré, notamment chez les sujets âgés [3,4].

Afin de promouvoir un bon usage de ces traitements, l'Anaes a édité des recommandations [5]. Les durées de prescription doivent être limitées, de quatre à 12 semaines pour les anxiolytiques et de deux à quatre semaines pour les hypnotiques ; de plus, les posologies utilisées doivent être minimales efficaces.

Mais, malgré ce cadre de prescriptions et ces recommandations, les consommations médicamenteuses en population générale en France, en particulier celles d'anxiolytiques et d'hypnotiques, restent parmi les plus élevées d'Europe depuis 30 ans.

Quinze à 30 % de la population générale consomment occasionnellement ou régulièrement des BZD et hypnotiques [6–8]. De plus, selon une enquête de la Sofres menée en 1987, parmi les consommateurs de BZD, la moitié en consomme régulièrement depuis au moins un an [6].

La population la plus représentée parmi les consommateurs de BZD et d'hypnotiques est celle des sujets âgés 65 ans ou plus. Les taux de consommation s'élèvent de 39 à 55 % dans cette tranche d'âge. De plus, la consommation régulière y est évaluée de 17 [6] à 30 % [9,10]. Dans l'étude de Fourrier et al. en 2001 [11], les patients ont été suivis sur une période de cinq ans, avec une évaluation de l'exposition à un an, trois ans et cinq ans. La prévalence de la consommation des BZD dans les deux semaines qui précèdent la date de l'évaluation était assez constante au cours du suivi. Elle était de 31,6 % à un an, 33,1 % à trois ans et 33,5 % à cinq ans. Compte tenu du faible taux d'incidence de nouvelle prescription de BZD (cinq pour 100 personnes/années), on peut conclure que la prévalence de la consommation à long terme de BZD n'était pas négligeable dans cette cohorte [12] (Tableaux 1 et 2).

D'autre part, selon de nombreuses études, la proportion de consommateurs tend à augmenter parallèlement à l'âge [6,13–15].

Ces consommations représentent un problème de santé publique important, en particulier chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. La Haute autorité de santé (HAS) s'est d'ailleurs saisie de cette question, puisqu'elle a émis en 2007 des recommandations sur les modalités d'arrêt des BZD et médicaments apparentés chez les sujets âgés [12].

Conséquences des consommations de BZD chez les sujets âgés

Dans cette tranche d'âge, il existe de nombreux risques individuels et collectifs liés à ces consommations [16]. Il est nécessaire de prendre en compte les modifications pharmacocinétiques spécifiques des sujets âgés. Il existe, avec l'âge, une modification du métabolisme perturbant le catabolisme et la pharmacocinétique de ces traitements.

Plusieurs hypothèses explicatives sont avancées : la diminution de la fonction hépatique et rénale, la diminution de la masse maigre et l'augmentation de la masse grasseuse, la dénutrition fréquente et l'hypoalbuminémie entre autres, aggravées par la polymédication et les interactions médicamenteuses [16–18].

Il existe aussi des modifications pharmacodynamiques : les sujets âgés sont plus sensibles aux effets de sédation des BZD. Certains auteurs avancent l'hypothèse d'une augmentation de l'affinité des récepteurs centraux à la présence des BZD et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique avec le vieillissement [19]. Ces facteurs favorisent une accumulation des métabolites des BZD et augmentent les demi-vies, et donc les risques de surdosages et d'effets indésirables.

Les effets indésirables observés et étudiés sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs.

Il existe, tout d'abord, des risques de chute et de fractures. Certains ont montré un lien entre la prise de BZD et le risque de chutes [20,21] et de fractures de hanche [22,23]. Les données montrent que la consommation de BZD par les patients âgés augmente le risque de chute. Plus le patient est âgé, et plus le risque de chute est élevé. Plus la prise de BZD est récente, et plus le risque de chute est élevé. Les patients prenant des BZD depuis moins de sept jours ont effectivement plus de risque de chute que les patients ayant une consommation régulière de BZD.

Toutefois, l'impact de la demi-vie des BZD sur le risque de chute n'a pas été démontré. Les BZD, qu'elles soient à demi-vie longue ou courte, augmentent, selon certaines études, les risques de chutes d'un facteur 1,5 [4,12,15,24].

Les effets sédatifs et myorelaxants des BZD et apparentés augmentent clairement les risques de la conduite automobile et d'accidents de la voie publique dans cette population [25].

Les BZD sont aussi à l'origine d'hospitalisations coûteuses. Jusqu'à 10 % des hospitalisations liées aux médicaments chez les sujets âgés seraient imputables aux BZD [13]. Leur usage prolongé et les prises de posologies supérieures à celles recommandées sont des facteurs de vulnérabilité, de perte d'autonomie et d'émergence d'handicap [24,26].

Tableau 1 Prévalence des consommations de benzodiazépines et apparentés en population générale [12].					
Auteurs, année, pays	Type d'étude	Échantillon	Période d'observation	Définition de l'exposition	Prévalence
Canam, 1996, Rapport Briot, 2006 [4]	Transversale	—	Prévalence instantanée (1 jour)	Remboursement de psychotrope	BZD Anxiolytiques/BZD Hypnotiques 51–70 ans : 33,7 % / 27,7 % > 70 ans : 48,5 % / 64 %
Lagnaoui et al., 2004, France [9]	Transversale	4007 patients interrogés par téléphone, dont 989 de plus de 60 ans	(1) Utilisation actuelle	Utilisation d'au moins une BZD —	(1) Utilisateur actuel : > 60 ans : 14,3 % (12,1–16,6 %)
BDD, 2007, France	Cohorte rétrospective sur BDD THALES	1 300 456 patients de plus de 65 ans suivis par un médecin généraliste - Pas de prescription de BZD et apparentés en 2000 H = 627 652 F = 672 705	(2) Plus de 6 mois de consommation régulière de BZD 2001–2006 : les patients ont tous des données enregistrées dans THALES, régulièrement pendant 6 ans	Interview avec questionnaire validé Nouvelle prescription de BZD, Zolpidem (Zol) ou Zopiclone (Zop)	(2) Plus de 6 mois d'utilisation régulière : > 60 ans : 125/989 = 12 % Incidence (%) : BZD = 32,8 ; Zol = 8,4 ; Zop = 6,0 Hommes BZD : ≤ 75 ans = 28,1 ; > 75 ans = 27,9 Zol : ≤ 75 ans = 7,3 ; > 75 ans = 7,9 Zop : ≤ 75 ans = 5,3 ; > 75 ans = 5,7 Femmes BZD : ≤ 75 ans = 39,2 ; > 75 ans = 32 Zol : ≤ 75 ans = 9,7 ; > 75 ans = 8,0 Zop : ≤ 75 ans = 6,8 ; > 75 ans = 6,1
BZD : benzodiazépines ; H : hommes ; F : femmes ; PAQUID : personnes âgées QUID ? ; EVA : étude du vieillissement artériel.					

Tableau 2 Durée traitement par benzodiazépines ou apparentés [12].

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Échantillon	Période d'observation	Définition de l'exposition	Prévalence
BDD, 2007-04-12, France	Cohorte rétrospective sur BDD THALES	1 300 456 patients de plus de 65 ans suivis par un médecin généraliste - pas de prescription de BZD et apparentés en 2000 H = 627 652 F = 672 705	2001–2006 : les patients ont tous des données enregistrées dans THALES, régulièrement pendant 6 ans	Durée sans interruption de toute nouvelle prescription de BZD et apparentés	Durée des périodes sans interruption (jours)/patient BZD Moyenne (ET) = 80,1 (113,4) Médiane = 45 Zolpidem Moyenne (ET) = 46,4 (62,4) Médiane = 30 Zopiclone Moyenne (ET) = 46,2 (68,3) Médiane = 30
BZD : benzodiazépines ; H : hommes ; F : femmes ; PAQUID : personnes âgées QUID ? ; EVA : étude du vieillissement artériel.					

Les effets cognitifs des BZD sont souvent évoqués, même si parfois les résultats sont contradictoires. Les performances cognitives les plus perturbées sont la mémoire à court terme, la mémoire de rappel et les performances verbales [4,19]. Après le sevrage en BZD, il existe une amélioration des fonctions cognitives des sujets consommateurs [27]. L'arrêt ou la diminution des consommations de BZD a permis une amélioration des performances cognitives à 24 semaines, se poursuivant à 52 semaines. Mais cette amélioration n'est que partielle, car à six mois, les performances restent inférieures à celles de témoins indemnes de BZD avec et sans anxiété [12]. Selon une méta-analyse, il persiste une moindre performance des sujets anciens consommateurs versus des témoins naïfs dans les domaines des mémoires verbales et non verbales et dans le contrôle de la motricité même après le sevrage [28,29].

De nombreuses études ont souligné le risque de déclin cognitif supérieur chez les sujets âgés consommateurs de BZD en comparaison à des non consommateurs [30,31]. L'étude Paquid menée prospectivement en France sur une période de huit ans suggérait que l'exposition aux BZD pouvait augmenter le risque de démence [10]. Mais à l'heure actuelle, la mise en place d'études supplémentaires serait souhaitable pour confirmer ces hypothèses.

Modalités d'arrêt

Ainsi, face à l'ensemble de ces risques, un des enjeux de santé publique actuel est d'obtenir une diminution des

consommations de BZD et apparentés dans cette population croissante représentant actuellement 16,5% de la population française [32].

La HAS a donc défini dans ce contexte des modalités d'arrêt des BZD chez les sujets âgés (Fig. 1).

Ces recommandations préconisent un arrêt des BZD ou apparentés après 30 jours de consommation en l'absence d'indication thérapeutique. Cependant, plusieurs problèmes se posent alors au clinicien : comment fait-on pour sevrer les sujets qui ont un traitement par BZD ou apparentés depuis plusieurs années puisque, comme le démontre les études, cela concerne la majorité des sujets âgés consommant des BZD ? Et surtout, avant d'envisager le sevrage de ces médicaments, qu'en est-il de l'évaluation de l'existence ou non d'une dépendance aux BZD ou apparentés qui peut fortement en compromettre le sevrage ?

Et la dépendance ?

En effet, la dépendance est un des effets indésirables des consommations de BZD. Elle peut survenir d'autant plus qu'il existe des antécédents de dépendances à des substances et que la durée de consommation dépasse quatre mois [33]. Elle se caractérise notamment par une préoccupation concernant l'acquisition de BZD et par un usage compulsif associés à des difficultés d'arrêt et des risques de rechute après une période d'abstinence ou une incapacité à réduire la consommation.

La définition de la dépendance aux BZD est controversée dans cette population. Plusieurs auteurs, en percevant

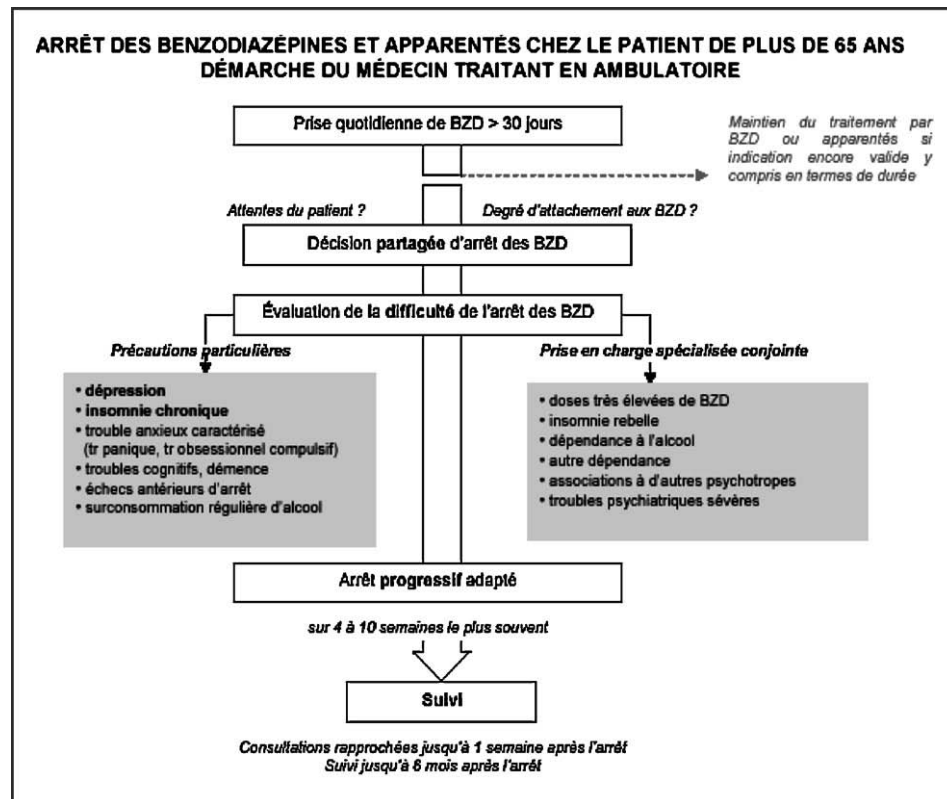


Figure 1. Recommandations de la HAS pour l'arrêt des BZD et apparentés [12].

les particularités, se sont interrogés sur ces définitions. Certains suggèrent de cibler l'usage prolongé de BZD plus que les symptômes de dépendance [34–36]. Selon eux, l'usage prolongé et continu des BZD dans cette tranche d'âge est le critère essentiel de la dépendance. Mais ce critère de limite de temps est discuté, puisque certains estiment que

la limite entre un usage approprié et un usage prolongé se situe au-delà de 135 jours [36], alors que d'autres la fixent au-delà de 30 jours [37].

D'autres, comme Busto et al. [38], ont essayé d'élaborer des critères spécifiques pour le diagnostic d'abus/dépendance aux BZD, quelle que soit la tranche

Tableau 3 Prévalence de dépendance aux benzodiazépines ou apparentés selon la littérature.

Auteur	Année	Type étude	Molécule	Population	Prévalence
Allgulander [40]	1986	Revue littérature	BZD/hypnotiques	Patients hospitalisés	2–14 % dépendance
Laux et König [41]	1987	Prospective	BZD	Hospitalisés psychiatrie	0,5–4 % abus/dépendance
Whitcup et Miller [34]	1987	Rétrospective	BZD	Hospitalisés psychiatrie	21 % dépendance
Dunbar et al. [42]	1989	Prospective	BZD	Population générale	61 % difficultés arrêt (consommateurs BZD) 14 % dépendance (consommateurs BZD) 1,1 % dépendance (population générale)
Holroyd et Duryee [43]	1997	Prospective	BZD	Ambulatoire psychiatrie	11,4 % dépendance

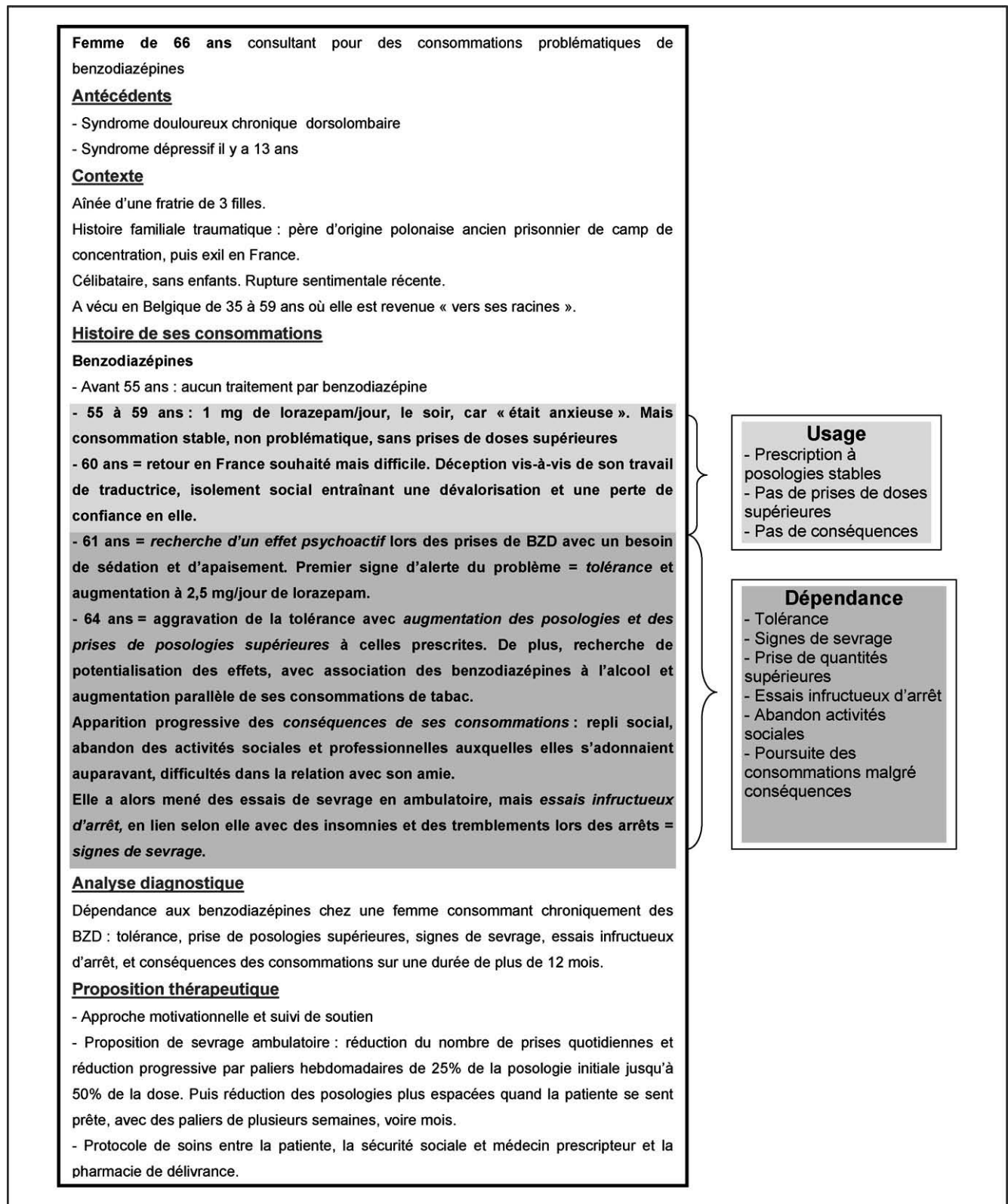


Figure 2. Cas clinique.

d'âge. Ces critères ciblent la dose cumulée en plus de l'usage prolongé, et ils accordent une importance particulière aux essais infructueux d'arrêt et aux prises de doses supérieures :

- usage prolongé de BZD continu durant 90 jours et quantité cumulée au cours de la vie entière supérieure à l'équivalent de 2700 mg de diazépam ;
- au moins un des trois des critères suivants :

- effets secondaires attribuables à l'usage du médicament,
- incapacité à interrompre la consommation en raison de symptômes de sevrage,
- augmentation des doses au-delà des posologies quotidiennes recommandées.

Il faut souligner qu'aucune de ces définitions n'est consensuelle et que la définition la plus valide au niveau international reste à l'heure actuelle celle de la dépendance aux substances du DSM-IV [39]. Il y existe sept critères de la dépendance et la dépendance à une substance est caractérisée par l'existence de trois critères minimum pendant 12 mois : (1) tolérance, (2) sevrage, (3) prises de quantités supérieures, (4) désir infructueux d'arrêt de la substance, (5) temps passé pour obtenir ou récupérer de la substance important, (6) abandon des activités sociales ou professionnelles du fait de la substance, et enfin (7) poursuite des consommations malgré des conséquences psychologiques et sociales en lien avec la substance.

Jusqu'à ce jour, très peu d'études se sont intéressées à la dépendance aux BZD chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. De plus, les rares études disponibles évaluant la prévalence de la dépendance aux BZD chez les sujets âgés sont peu comparables du fait de la variabilité des populations étudiées et surtout des critères diagnostiques employés (Tableau 3).

Pourtant, il est essentiel de connaître ce risque de dépendance chez les sujets âgés consommant régulièrement des BZD.

Il faut y penser dès l'initiation de toute prescription de BZD ou apparentés et anticiper l'arrêt du traitement avec le patient avant la première prescription. En effet, par rapport aux risques spécifiques liés aux consommations de ces molécules dans cette classe d'âge, il est d'autant plus important de respecter les recommandations de posologie et de durée de prescription de l'Anaes, qu'il existe des risques de complications dans cette population plus fragile.

Ensuite, la plupart des auteurs s'accordent autour du fait que les risques de développer une dépendance sont supérieurs en cas d'antécédents de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances ou de comorbidités psychiatriques ou médicales associées. Il est donc essentiel de peser la balance bénéfice/risque en cas de prescription, plus particulièrement s'il existe des facteurs de risque.

Enfin, comment peut-on identifier une dépendance aux BZD, ou apparentés, chez un patient de 65 ans ou plus consommant régulièrement des BZD ? La clinique est-elle vraiment différente de celle des adultes ? Pour éclairer cette question, nous allons nous appuyer sur un cas clinique présenté sur la Fig. 2.

Comme nous pouvons le constater dans ce cas clinique, il peut exister une dépendance vraie aux BZD chez le sujet âgé.

La symptomatologie clinique est peut-être moins prégnante qu'en population adulte plus jeune. Les conséquences des consommations, qu'elles soient médicales ou sociales, peuvent volontiers être mises sur le compte du vieillissement. Il existe aussi souvent un isolement familial parallèlement à l'avancée en âge, ce qui fait que l'entourage s'alerte moins. Par ailleurs, nous ne pouvons pas non plus dépister de conséquences professionnelles chez

cette population non active, alors qu'elles sont pourtant un bon signe d'alarme dans les populations actives.

Enfin, il existe aussi un cumul d'événements de vie négatifs, en particulier de pertes et de deuils, qui peuvent conduire à des symptomatologies anxieuses réactionnelles et à des situations de détresse psychosociale. Ces situations peuvent être des justificatifs à des prescriptions d'anxiolytiques de type BZD, mais elles ne répondent pas à une réelle indication, surtout sur le long terme. Ainsi, le soignant doit toujours avoir en tête la nécessité de réévaluation de ces traitements, de leur indication, de leur posologie et de leur durée de prescription.

Conclusion

Les consommations de BZD et apparentés peuvent être lourdes de conséquences chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Il est donc essentiel de les prescrire avec parcimonie, en présence d'indications thérapeutiques et d'aborder d'emblée avec les patients leurs modalités d'arrêt.

En cas de consommation régulière depuis plusieurs années, la question de la dépendance devrait se poser systématiquement. Il est clair qu'une dépendance peut exister et qu'elle peut être explorée de manière simple en questionnant les modalités de consommation quantitative et qualitative et en recherchant des signes de sevrage.

Des interventions brèves peuvent aider à une réduction des consommations, voire un arrêt chez les patients consommateurs réguliers. Mais en cas de dépendance et d'échec des interventions brèves, il est souhaitable de prendre conseil ou d'orienter auprès de structures spécialisées.

Références

- [1] Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Paris: Flammarion; 2002.
- [2] Jeantaud I, Haramburu F, Begaud B. Consommation de benzodiazépines : enquête auprès de pharmaciens d'officine en Aquitaine. *Thérapie* 2001;56:415–9.
- [3] Fatseas M, Lavie E, Denis C, Franques-Reneric P, et al. Sevrage aux benzodiazépines des sujets dépendants aux opiacés en traitement de substitution. *Presse Med* 2006;35: 599–606.
- [4] Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. 2006.
- [5] ANAES. Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. Recommandations et Références médicales, 1995.
- [6] Pelissolo A, Boyer P, Lepine JP, et al. Épidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde. *Encephale* 1996;22:187–96.
- [7] Zarifian. Le prix du bien-être. Paris: Editions Odile Jacob; 1996.
- [8] Lemoine P. Médicaments psychotropes : le big deal ? *Rev Toxicol* 2001;1:1–13.
- [9] Lagnaoui R, Moore N, Dartigues JF, et al. Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:455–6.
- [10] Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:314–8.
- [11] Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:419–25.

- [12] <http://www.has-sante.fr>.
- [13] Bogunovic OJ, Greenfield SF. Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv* 2004;55:233–5.
- [14] Kovess V, Valla JP, Tousignant M. Psychiatric epidemiology in Quebec: an overview. *Can J Psychiatry* 1990;35:414–8.
- [15] <http://www.personnes-agees.gouv.fr/>.
- [16] Petrovic M, Mariman A, Warie H, et al. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg* 2003;58:27–36.
- [17] Closser MH. Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:35–41.
- [18] Petrovic M, Vandierendonck A, Mariman A, et al. Personality traits and socio-epidemiological status of hospitalised elderly benzodiazepine users. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:733–8.
- [19] Rouleau A, Proulx C, O'Connor KP, et al. Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances. *Sante Ment Que* 2003;28:149–64.
- [20] Blain H, Blain A, Trechot P, et al. Rôle des médicaments dans les chutes des sujets âgés : aspects épidémiologiques. *Presse Med* 2000;29:673–80.
- [21] Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. II- Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:40–50.
- [22] Pierfitte C, Macouillard G, Thicoipe M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322:704–8.
- [23] Wang P, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892–8.
- [24] Gray SH, Penninx BW, Blough D, et al. Benzodiazepine use and physical performance in community-dwelling older women. *JAGS* 2003;51:1563–70.
- [25] Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998;44:799–808.
- [26] Gray SH, Lacroix AZ, Blough D, et al. Is the use of benzodiazepines associated with incident disability? *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1012–8.
- [27] Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, et al. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(Suppl 2):12S–6S.
- [28] Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2005;35:307–15.
- [29] Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl. 2):9–13.
- [30] Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:285–93.
- [31] Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004;18:37–48.
- [32] www.insee.fr/.
- [33] Denis C, Fatseas M, Lavie E, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3. CD005194.
- [34] Whitcup SM, Miller F. Unrecognized drug dependence in psychiatrically hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:297–301.
- [35] Morgan K, Dallosso H, Ebrahim S, et al. Prevalence, frequency, and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:601–2.
- [36] Egan M, Moride Y, Wolfson C, et al. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:811–6.
- [37] Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, et al. Questionable prescribing for elderly patients in Quebec. *CMAJ* 1994;150:1801–9.
- [38] Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 1986;81:87–94.
- [39] APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: APA; 1994.
- [40] Allgulander C. History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:465–78.
- [41] Laux G, König W. Long-term use of benzodiazepines in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:64–70.
- [42] Dunbar GC, Perera MH, Jenner FA. Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by a general population survey. *Br J Psychiatry* 1989;155:836–41.
- [43] Holroyd S, Duryee JJ. Substance use disorders in a geriatric psychiatry outpatient clinic: prevalence and epidemiologic characteristics. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:627–32.

PUBLICATION N°3

Usage de substances psychoactives chez les personnes âgées : abus et
dépendance

Guillou Landreat M., Grall Bronnec M., Victorri Vigneau C., Venisse J.L.,
Jolliet P.

La Revue de Gériatrie , A paraître

Usage des substances psychoactives chez les personnes âgées : abus et dépendance

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Morgane GUILLOU LANDREAT, Marie GRALL BRONNEC, Jean-Luc VENISSE, Pascale JOLLIET

RÉSUMÉ

L'abus des substances psychoactives chez les sujets âgés et la dépendance à ces substances sont peu connus et sous évalués. Pourtant, cette population présente de nombreux facteurs de risque vis-à-vis de l'abus ou de la dépendance et les formes cliniques sont différentes de celles des sujets plus jeunes.

Actuellement, la demande de soins en addictologie concernant des sujets âgés de 65 ans et plus augmente. Nous avons donc mené une analyse de la littérature concernant l'abus et la dépendance aux substances psychoactives chez les sujets âgés. L'objectif de cet article est de permettre aux intervenants en gériatrie d'avoir une meilleure connaissance de ce problème et de leur apporter des outils de repérage. Ainsi, nous nous sommes intéressés à ce sujet au travers de plusieurs questions : tout d'abord la définition des conduites addictives chez les sujets âgés et une synthèse épidémiologique des données actuelles, ensuite nous nous sommes intéressés aux vulnérabilités spécifiques du sujet âgé face aux conduites addictives et aux moyens de repérage.

Mots clés : Abus - Dépendance - Personnes âgées - Substances psychoactives - Benzodiazépines - Tabac - Alcool - Substances illicites.

SUMMARY

The elderly population has increased due to extension of life and baby boomers generation. There are many health public problems in this population, but very few about substance use disorders and dependence. However, elderly often present a lot of vulnerabilities to dependence and substance use disorders and dependence exist in this population. Health authority have to get interested to this question.

We led a review of literature about this question. In regard to the problem of substance abuse and dependence, this population tends to differ from the general population about several factors. First, we will see what is different with this population and difficulties about diagnostic, evaluation and testing of dependence among seniors.

We discuss specific vulnerabilities to dependence in elderly. And we present epidemiologic data about substance use in elderly.

La Revue de Gériatrie 2011 ; 36:207-217.

Key words: Abuse - Dependence - Elderly - Substance related disorders - Benzodiazepine - Tobacco - Alcohol - Illicit drugs.

Service d'addictologie (MGL), Centre hospitalier des pays de Morlaix, 29 Morlaix ; Service d'addictologie, (MGB, JLV), CHU Nantes, Hôpital Saint-Jacques, 44 Nantes ; Service de Pharmacologie, (PJ), CHU Nantes, Plateau technique de l'Hôtel-Dieu ; France.

Article reçu le 01.07.2010 et accepté le 10.12.2010.

Auteur correspondant : Docteur Morgane Guillou Landreat, Praticien hospitalier, Service d'addictologie, Centre hospitalier des pays de Morlaix, 15 rue de Kersaint Gilly, 29600 Morlaix ; France.
E-mail : mguillou@ch-morlaix.fr

En France, la population de sujets âgés s'accroît progressivement du fait du vieillissement de la génération "baby-boom" et de l'allongement de l'espérance de vie. Au 1^{er} janvier 2009, selon l'INSEE, les sujets de 65 ans et plus représentent 16,5% de la population française ⁽¹⁾. De nombreuses questions de santé publique se posent autour de cette tranche d'âge, mais paradoxalement la question de la dépendance, au sens de la conduite addictive, est encore peu explorée dans cette population. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces lacunes. Premièrement, les tableaux cliniques de dépendance chez le sujet âgé ne sont pas identiques à ceux de l'adulte et rendent plus délicat le repérage de conduites addictives. De plus, il existe probablement un déni collectif face à de potentiels comportements d'abus ou de dépendance, en particulier vis-à-vis des substances psychoactives (SPA), chez les sujets âgés.

Dans les services d'addictologie, nous sommes de plus en plus fréquemment confrontés à des conduites addictives chez des sujets âgés. Une étude de 2008 menée dans un service d'urgences montrait que 4% des cas d'intoxication éthylique aiguë ayant nécessité une hospitalisation aux urgences concernaient des sujets de 75 ans et plus ⁽²⁾. De plus, au niveau européen un doublement de la demande de soins pour des consommations de substances psychoactives chez les sujets âgés est attendue entre 2001 et 2020 ⁽³⁾. Ainsi, nous nous sommes intéressés à ce sujet au travers de plusieurs questions : tout d'abord la définition des conduites addictives chez les sujets âgés et une synthèse épidémiologique des données actuelles, ensuite nous nous sommes intéressés aux vulnérabilités spécifiques du sujet âgé face aux conduites addictives et aux moyens de repérage.

MÉTHODE

Nous avons mené une revue de la littérature sur medline en utilisant les mots-clés (MesH) "*Substance Related disorders*", "*alcohol*", "*benzodiazepine*", "*opiate*", "*tobacco*", "*cannabis*", et "*aged*" et nous avons sélectionné les articles qui nous semblaient les plus pertinents à partir de Janvier 2000. Nous avons également mené une recherche bibliographique sur le site de l'Observatoire Français des Drogues et toxicomanies et sur le site de l'Observatoire Européen des drogues et Toxicomanies.

DISCUSSION

De nombreux problèmes nosographiques et diagnostiques

Avant d'aborder la notion d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives chez les sujets âgés, il est important d'évoquer les problèmes nosographiques et diagnostiques.

Sous le terme "substances psychoactives" sont regroupées toutes les substances dont l'usage peut entraîner des répercussions sur la pensée (cognitif), les sentiments (affectif) et/ou certains processus de perception du cerveau ⁽⁴⁾. On peut y distinguer des substances licites telles que l'alcool et le tabac, des substances illicites telles que le cannabis, l'héroïne ou la cocaïne et une troisième catégorie représentée par les médicaments psychotropes. Parmi ceux-ci, les benzodiazépines (BZD) et les médicaments apparentés (hynotiques) sont les plus à risque d'abus et de dépendance ⁽⁵⁾.

Les notions d'usage, d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives ne sont pas toujours consensuelles chez les sujets âgés. L'abus et la dépendance sont clairement définis dans le DSM IV ⁽⁶⁾, mais ces définitions s'appliquent aux populations de sujets adultes et pour les substances psychoactives.

Tout d'abord, la définition de l'usage est souvent différente chez les sujets âgés. L'usage médicamenteux est défini par les Autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM), dans lesquelles sont définies les indications thérapeutiques, les modes de délivrance et les posologies recommandées. Pour de nombreux médicaments, il est recommandé de réduire les posologies par deux après 65 ans (pour les benzodiazépines ou hypnotiques par exemple). Cette limite est parfois critiquée, en partie pour considérer un âge absolu plutôt qu'un âge physiologique, et elle n'est pas toujours appliquée ⁽⁷⁾.

Concernant l'alcool, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis des recommandations définissant un seuil pour des consommations d'alcool à moindre risque chez l'adulte : moins de 2 verres standards par jour (de 10g d'alcool pur) pour les femmes, moins de 3 pour les hommes (soit un maximum de 14 verres et 21 verres par semaine) et pas plus de 4 verres par occasion. Mais ce seuil doit être abaissé chez les sujets de plus de 65 ans. Le vieillissement physiologique, les polypathologies et la polymédication rendent les sujets âgés plus sensibles aux effets psychoactifs de l'alcool ⁽⁸⁻⁹⁾. Le National Institute on

Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) et l'American Geriatric Society (AGS) recommandent ainsi de ne pas dépasser 1 verre standard par jour après 65 ans et pas plus de 3 verres par occasion ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Il n'existe pas d'usage défini pour le tabac, ni pour les SPA illicites. Aucun seuil de consommation sans risque n'est défini pour ces substances.

En ce qui concerne les notions d'abus ou de dépendance aux substances psychoactives définies par le DSM IV, l'applicabilité de ces définitions est très débattue chez les sujets âgés ⁽¹²⁻¹³⁾. En effet, parmi les critères de dépendance sont incluses les conséquences professionnelles, familiales et sociales, or ces critères sont peu spécifiques chez les sujets âgés. Fingerhood a d'ailleurs proposé une adaptation des critères diagnostiques pour les sujets âgés ⁽¹³⁻¹⁴⁾. Il note tout d'abord que les conséquences sociales, relationnelles, psychologiques ou physiques ne sont pas fiables dans cette population. Les sujets âgés sont souvent retraités, vivent seuls, et dans des situations d'isolement pour des raisons parfois indépendantes de la consommation de substances psychoactives. Ils sont aussi moins susceptibles de conduire et, de ce fait, de connaître les problèmes judiciaires associés à une conduite en état d'ébriété ^(13,15).

De plus, les critères de tolérance et de sevrage sont moins fiables dans cette population. Les sujets âgés peuvent éprouver des problèmes considérables liés à leur consommation, même si les quantités restent faibles et sans nécessairement qu'existent une tolérance ou des signes de sevrage ⁽¹³⁾.

En outre, la consommation de substances psychoactives chez les sujets âgés est plus susceptible de se traduire par des complications médicales ou psychiatriques. Le vieillissement normal ou accéléré fait qu'ils ont des problèmes physiques. Si le sujet âgé ne reconnaît pas que ces complications sont attribuables à la consommation de substances psychoactives, celles-ci ne constituent pas des critères applicables à la dépendance ⁽¹³⁾.

Le seul critère restant valide aussi bien chez les sujets âgés que chez les adultes serait la notion d'essais d'arrêt infructueux de la substance psychoactive ⁽¹³⁾.

Ainsi, de nombreux auteurs critiquent l'utilisation de ces critères dans cette population ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Mais il n'existe pas actuellement de critères diagnostiques alternatifs spécifiques et ceux du DSM-IV permettent une homogénéisation des données et des critères diagnostiques et donc une meilleure comparabilité des études.

D'autre part, concernant plus spécifiquement les médicaments, la définition et l'existence même d'abus ou de dépendance à des traitements prescrits est très débattue et souvent peu abordée. L'argumentaire de la Haute autorité de santé concernant les usages de BZD chez les sujets âgés élude d'ailleurs très rapidement la question de l'abus ou de la dépendance aux BZD ⁽¹⁷⁾. De même, dans les ouvrages d'addictologie généraux ou spécifiques du sujet âgé, très peu de place est laissée aux dépendances médicamenteuses.

Le "bon usage" d'un médicament consiste en des prises régulières selon les prescriptions médicales (posologie, nombre et mode de prises), sans recherche d'effets autres que ceux pour lesquels le médicament a été initialement prescrit. On parle de détournement lorsque le médicament est utilisé en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (définie par le résumé caractéristique du produit) ⁽¹⁸⁾. Le détournement peut se présenter sous différentes formes. Il peut tout d'abord s'agir d'une consommation volontaire en quantité excessive, avec la recherche d'un effet psychoactif, ou à la recherche d'amélioration de performances intellectuelles ou physiques (dopage) ⁽¹⁸⁾. Il peut également s'agir d'une consommation en dehors ou au-delà de prescriptions médicales, mais en respectant les indications thérapeutiques dans un objectif d'automédication ⁽¹⁹⁾.

Ces différentes pratiques sont imbriquées. Haydon et coll. (2005), qui limitent leur analyse aux médicaments psychotropes, suggèrent d'assimiler à un mésusage médicamenteux toute utilisation du médicament hors prescription pour des problèmes autres que ceux pour lesquels ils ont été prescrits ou selon une posologie augmentée en termes de dosage ou de fréquence de prises ⁽²⁰⁾.

Enfin, la notion de dépendance à des médicaments prescrits selon le DSM-IV est très débattue. De nombreux médicaments donnent des signes physiques de dépendance avec des signes de sevrage en cas d'arrêt brutal, tels que les médicaments antihypertenseurs ou les médicaments antidépresseurs comme les Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), mais sans donner de dépendance au sens addictologique du terme.

La notion centrale de la dépendance, représentée par la perte de contrôle des consommations avec recherche d'effet psychoactif poursuivie malgré des dommages médicaux, sociaux et psychologiques est extrêmement délicate à évaluer. Mais à l'heure actuelle, même si ces

critères ne conviennent pas à tous dans l'évaluation des abus/dépendances aux médicaments, seuls les critères de dépendance du DSM-IV sont actuellement validés et reproductibles en tant que critères diagnostiques de la dépendance. Cependant, au-delà du diagnostic quantitatif en fonction du nombre de critères diagnostiques présents, une approche qualitative du type de dépendance semble très intéressante. En effet, l'analyse qualitative des types de critères auxquels les sujets répondent permet une caractérisation des types de dépendance. Nous avons ainsi caractérisé la dépendance aux BZD dans notre population de sujets âgés ⁽²¹⁾. Cette approche permet une meilleure compréhension de la dépendance dans une population spécifique.

Ensuite, la définition même de "sujet âgé" est loin d'être claire et consensuelle. En effet, à partir de quel âge peut-on parler de sujets âgés et n'existe-t-il pas plusieurs catégories de sujets âgés ? La notion de vieillissement est complexe et implique trois facettes, selon la définition d'un groupe de travail canadien ⁽²²⁾ :

- une facette physiologique, pour laquelle on considère qu'il existe une plus grande vulnérabilité au-delà de 75 ans ;
- une facette psychologique, où l'on considère que la vulnérabilité cognitive s'exprime plus après 85 ans ;
- une facette socioculturelle où, dans nos sociétés, on a fixé arbitrairement à 65 ans la limite d'âge au-delà de laquelle on parle de sujet "âgé".

La majeure partie des études fixe encore la limite du sujet âgé à 65 ans. Mais les données actuelles sur les conduites addictives chez les sujets âgés sont limitées du fait de l'absence de distinction de tranches d'âge au sein même de la population de sujets de plus de 65 ans.

Ce concept canadien du vieillissement a l'intérêt de fixer des limites d'âge définissant des vulnérabilités. Mais, au niveau individuel, le raisonnement gériatrique de défaillance "en cascade" (modèle du 1 + 2 + 3) est plus inté-

ressant ⁽²³⁾. Il permet de distinguer l'âge chronologique de l'âge physiologique. Le premier facteur correspond au vieillissement normal, le second facteur correspond aux pathologies chroniques prédisposantes et le troisième facteur correspond aux événements déclenchants ou précipitants de la décompensation aiguë. Les consommations de substances psychoactives font partie du facteur 3 pouvant conduire à des décompensations aiguës chez les sujets âgés. Ainsi, nous pouvons très fréquemment retrouver des situations de sujets âgés cumulant les facteurs 1+ 2+ 3, et le repérage des consommations de substances psychoactives est donc essentiel, car il s'agit d'un facteur sur lequel on peut agir ⁽²³⁾.

Epidémiologie : consommations de SPA chez les sujets âgés

Les SPA auxquelles les sujets âgés sont le plus exposés sont l'alcool, le tabac et les médicaments. Le tableau rapporte des données épidémiologiques de consommations régulières (au moins 10 fois par mois) de cannabis, tabac et alcool en population générale de 17 à 75 ans. On constate alors que la proportion de sujets consommateurs réguliers d'alcool augmente avec l'âge et atteint 45,1% dans la population des 65-75 ans. Il n'existe pas de données sur la consommation de cannabis chez les 65-75 ans ⁽²⁴⁾. Il n'existe actuellement pas de données spécifiques au-delà de 75 ans.

Dans la littérature, les auteurs distinguent souvent deux groupes chez les sujets âgés consommant des substances psychoactives, en tout cas au moins en ce qui concerne le tabac et l'alcool. Le premier groupe est celui de consommateurs "survivants", c'est à dire que la conduite addictive est ancienne, et qu'ils ont survécu à de nombreuses années de consommation de substances psychoactives. Le second est celui des consommateurs "tardifs", pour lesquels les consommations de substances psychoactives sont apparues très tardivement, souvent secondairement à des événements négatifs et stressants ⁽²⁵⁾.

	17 ans			18-75 ans						
	Garçons	Filles	17 ans	18-25 ans	26-44 ans	45-64 ans	65-75 ans	Hommes	Femmes	Ensemble
Cannabis	15,0	6,3	10,8	8,7	2,5	0,2	-	3,7	1,0	2,3
Alcool	17,7	6,1	12,0	8,9	13,6	29,8	45,1	33,4	12,1	22,5
Tabac	33,6	32,3	33,0	36,2	33,5	21,6	7,9	30,3	22,9	26,5

Table : Taux de consommation régulière de cannabis, tabac et alcool selon l'âge et le sexe.

Table: xxxxxxxxxxxx.

Le tabac chez les sujets âgés

En 2004, 12,7% des hommes et 7% des femmes entre 60 et 75 ans continuent à fumer régulièrement ⁽²⁶⁻²⁷⁾. La consommation régulière chez les sujets âgés tend à diminuer puisqu'en 1999, 17,3% des hommes et 8,3% des femmes poursuivaient leur consommation. Le tabagisme est une cause de morbidité très élevée chez les sujets âgés. Les complications du tabagisme sont bien connues : cancers, pathologies cardiovasculaires, maladies respiratoires ^(25,28-29). Le risque de déclin cognitif est également majoré avec la consommation de tabac ⁽²⁵⁾.

La dépendance au tabac est à considérer comme le résultat d'un itinéraire qui comporte des étapes, avec des avancées, des arrêts et des retours en arrière ⁽³⁰⁻³¹⁾. Les discours des fumeurs âgés évoquent les nombreux épisodes de leur parcours : vécu des premières expériences de consommation (sympathie, excitation, plaisir ou déplaisir), et facteurs motivant la poursuite des conduites addictives depuis l'initiation du comportement (recherche d'affirmation de soi, identification au groupe des pairs...) jusqu'à son installation (habitude, état de besoin, manque, dépendance) ⁽²⁵⁾. Le poids du contexte social dans lequel la majorité des sujets âgés aujourd'hui de plus de 65 ans ont initié leur consommation de tabac est important à souligner. Dans les années 1960, les fumeurs étaient perçus de manière positive, fumer du tabac était la norme. Il pouvait même s'agir d'une forme de revendication et d'émancipation pour les femmes ^(25,32). Ils souffrent actuellement de l'évolution des représentations et de l'image très négative du fumeur aujourd'hui, d'autant plus que le comportement tabagique chez les sujets âgés remplit plusieurs fonctions pour l'identité du sujet.

Les motivations à la poursuite des consommations de tabac les plus fréquemment avancées sont la recherche d'un effet de plaisir, de relaxation, ou une réduction des tensions. Mais il existe également un double conditionnement négatif, avec une mauvaise perception des risques liés à la poursuite de la consommation de tabac et une absence de perception des bénéfices liés au sevrage ⁽²⁵⁾. Les campagnes de prévention anti-tabac ne semblent avoir qu'un impact restreint chez les sujets âgés fumeurs. De plus, les études actuelles ne s'intéressent probablement pas suffisamment aux réductions spontanées des consommations de tabac, voire à l'arrêt, forme de "rémission spontanée". Enfin, un tiers des fumeurs âgés de plus de 55 ans n'ont jamais reçu le moindre conseil ou avertissement sur le tabac de la part de leur médecin ^(25, 33).

L'alcool chez les sujets âgés

La prévalence de l'usage régulier d'alcool augmente avec l'âge et est évaluée à 45,1% chez les sujets âgés ⁽²⁴⁾. La prévalence du mésusage d'alcool est estimée à environ 10% chez les sujets âgés vivant à domicile, avec une prévalence plus élevée chez ceux présentant des troubles psychiatriques ^(14,26,34). Dans les structures, les chiffres sont plus rares, et variables : de 0 à 70% de mésusage, mais les prévalences les plus souvent avancées sont de 20 à 40% ^(8,35-36). Le mésusage d'alcool n'est pas un phénomène qui se restreint avec l'âge parallèlement aux décès des sujets dépendants à l'alcool, mais on constate un maintien, voire une augmentation du mésusage d'alcool avec le vieillissement ⁽⁸⁾. En 10 ans, le nombre de sujets âgés relevant d'un mésusage d'alcool a été multiplié par dix chez les femmes et par quatre chez les hommes ^(14,37). Ce phénomène est sous-tendu par l'émergence de mésusage d'alcool tardif ^(8,36), que l'on distingue classiquement des dépendances à l'alcool "vieillies" ⁽⁸⁾. Une troisième "forme clinique" peut être distinguée ; il s'agit de sujets ayant une dépendance à l'alcool ancienne, mais rechutant tardivement après une longue période d'abstinence. La distinction de ces types de dépendances est intéressante cliniquement, au-delà de l'aspect nosographique. En effet, les mesures de prévention et de repérage précoce peuvent avoir un intérêt plus particulièrement chez les sujets développant un mésusage tardif, alors que les formes dites "vieillies" sont souvent bien identifiées et ont fréquemment déjà bénéficié de soins addictologiques.

Les dommages liés à l'alcool sont bien connus, ils sont médicaux (alcoolopathies) ⁽⁸⁾, avec en particulier chez le sujet âgé des risques de malnutrition, de troubles tensionnels ou de troubles du rythme cardiaque. Il existe des risques de dommages psychiques, avec entre autres des risques d'émergence de troubles anxieux et dépressifs, mais également des risques de passage à l'acte suicidaire favorisés par l'effet désinhibiteur de l'alcool. Enfin, les dommages sociaux peuvent être très importants chez les sujets âgés et sources de souffrance ^(8,14).

Il est probable que le contexte culturel en France, où le vin garde des vertus thérapeutiques dans l'inconscient collectif, ainsi que la représentation de la consommation d'alcool chez les personnes âgées, contribuent à une certaine tolérance et une certaine passivité face à la consommation de boissons alcoolisées chez ces sujets. Ceux-ci ont grandi dans la période entre deux guerres, où les consommations d'alcool étaient valorisées, comme nous l'avons évoqué pour le tabac. Leurs repré-

sentations de la norme de consommation d'alcool sont donc bien au-delà des recommandations actuelles ⁽¹⁴⁾. De plus, du point de vue des soignants, les consommations d'alcool peuvent être considérées comme "un dernier plaisir", alors qu'elles peuvent être sources de souffrances quel que soit l'âge et que parler des consommations d'alcool avec un sujet âgé ne signifie pas interdire toute consommation d'alcool. Enfin, le repérage au sein de cette population des consommations problématiques d'alcool est probablement défaillant, et les formations sensibilisent peu les soignants à ce repérage. Les signes de sevrage sont variables et peuvent être atypiques chez les sujets âgés, même si les signes cardinaux demeurent ^(14,38).

Les médicaments chez les sujets âgés

Les benzodiazépines ou médicaments apparentés

Les BZD sont indiquées dans les troubles du sommeil, les troubles anxieux, mais également comme traitement anticonvulsivant ⁽³⁹⁾. Le bénéfice de traitements au long cours dans le cadre d'insomnies ou de symptômes dépressifs n'est pas démontré, notamment chez les sujets âgés ^(5,40). Les durées de prescription doivent être limitées, de 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et de 2 à 4 semaines pour les hypnotiques ⁽⁷⁾.

La HAS a en 2007 recommandé spécifiquement chez les sujets de 65 ans et plus une durée de prescription de 30 jours maximum.

La tranche d'âge des sujets de 65 ans et plus est la plus représentée parmi les consommateurs de BZD et apparentés en France. L'importance de la consommation varie selon les études de 39 à 55% dans cette tranche d'âge. De plus, le taux de consommation régulière y est évalué entre 17% ⁽⁴¹⁾ et 30% ⁽⁴²⁻⁴³⁾ et, selon de nombreuses études, la proportion de consommateurs tend à augmenter parallèlement à l'âge ^(41,44-46).

Il existe pourtant de nombreux risques individuels et collectifs liés à ces consommations dans cette tranche d'âge ⁽⁴⁷⁾.

Les effets indésirables observés et étudiés sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs ^(5,16). Après l'arrêt des benzodiazépines, il existe une amélioration des fonctions cognitives des sujets consommateurs ⁽⁴⁸⁾, mais elle ne serait que partielle ⁽⁴⁹⁾.

Malgré la prévalence de ces consommations et les risques encourus, il n'existe que très peu d'évaluations de la dépendance aux benzodiazépines dans cette population. Les données chez les sujets âgés consom-

mateurs de BZD sont rares, anciennes et basées sur des critères d'évaluation variables. Les études disponibles rapportent des prévalences estimées de 11 à 21% ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾, mais les populations étudiées n'étaient pas homogènes et très peu d'études interrogeaient directement les sujets. Nous avons mené une étude chez 176 sujets âgés de plus de 65 ans et consommateurs chroniques de BZD ou apparentés ; nous les avons interrogés sur leur consommation de BZD/apparentés selon les critères du DSM-IV et nous avons retrouvé une prévalence de 35% de dépendance ⁽²¹⁾.

Les facteurs de risque associés au risque de consommations plus importantes de benzodiazépines dans cette tranche d'âge sont les comorbidités somatiques, comme les pathologies douloureuses chroniques, les polymédications et les facteurs psychosociaux, tels que la précarité et l'isolement social ^(5,16,52).

Les symptômes de sevrage sont moins importants et moins aigus chez les sujets âgés et ont une présentation biaisée sous forme de confusion ^(5,53). De plus, il est fréquemment décrit qu'il existe peu de tolérance et peu d'augmentation des posologies dans les dépendances aux benzodiazépines dans cette tranche d'âge ^(5,54).

Les opiacés

Les médicaments opiacés sont les plus fréquemment impliqués dans la dépendance médicamenteuse du sujet âgé après les benzodiazépines ⁽⁴⁾. On y distingue les opiacés naturels (morphine, codéine) et des opiacés de synthèse (dextropropoxyfène, tramadol, buprénorphine, etc.). La plupart sont essentiellement indiqués dans le traitement de la douleur. Les sujets âgés ont fréquemment des pathologies douloureuses chroniques (arthrose par exemple). Les opiacés peuvent alors souvent être utilisés associés ou non à du paracétamol, d'autant plus qu'existent fréquemment des contre-indications thérapeutiques aux anti-inflammatoires chez les sujets âgés (comorbidités médicales).

L'abus de traitements opiacés est plus fréquent en cas d'antécédents de dépendance(s) à une ou plusieurs substances psychoactives ^(4,13).

Autres médicaments

L'abus de médicaments psychostimulants est rare chez les sujets âgés ^(4,15).

De nombreux sujets âgés seraient dépendants aux antimigraineux. La consommation excessive de ces médicaments ou d'antalgiques non spécifiques peut entraîner un syndrome de "céphalées médicamenteuses". Il s'agit

de céphalées violentes et quotidiennes caractérisées par une dépendance aux médicaments et soulagées au moins partiellement par la reprise du traitement ce qui génère un cercle vicieux. Les principaux médicaments en cause sont l'ergotamine et ses dérivés, les antalgiques opiacés ou non (aspirine, paracétamol, AINS) et la caféine ⁽⁴⁾.

Les antidépresseurs sont peu détournés, les cas de mésusage restent rares comparativement à la large prévalence de leur prescription ⁽⁵⁵⁾. Les mésusages concernent le plus souvent des molécules au profil psychostimulant, les autres antidépresseurs tels que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine sont rarement mis en cause. Ainsi, des détournements importants d'amineptine, au profil stimulant, ont été constatés (jusqu'à 50 comprimés/jour, voire plus) avec des prises répétées compulsives. Mais l'arrêt de sa commercialisation en 1999 a quasi totalement éradiqué le phénomène ⁽⁴⁾. Des mésusages de tianeptine et un risque de dépendance ont été également rapportés, mais il s'agissait majoritairement de jeunes sujets de 20-40 ans souvent polyconsommateurs ⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾. Il semble que la majorité des cas de mésusage, abus ou dépendance à des antidépresseurs surviennent chez des hommes, ayant des antécédents psychiatriques et des antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à des drogues ^(55,58).

Consommation de substances illicites et polyconsommations

L'hypothèse d'une diminution du recours aux substances psychoactives illicites avec l'âge est vraisemblable et explique des consommations de substances en particulier illicites très sporadiques. Les explications sont multiples : la disponibilité via les réseaux sociaux est moindre, de plus les niveaux de recherche de sensations et de prise de risques diminuent avec l'âge et les effets recherchés via les consommations de SPA ne sont pas identiques à ceux des sujets plus jeunes (recherche d'effet festif ou stimulant chez le jeune, et plutôt recherche d'effets anxiolytiques ou antidépresseurs chez les sujets âgés par exemple).

Il existe très peu de données dans la littérature. Un rapport récent "National Survey on drug Use and Health" (Décembre 2009) fait une estimation des consommations de SPA illicites chez les sujets âgés ⁽⁵⁹⁾.

Le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée. La prévalence des consommations de cannabis (dans l'année passée) est de 4,1% chez les sujets de 55 à 59 ans, 2,4% de 60 à 64 ans et de 0,4%

au-delà de 65 ans. Seuls 0,7% des sujets de plus de 50 ans rapportaient un usage de SPA illicites autres que le cannabis : 0,5% rapportaient un usage de cocaïne, 0,1% d'héroïne et 0,1% d'hallucinogènes ⁽⁵⁹⁾.

La prévalence de consommation de SPA illicites est plus importante chez les sujets de la génération baby boom que chez ceux nés avant 1946. Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet générationnel et que l'usage de SPA illicites risque d'augmenter progressivement chez les sujets âgés ⁽⁵⁹⁾. Mais il s'agit d'hypothèses qui seront à confirmer par des études épidémiologiques chez les sujets âgés.

Par ailleurs, la polyconsommation chez le sujet âgé reste un sujet peu connu et sans doute sous-estimé.

De nombreuses vulnérabilités spécifiques à l'âge **Vulnérabilités physiologiques liées aux modifications métaboliques liées à l'âge** ⁽⁶⁰⁾

Avec le processus de vieillissement, il existe des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui modifient le métabolisme des SPA et les niveaux de risques liés aux consommations. Il est donc nécessaire de les prendre en compte.

Tout d'abord, il existe avec l'âge des modifications pharmacocinétiques. La fonction rénale diminue, avec en particulier une baisse du débit de filtration glomérulaire. Il existe aussi une diminution de volume du foie, du nombre d'hépatocytes et une baisse du débit sanguin hépatique.

On observe également une perte musculaire et un gain adipeux. La diminution du volume musculaire et de l'eau corporelle et l'augmentation du volume adipeux modifient les volumes de distribution. Le volume de distribution des substances hydrosolubles diminue, alors que celui des substances liposolubles augmente. Les SPA lipophiles tendent donc à être stockées puis relarguées.

De plus, les patients âgés tendent à être dénutris, ce qui entraîne une hypoprotidémie et une hémococoncentration. Il existe alors un risque potentiel de surdosage des SPA fortement fixés aux protéines plasmatiques.

Enfin, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique se modifie et peut entraîner une plus grande sensibilité aux SPA agissant au niveau du système nerveux central (notamment sensibilité à l'effet sédatif).

Il existe également, avec le vieillissement, des modifications pharmacodynamiques qui intéressent les récep-

teurs centraux. Ainsi, concernant les benzodiazépines, certains auteurs avancent l'hypothèse d'une augmentation de l'affinité des récepteurs centraux aux benzodiazépines ⁽¹⁶⁾.

Ces modifications physiologiques coexistent le plus souvent avec de multiples pathologies chroniques ou aiguës intercurrentes.

De plus, toutes ces modifications sont aggravées par la polymédication et les interactions médicamenteuses ⁽⁶¹⁻⁶²⁾. Ces facteurs favorisent une accumulation des SPA, en augmentant les demi-vies et donc les risques de surdosage.

Facteurs de vulnérabilité sociodémographiques et environnementaux

Il existe une inégalité des sexes face aux conduites addictives, qui est valable tout au long de la vie et reste valable chez les sujets âgés. Toutes les données épidémiologiques nationales montrent que les prévalences de consommations de substances psychoactives sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes quel que soit l'âge ⁽⁶³⁾. Les hommes tendent à plus fréquemment développer des dépendances à l'alcool, alors que les femmes développent des dépendances médicamenteuses ^(26,63). Ainsi, être un homme, célibataire, isolé, ayant des antécédents d'abus d'alcool et ayant un entourage social consommateur d'alcool sont des facteurs de risque vis-à-vis d'une dépendance à l'alcool. Mais les femmes, ayant des problèmes de santé mentale et physique et ayant des prescriptions polymédicamenteuses et une tendance à l'automédication (médicament vente libre) sont plus à risque de développer une dépendance médicamenteuse ^(18,22,64).

Le poids des facteurs environnementaux est important dans l'émergence de conduites addictives à cet âge de la vie. Tout d'abord, l'isolement social : être célibataire, vivre seul, avoir un réseau social peu soutenant et vivre dans un milieu rural sont aussi des facteurs de vulnérabilité ⁽²²⁾.

Les événements de vie traumatiques, les pertes importantes (deuils, travail...) et un environnement stressant ou conflictuel sont aussi des facteurs de risque favorisant l'apparition d'addictions. D'autant plus que sujets âgés présentant des problèmes de dépendances n'en avaient pas systématiquement étant plus jeunes. Dans plus d'un tiers des cas, les problèmes de conduites addictives surviennent tardivement, secondairement à un stress chronique ou à des difficultés d'adaptation à des événements ^(22,25).

Vulnérabilités psychologiques et cognitives ⁽⁶⁵⁾

Le processus de séparation-individuation, largement poursuivi à l'adolescence avec l'acquisition d'une identité stable et d'un rôle social, n'est jamais achevé. Il s'agit d'un processus dynamique, qui se réactive notamment chez le sujet âgé. En effet, le vieillissement amène des pertes progressives d'énergie, de capacités, de rôles et de relations qui accroissent le besoin de dépendance, c'est-à-dire le besoin d'avoir recours à des ressources extérieures pour satisfaire ses besoins ⁽²²⁾.

Le vieillissement entraîne une involution des potentialités psychiques, comme il entraîne un affaiblissement des résistances physiques. Perdant progressivement ses capacités d'adaptation aux changements, un sujet âgé devient en même temps plus vulnérable, plus dépendant de son entourage et des contraintes matérielles, moins apte à utiliser ses ressources psychiques afin de résoudre des conflits et gérer ses angoisses.

De plus, les sujets vivent avec le vieillissement un désengagement progressif de la vie sociale : la société cesse de les solliciter et ils deviennent spectateurs plutôt qu'acteurs. Ces changements peuvent altérer l'image de soi et l'image que les autres renvoient. Cette image est directement liée à la relation que les sujets âgés entretiennent avec autrui et au rôle endossé par chacun (rôle de parent, d'ami, etc.).

Or, toute personne cherche à maintenir son rôle, et la perte de celui-ci inhérente au vieillissement entraîne nécessairement un état de frustration, voire de dépression. Ainsi, les sujets âgés cherchent à garder des activités sociales pour s'adapter à la perte de ce rôle. Les addictions peuvent alors venir combler un vide social ou permettre un court-circuitage d'une pensée trop douloureuse. D'autant plus que les sujets âgés ont à faire à de plus en plus de pertes avec le vieillissement, surtout sous la forme de décès. Les stress sont nombreux (au plan de la santé, financier, etc.) et leur réseau social et amical s'amenuise ^(22, 65).

Les addictions sont considérées comme une mésadaptation chez l'individu qui tente de satisfaire ses besoins fondamentaux. La consommation de SPA offre alors la possibilité d'une décharge des tensions qui s'effectue grâce à la disponibilité d'un objet leur donnant l'illusion d'être contrôlable.

Mais ce mécanisme adaptatif est inadéquat, puisqu'il alimente une mésestime de soi, un isolement social et affectif, une faible capacité de changement.

Parmi tous ces facteurs, trois facteurs de vulnérabilité sont essentiels à identifier : tout d'abord la perte d'autonomie et la diminution des facultés d'adaptation physique et psychologique, ensuite la présence concomitante de pathologies physiques graves et invalidantes, et enfin la solitude et l'isolement avec l'importance des événements de vie douloureux, comme le décès d'un proche et l'absence de relations affectives et sociales ⁽⁶⁵⁾.

OUTILS DE REPÉRAGE

Il n'existe pas d'instruments de repérage des conduites addictives au sens large spécifiques de la tranche d'âge des sujets âgés contrairement aux adolescents par exemple.

Cependant, il existe plusieurs instruments de repérage des consommations problématiques de SPA construits substance par substance.

Outils de repérage du mésusage d'alcool

Chez les sujets âgés, plusieurs outils de repérage sont disponibles pour obtenir des renseignements concernant des habitudes de consommation d'alcool.

Le CAGE

Il s'agit d'un questionnaire de repérage très utilisé chez les adultes. La pertinence de l'utilisation de ce questionnaire chez les sujets âgés n'ont pas été démontrées. La force de ce questionnaire est sa rapidité de passation ⁽⁶⁶⁾. Il comporte seulement quatre questions. Deux réponses positives dénotent habituellement l'existence d'un problème ^(64,67). Certains auteurs suggèrent d'accroître la sensibilité de l'instrument en abaissant la note de passage à une seule réponse positive dans le cas des personnes âgées ⁽⁶⁸⁾. La validité de son utilisation chez les sujets âgés n'est pas consensuelle. Plusieurs auteurs suggèrent néanmoins d'intégrer les questions du CAGE au sein de l'évaluation globale du patient et de ses habitudes de vie ^(13,64).

Le MAST G et l'ARPS

Ils sont construits spécifiquement pour les sujets de plus de 65 ans. Ils sont plus longs (24 questions pour le MAST G et 22 questions pour l'ARPS). Le MAST-G (*Michigan Alcohol Screening Test Geriatric*) n'a pas été traduit en français. L'ARPS (*Alcohol Related Problem Survey*) ⁽⁶⁹⁾ est en cours de validation française (EDDA : Etude des dommages dus à l'alcool) et devrait être diffusé avec le soutien de l'INPES ⁽¹⁴⁾.

Outils de repérage du mésusage médicamenteux

ECAB

Afin de limiter les risques d'émergence de conduites addictives et d'effets secondaires des BZD et apparentés, la HAS a émis des recommandations professionnelles pour les "modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés". L'attitude préconisée vis-à-vis des BZD et apparentés est essentiellement préventive, avec un arrêt des prescriptions à 30 jours et une évaluation de l'attachement des patients aux BZD par l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB) ^(17,70).

La conduite à tenir recommandée par la HAS a l'intérêt de poser la question de l'arrêt des BZD, mais ne permet pas tellement de résoudre la question de la prise en charge des sujets dépendants aux BZD ⁽¹⁷⁾.

Il est donc important à l'initiation de traitement par BZD et hypnotiques chez les sujets âgés de bien se poser la question de l'indication et d'évoquer la notion d'arrêt du traitement avec les patients.

Il n'existe pas d'instruments de repérage des consommations de SPA illicites chez les sujets âgés, mais nous avons vu que les prévalences étaient extrêmement faibles.

Limites des outils de repérage

Nous soulignons l'importance de l'entretien clinique et de l'évaluation clinique globale, dans laquelle peuvent s'intégrer les instruments d'autoévaluation.

Chez les sujets âgés, de nombreux signes indirects peuvent orienter vers une consommation régulière d'alcool, par exemple un isolement, des troubles thymiques ou anxieux, des troubles mnésiques ou du comportement ⁽⁷¹⁾. D'autres symptômes potentiellement secondaires à des consommations de SPA doivent alerter : une incurie, une altération de l'état général (dénutrition, amaigrissement), des problèmes médicaux tels que des chutes à répétition ou des troubles neurologiques, en particulier une polynévrite des membres inférieurs ou un syndrome cérébelleux ⁽⁶⁴⁾.

Objectifs thérapeutiques

L'objectif du soin dans le cadre d'accompagnement de conduites addictives chez les sujets âgés est centré autour de l'amélioration globale de la santé et de la qualité de vie des sujets âgés. La réduction ou l'arrêt des consommations de substances psychoactives ne sont qu'un moyen d'y parvenir. Il n'y a pas de limite d'âge

pour modifier son comportement de consommation de substances psychoactives. Le pronostic des soins chez les sujets âgés en difficultés avec l'alcool est aussi bon, voire meilleur, que chez les sujets plus jeunes, d'autant plus qu'il s'agit d'un mésusage à début tardif ⁽⁷²⁾.

En addictologie, mais peut être encore plus chez les sujets âgés, il est essentiel d'insister sur la balance motivationnelle et sur les risques de la poursuite des consommations d'une part, mais surtout sur les bénéfices attendus d'un arrêt, en particulier en termes d'amélioration de la qualité de vie ⁽¹⁴⁾.

Chez les sujets âgés ne souhaitant pas modifier leur comportement de consommation de substances psychoactives, le conseil minimal (Fumez-vous ou consommez-vous de l'alcool ou d'autres drogues ? Voulez-vous arrêter de fumer ou de consommer de l'alcool ou des drogues ?) permet souvent de conduire à une réflexion sur un comportement que les sujets âgés ne percevaient pas comme pathologique. En ce qui concerne le sevrage de tabac, les thérapies cognitivo-comportementales et les substituts nicotiniques ont montré leur efficacité chez les sujets âgés de plus de 65 ans ⁽²⁵⁾. Pour la prise en charge des sevrages d'alcool, les sevrages hospitaliers devraient être privilégiés chez les sujets âgés, contrairement aux sujets plus jeunes ⁽¹⁴⁾.

CONCLUSION

Cette analyse de la littérature sur les consommations de SPA chez les sujets âgés conduit au constat d'un manque de données sur ce sujet. Les quelques études disponibles montrent, dans le cas de l'alcool et des BZD et apparentés, que les données valables pour les adultes de moins de 65 ans ne le sont pas forcément pour les sujets de 65 ans et plus. Il existe donc bien une clinique spécifique des addictions chez le sujet âgé. Actuellement, les principales SPA en cause sont les médicaments (BZD) et l'alcool, mais plusieurs auteurs émettent l'hypothèse d'une augmentation prochaine des consommations de SPA illicites dans cette tranche d'âge. Le premier obstacle à franchir pour les cliniciens est tout d'abord d'être formés vis-à-vis de ces conduites, et ensuite de penser à interroger les sujets sur leurs consommations de SPA. Il existe quelques outils à disposition pour le repérage des consommations problématiques d'alcool (MAST G, ARPS) ou de BZD (ECAB).

Ces repérages sont d'autant plus importants que l'existence d'abus ou de dépendances à des SPA dans cette tranche d'âge est associée, comme nous l'avons évoqué, à des conséquences médicales et sociales qui peuvent être catastrophiques individuellement. ■

Conflits d'intérêt : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt concernant cet article.

RÉFÉRENCES

1. **Pla A, Beaumel C.** "Bilan Démographique 2009", INSEE PREMIERE, Division enquêtes et études démographiques INSEE, N°1276, Janvier 2010, disponible en ligne sur www.insee.fr
2. **Menecier P, Girard A, Bernard B, Menecier-Ossia L, Pelissier-Plattier S, Afifi A, et al.** Intoxication éthylique aiguë après 75 ans : une situation clinique loin de l'anecdote à l'hôpital. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008 ; 6:129-135.
3. **Gossop M.** Consommation de drogues chez les personnes âgées: un phénomène négligé. Objectif drogues 2008, n°18, 1^{re} édition. Emcdda.europa.eu, disponible en ligne sur www.emcdda.eu
4. **Daveluy A, Haramburu H.** Pharmacodépendance chez le sujet âgé, médicaments et autres substances. *Gérontologie et société*. 2003, 105:45-58.
5. **Briot M.** Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. 2006. Rapport pour l'Assemblée Nationale N° 3433, enregistré le 14/11/2006. Disponible en ligne <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rapports/r3433.pdf>.
6. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4^{ème} édition. 1994. Washington, DC: APA.
7. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.** Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. In: *Recommandations et références médicales*. Tome 2. Paris: ANDEM, 1995.
8. **Menecier P, Badila P, Menecier-Ossia L.** Sujets âgés et alcool. *La Revue de Gériatrie*. 2008 ; 33:857-868.
9. **Menecier P.** Aspects institutionnels du mésusage d'alcool chez les sujets âgés : à l'hôpital ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées. In Fernandez L. Les addictions du sujet âgé. Paris : In press, 2009 : 61-80.
10. www.niaaa.nih.gov/
11. **Anonyme.** Clinical guidelines for alcohol use disorders in older adults. *J Am Ger Soc*. 2003. <http://www.americangeriatrics.org/products/positionpapers/alcoholIPF.shtml>.
12. **Allen DN, Landis RKB.** Substance abuse in elderly individuals. In Nussbaum PD. *Handbook of Neuropsychology and Aging*. Critical Issues in Neuropsychology. New York : Plenum Press. 1997:111-137.
13. **Fingerhood M.** "Substance abuse in older people". *J Am Ger Soc*. 2000; 48:985-995.
14. **Menecier P.** Les aînés et l'alcool. Paris : Erès, *Les Pratiques gérontologiques*. 2010.232 p.
15. **King CJ, Van Hassel VB, Segal DL, Hersen M.** Diagnosis and assessment of substance abuse in older adults: current strategies and issues. *Addict. Behav*. 1994 ; 19: 41-55.
16. **Rouleau A, Proulx C, O'Connor K, Bélanger C, Dupuis G.** Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances. *Santé mentale au Québec*. 2003 ; 28:149-164.
17. **Haute Autorité de Santé (HAS).** "Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé", Octobre 2007. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
18. **Laure P, Binsinger C.** Les médicaments détournés, Paris : Abrégés, Masson, 2003, p.43.
19. **Lévy J, Pierret J, Thoër C.** Détournement, abus, dopage : d'autres usages des médicaments. *Drogues, santé et société*. 2008 ; 7:7-17.
20. **Haydon E, Rehm J, Fischer B, Monga N, Adlaf E.** Prescription drug abuse in Canada and the diversion of prescription drugs into the illicit drug market. *Can J Public Health*. 2005; 96:459-461.
21. **Landreat MG, Victorri Vigneau C, Hardouin JB, Grall Bronnec M, Marais M, Venisse JL, et al.** "Can we say that seniors are addicted to benzodiazepines?" *Substance use and misuse. Subst Use Misuse*. 2010; 45:1988-1999.
22. **Comité permanent de lutte à la toxicomanie, Fédération Québécoise des centres de réadaptation pour personnes alcooliques**

- et autres toxicomanes. La toxicomanie chez les aînés : reconnaître, comprendre et agir. Guide d'intervention, Janvier 2001. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/biblio/CPLT/publications/0101aine.pdf>
23. Bouchon JP. 1 + 2 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie. *Rev. Prat.* 1984 ; 34:888-892.
 24. **Organisme Français des drogues et Toxicomanies (OFDT)**, "Drogues, chiffres clés". 2007. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/dce/dce07.html>
 25. Fernandez L, Filkenstein-Rossi J. Approche clinique et sociale du tabagisme chez les sujets âgés : genèse, contexte, développement et prise en charge. *Psychologie Française*. 2010, In press. Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
 26. Beck F, Legleye S, Peretti-Watel P. Alcool, tabac et médicaments psychotropes chez les seniors. Les usages de substances psychoactives licites entre 60 et 75 ans. *Tendances*. 2001 ; 16:1-4.
 27. Guilbert P, Gauthier A, Beck F, Peretti-Watel P, Wilquin JL, Léon C, et al. Tabagisme : estimation de la prévalence déclarée. *Baromètre Santé, France 2004-2005. Bull. Epidemiol. Hebd.* 2005 ; 21:22:97-98.
 28. Fernandez L, Letourmy F. Le tabagisme des sujets âgés. In: Fernandez, L., Letourmy, F. Le tabagisme : de l'initiation au sevrage. Paris : Armand Colin. 2007 :65-67.
 29. Vetter NJ. The impact of smoking in elderly people. *Rev. Clin. Gerontol.* 1999 ; 9:273-280.
 30. Fernandez L, Bonnet A, Loonis E. Quelles sont les nouvelles formes d'addiction ? *Proteste*. 2004 ; 100:10-11.
 31. Lesourne O. La genèse des addictions. In: *Essai psychanalytique sur le tabac, l'alcool et les drogues*. Paris : PUF ; 2007.
 32. Ferland C. Mémoires tabagiques. L'usage du tabac, du XV^e siècle à nos jours. *Drogues Santé et Société*. 2007 ; 6:17-48.
 33. Maheut-Bosser A. Les conduites addictives chez les seniors. *Alcoologie et Addictologie*. 2007 ; 29:456-462.
 34. Beullens J, Aertgeerts B. Screening for alcohol abuse and dependence in older people using DSM criteria: a review. *Aging Ment Health*. 2004; 8:76-82.
 35. Chambonnet JY, Vallier S. Risque alcool chez les personnes de plus de 75 ans en Loire-Atlantique. *Revue Francophone de Gériatrie et de gérontologie*. 2006 ; 13:10-17.
 36. Vigne C. Alcoolisme et addictions en gériatrie. *La Revue de Gériatrie*. 2003 ; 28:741-743.
 37. Sorocco KH, Ferrell SW. Alcohol use among older adults. *J Gen Psychol*. 2006 ; 133:453-467.
 38. Rigler SK. Alcoholism in the elderly. *Am Fam Physician*. 2000; 61:1710-1716.
 39. Stahl S.M. Psychopharmacologie essentielle. *Anxiolytiques et sédatifs-hypnotiques*. Paris: Flammarion. 2002: 297-333.
 40. Fatseas M, Lavie E, Denis C, Franques Renier P, Tignol J, Auriacombe M, et al. Sevrage aux benzodiazépines des sujets dépendants aux opiacés en traitement de substitution. *Presse Med.* 2006 ; 35:599-606.
 41. Pelissolo A, Boyer P, Lépine JP, Bisslerbe JC. Épidémiologie de la consommation des anxiolytiques et hypnotiques en France et dans le monde. *Encéphale*. 1996 ; 22:187-196.
 42. Lagnaoui R, Moore N, Dartigues JF, Fourrier A, Begaud B, et al. "Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly." *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ; 52:455-456.
 43. Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2002 ; 55:314-318.
 44. www.personnes-agees.gouv.fr
 45. Kovess V, Valla JP, Toussignant M. Psychiatric epidemiology in Quebec: an overview. *Can J Psychiatry*. 1990 ; 35:414-418.
 46. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatric Serv*. 2004 ; 55:233-235.
 47. Petrovi M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2003 ; 58:27-36.
 48. Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 ; 19:12-16.
 49. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med*. 2005 ; 35:307-315.
 50. Whitcup SM and Miller F. Unrecognized drug dependence in psychiatrically hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1987 ; 35:297-301.
 51. Holroyd S, Duryee JJ. Substance use disorders in a geriatric psychiatry. *J Nerv Ment Dis*. 1997 ; 185:627-632.
 52. Venisse JL. Les nouvelles addictions. Paris, Masson. 1991.
 53. Schweizer E, Case WG, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients. *Am J Psychiatry*. 1989 ; 146:529-531.
 54. Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003 ; 51:317-326.
 55. Quaglio G, Schifano F, Lugoboni F. Venlafaxine dependence in a patient with a history of alcohol and amineptine misuse. *Addiction*. 2008 ; 103:1572-1574.
 56. Guillem E, Lepine JP. La toxicomanie aux antidépresseurs existe-t-elle ? À propos d'un cas de dépendance à la tianeptine. *Encephale*. 2003 ; 29:456-459.
 57. Kisa C, Bulbul DO, Aydemir C, Goka E. Is it possible to be dependent to Tianeptine, an antidepressant? A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 ; 31:776-778.
 58. Haddad P. Do antidepressants have any potential to cause addiction? *J Psychopharmacol*. 1999 ; 13:300-307.
 59. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies The NSDUH Report: Illicit Drug use among older Adults. Rockville, MD. 2009.
 60. Afssaps. Iatrogénie médicamenteuse chez les sujets âgés. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf
 61. Closser MH. Benzodiazepines and the elderly. A review of potential problems. *J Subst Abuse Treat*. 1991 ; 8:35-41.
 62. Petrovic M, Vandierendonck A, Mariman A, Van Maele G, Afschrift M, Pevernagie D. Personality traits and socio-epidemiological status of hospitalised elderly benzodiazepine users. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 ; 17:733-738.
 63. Le Nézet O, Spilka S, Laffiteau C, Legleye S, Beck F. Usage de substances psychoactives après 60 ans. *Tendances*. 2009 ; 67-70.
 64. <http://www.hc-sc.gc.ca/> Meilleures pratiques : Traitement et réadaptation des personnes âgées ayant des problèmes attribuables à la consommation d'alcool et d'autres drogues.
 65. De Brucq H, Vital I. Addictions et vieillissement. *Psych NeuroPsychiatr Vieil*. 2008 ; 6:177-182.
 66. Ewing JA. Detecting alcoholism, the CAGE questionnaire, *JAMA*. 1984 ; 252:1905-1907.
 67. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Welsh J, Centor R.M, Schnoll H. Screening for drinking disorders in the elderly using the CAGE questionnaire. *J Am Ger Soc*. 1992 ; 40:662-665.
 68. Adams WL, Barry KL, Fleming MF. Screening for problem drinking in older primary care patients. *JAMA*. 1996 ; 276:1964-1967.
 69. Fink A, Lecallier D. Un questionnaire de repérage du risque alcool adapté au senior. *Alcoologie et Addictologie*. 2009 ; 31:225-234.
 70. Pelissolo A, Naja WJ. Evaluation de la dépendance aux BZD à l'aide d'une échelle cognitive. *Synapse*. 1996 ; 131:37-40.
 71. Rigaud A-S, Bayle C, Latour H, Lenoir H, Seux MH, Hanon R, et al. Les troubles psychiques des personnes âgées. *Encyclopédie médicochirurgicale-Psychiatrie*. 2005 ; 2:259-281.
 72. Draeppen JB. Vieillir et consommer... quelles réponses pour quels problèmes ? *Dépendances*. 2005 ; 26:10-12.

PUBLICATION N°4

Sujets âgés et substances : état des connaissances

Marquette C., Guillou Landreat M., et al.

Psychotropes

Sujets âgés et substances psychoactives : état des connaissances

Elderly population and psychoactive substances: State of the art

Marquette C.

Service d'Addictologie. Pôle Universitaire d'Addictologie et de Psychiatrie
Pavillon Louis Philippe. Hôpital Saint Jacques 85, rue Saint-Jacques.
44093 Nantes cedex 1

Guillou-Landreat M.

Service d'addictologie, Centre Hospitalier des Pays de Morlaix
15, rue Kersaint Gilly, 29610 Morlaix
Courriel : mguillou@ch-morlaix.fr

Grall Bronnec M., Vermeulen O., Venisse J.-L.

Service d'Addictologie. Pôle Universitaire d'Addictologie et de Psychiatrie
Pavillon Louis Philippe. Hôpital Saint-Jacques. 85, rue Saint-Jacques.
44093 Nantes cedex 1

Résumé : *La population des personnes âgées s'est progressivement accrue, en raison de l'allongement de la durée de vie et du vieillissement de la génération « baby-boom ». La question de la dépendance, au sens addictologique, dans cette population tend à devenir un problème de santé publique, du fait notamment des conséquences problématiques potentielles des consommations de substances psychoactives chez les aînés. Mais face aux notions d'abus ou de dépendance, cette population se distingue de la population générale par différentes particularités : clinique, applicabilité des cri-*

tères diagnostiques, dépistage, etc. Nous avons mené une revue de la littérature avec les mots clés « Aged » ou « Elderly » et « Substance related disorders » sur les dix dernières années dans Medline. L'objectif de ce travail est d'éclairer les cliniciens travaillant en addictologie vis-à-vis des spécificités des consommations de substances psychoactives chez les sujets âgés. Tout d'abord, nous synthétisons les données épidémiologiques des consommations de substances psychoactives (alcool, médicaments, substances illicites) chez les sujets âgés. Puis, nous abordons les différentes limites diagnostiques et les outils de dépistage disponibles. Enfin, nous évoquons les différents facteurs de vulnérabilité des sujets âgés vis-à-vis des addictions, qui restent importants à connaître et identifier. Ce travail met en exergue le manque de données quantitatives et qualitatives sur l'abus/dépendance aux substances psychoactives chez les sujets âgés. De plus, on manque également d'outils diagnostiques et de dépistage spécifiques. Des travaux seraient à développer dans ce sens, d'autant plus qu'avec le vieillissement de la génération « baby-boom », plusieurs auteurs annoncent une augmentation des consommations de substances psychoactives dans cette tranche d'âge.

Abstract: The elderly population has increased due to the extension of life and the baby boomer generation. The issue of dependence in this population tends to become a public health problem because of the consequences that this may have among seniors, such as the risk of falling that could be increased by dependence on benzodiazepines, which itself increases the risk of hospitalization and secondary institutionalization. In regard to the problem of substance abuse and dependence, this population differs from the general population on several counts. Firstly, we review epidemiologic data about substance use in this population. And we discuss about diagnosis and DSM-IV criteria in the elderly. We also review vulnerabilities for addiction in the elderly, and why it is important to identify them. The question of dependency in the elderly highlights a gaps in terms of diagnosis, assessment and screening that might be filled with a more qualitative approach to the issue.

Mots clés : personne âgée, abus, dépendance, alcool, médicaments, produit illicite, épidémiologie, diagnostic, dépistage, test, facteur de risque.

Keywords: elderly person, abuse, dependence, alcohol, medicines, illicit substance, epidemiology, diagnostic, detection, test, risk-factor.

Introduction

Nous assistons actuellement à un vieillissement progressif de la population, d'origine multifactorielle : allongement de l'espérance de vie, nombreuses avancées médicales et vieillissement de la génération « baby-boom » entre autres.

Or ce vieillissement se répercute également sur les populations de sujets consultant pour des problèmes d'abus ou de dépendance. Nous constatons en clinique de nouvelles formes d'addictions chez les sujets âgés de 65 ans plus en particulier. Nous nous sommes donc intéressés à la question de l'abus et de la dépendance aux substances psychoactives chez les sujets âgés. Nous avons mené une revue de la littérature (medline) avec les mots clés « elderly » ou « aged » et « substance related disorders » depuis 10 ans.

L'objectif de cet article est de faire une synthèse bibliographique sur les consommations de SPA chez les sujets âgés qui puisse guider les cliniciens dans leur pratique. Tout d'abord, nous synthétisons les données épidémiologiques disponibles. Nous abordons ensuite les limites des définitions de l'abus et de la dépendance dans cette tranche d'âge et nous évoquons enfin les différents facteurs de risque spécifiques chez les sujets âgés.

Épidémiologie et spécificités de la dépendance chez le sujet âgé

La prévalence globale de l'abus/dépendance de substance va en augmentant, en lien direct avec le vieillissement de la génération du « baby-boom », et elle concerne environ 17 % de la population âgée.

Les consommations d'alcool

Dans l'enquête PAQUID portant sur une population âgée de 65 ans et plus, vivant à domicile, on retrouve 40,7 à 42,8 % de sujets consommant ¼ de litre de vin par jour et 15,1 à 15,4 % de sujets consommant ½ litre ou plus de vin de manière quotidienne (Fourrier, 1997).

La **prévalence de la dépendance à l'alcool** chez le sujet âgé varie selon les auteurs et les études entre 2 à 10 % de la population générale (Sattar et al., 2003), pour atteindre 20 à 25 % en institution (Vigne, 2003). La variation des chiffres peut être induite par les difficultés diagnostiques que nous évoquons plus loin.

Les hommes ont cinq fois plus de risque que les femmes de développer une dépendance à l'alcool avec un accroissement de la morbidité et de la mortalité. Les recherches sur la prévalence des problèmes d'alcool chez la personne âgée suggèrent que ceux-ci sont sous-diagnostiqués (Liberto et al., 1992).

Deux groupes de population de sujets dépendants à l'alcool peuvent être identifiés chez les sujets âgés.

Le premier groupe est celui qui a développé une **dépendance précoce** (avant 60 ans), représentant environ deux tiers des patients. Ce groupe présente habituellement de longs antécédents liés à l'alcool, des co-morbidités psychiatriques plus élevées, notamment des troubles thy-miques et des troubles de la personnalité.

Pour ce qui est du deuxième groupe, la **dépendance se développe plus tard**, après l'âge de 60 ans, en réaction à des processus de perte et de changement en rapport avec le vieillissement. Comparé au précédent, le groupe des consommateurs à début tardif apparaît en meilleure santé psychique et physique et présente dans l'ensemble un meilleur pronostic (Rigler, 2000).

Plusieurs auteurs soulignent que les sujets âgés ayant des problèmes attribuables à des consommations d'alcool souffrent plus de troubles psychiatriques que la population générale (Liberto et al., 1992). La dépression est de loin le trouble le plus commun avec l'abus de substances, mais il n'est pas évident de déterminer la nature du rapport entre les deux (Krause, 1995 ; Segal et al., 1996).

Les consommations médicamenteuses

Les taux de **prévalence de l'usage prolongé des benzodiazépines** retrouvés dans la littérature varient selon les critères utilisés. Ainsi, les études rétrospectives des dossiers d'ordonnances rapportent des taux plus élevés que ceux fournis par les études utilisant les critères diagnostiques de dépendance (de 41,6 % Golden et al. 1999 à 11,4 % Holroyd et Duryee 1997). Nous avons montré dans une étude récente menée chez 176 patients (65 ans et plus) consommateurs chroniques de BZD et apparentés que 35,2 % des patients répondaient aux critères DSM-IV de dépendance aux BZD et apparentés (Guillou Landreat, 2010).

Il y a de toute façon globalement très peu d'information sur la prévalence de l'abus et de la dépendance des médicaments prescrits. Selon une étude réalisée aux États-Unis (National Center on Addiction and Substance Abuse, 1998), 11 % des femmes âgées de plus de 60 ans uti-

liseraient de manière inadaptée (mésusage) une prescription de psychotrope au moins une fois dans l'année passée.

D'autre part, il existe également fréquemment des problèmes d'automédication (médicaments en libre service) très difficiles à quantifier.

Par rapport à l'utilisation à long terme des BZD, plusieurs auteurs rapportent que l'**âge avancé** et le **sexe féminin** sont des facteurs de prédiction importants (Egan et al., 2000 ; Van Hutten et al., 1997). Dans une revue de la littérature (Simoni-Wastila et Yang, 2006), les auteurs ont identifié plusieurs facteurs de risque associés à l'abus de substance médicamenteuse chez la personne âgée :

- le sexe féminin ;
- l'isolement social et affectif ;
- une faible santé ;
- la consommation d'autres psychotropes ;
- une pathologie somatique chronique ;
- des antécédents psychiatriques ou un problème psychiatrique en cours (anxiété, trouble de l'humeur et notamment un syndrome dépressif, troubles somatomorphes) ;
- des antécédents d'abus de substance ou abus en cours (notamment l'alcool).

L'étude *Epidemiologic Catchment Area* a rapporté que presque 80 % des personnes avec un problème de consommation de médicament présentaient aussi une consommation d'alcool ou une comorbidité psychiatrique (Anthony, 1991).

Les consommations de substances illicites

En 1962, Winick a proposé une théorie selon laquelle la dépendance aux produits illicites diminuait avec l'âge par abandon de la substance (du fait des conséquences néfastes) ou par décès de la personne.

Il existe très peu de données dans la littérature. L'usage des **produits illicites** chez la personne âgée est relativement **rare**. Les données de l'étude *Epidemiologic Catchment Area* indiquent une prévalence sur la vie entière de 1,6 % pour les consommateurs de drogues illicites de plus de 65 ans (Paterson et Jeste, 1999).

Un rapport récent « National Survey on Drug Use and Health » (décembre 2009) a évalué les consommations de SPA illicites chez les sujets âgés.

Le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée. La prévalence des consommations de cannabis (dans l'année passée) est de 4,1 % chez les sujets de 55 à 59 ans, 2,4 % de 60 à 64 ans et de 0,4 % au-delà de 65 ans. Seuls 0,7 % des sujets de plus de 50 ans rapportaient un usage de SPA illicites autres que le cannabis : 0,5 % rapportaient un usage de cocaïne, 0,1 % d'héroïne et 0,1 % d'hallucinogènes (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2009).

La prévalence de consommation de SPA illicites est plus importante chez les sujets de la génération baby-boom que chez ceux nés avant 1946. Avec l'allongement de la durée de vie du fait des progrès médicaux, et du fait du vieillissement de la génération « baby-boom », la prévalence de l'usage ou dépendance aux substances illicites chez les personnes âgées risque d'augmenter dans les années à venir.

Cependant, les résultats de ces études épidémiologiques sont limités du fait de multiples problèmes de définitions et de critères diagnostiques, que nous évoquons ensuite.

Les difficultés diagnostiques

Mode de consommation

Les consommations de substances psychoactives (SPA) licites ou illicites sont définies selon le DSM-IV en trois modes : l'usage, l'abus et la dépendance.

L'usage est défini comme la consommation ponctuelle adéquate d'une substance, sans conséquences délétères perceptibles pour le sujet.

L'abus est quant à lui défini par une consommation plus régulière d'une substance avec une émergence de problèmes liés à la substance entraînant « un dysfonctionnement ou des conséquences cliniquement significatives ».

Enfin, la perte de contrôle du sujet de sa consommation de substance caractérise la dépendance. Elle est définie selon le DSM-IV comme un « ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux, et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à la substance ».

Cette classification diagnostique catégorielle est intéressante en pratique clinique chez les sujets adultes, mais elle ne reflète que partiellement la réalité clinique (APA, 1994).

L'évolution de l'usage à la dépendance ne se fait pas de manière linéaire et les passages d'un mode à un autre de consommation restent encore mal connus.

Cette méconnaissance s'applique d'autant plus chez les sujets âgés, pour qui il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques de l'abus ou de la dépendance.

Alcool et SPA illicites

L'usage ne peut concerner par définition que l'alcool. Pour toutes les autres SPA : tabac et substances illicites, il n'existe théoriquement par définition aucun usage sans risque. Pour l'alcool, l'usage est défini par la consommation maximum de 2 US d'alcool par jour chez la femme ou 3 US/jour chez l'homme, ou par semaine un maximum de 14 US chez la femme ou 21 US chez l'homme (APA, 1994). Mais ces définitions concernent les adultes et dès que des risques ou des conséquences des consommations apparaissent et que ces consommations sont poursuivies, on parle alors d'usage à risque ou d'abus. Or les sujets âgés présentent plus fréquemment des comorbidités telles que des problèmes hépatiques, cardiovasculaires, rénaux ou neurologiques qui rendent alors toute consommation d'alcool à risque.

Médicaments

Le « bon usage » d'un médicament consiste en des prises régulières selon les prescriptions médicales (posologie, nombre et mode de prise), sans recherche d'effets autres que ceux pour lesquels le médicament a été initialement prescrit.

On parle de détournement lorsque le médicament est utilisé en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (définie par le résumé caractéristique du produit) (Laure et Binsinger, 2003). L'abus de médicament concerne l'utilisation volontaire et en quantités excessives d'une substance pharmaceutique.

Le dopage constitue également une forme de mauvaise utilisation des médicaments. Le dopage concerne l'utilisation de médicaments à des fins de performance physique ou intellectuelle » (Laure et Binsinger, 2003).

Enfin, les médicaments sur ordonnance peuvent être utilisés en dehors et au-delà de leur prescription médicale par des utilisateurs désireux néanmoins de se conformer aux indications thérapeutiques. Il s'agit alors d'une forme d'automédication (Levy, 2008).

Haydon et al. (2005), qui limitent leur analyse aux médicaments psychotropes, suggèrent de regrouper sous le terme « abus médicamenteux » toute utilisation du médicament hors prescription pour des problèmes autres que ceux pour lesquels ils ont été prescrits ou selon une posologie augmentée en terme de dosage ou de fréquence de prises.

Enfin, la notion de dépendance à des médicaments prescrits est très débattue. De nombreux médicaments donnent des signes physiques de dépendance avec des signes de sevrage en cas d'arrêt brutal tels que les médicaments antihypertenseurs, ou même les médicaments antidépresseurs tels que les ISRS, mais sans donner de dépendance au sens addictologique du terme. La notion centrale de la dépendance, représentée par la perte de contrôle des consommations avec recherche d'effet psychoactif poursuivie malgré des dommages médicaux, sociaux, psychologiques, est extrêmement délicate à évaluer.

À l'heure actuelle, même si ces critères ne conviennent pas à tous dans l'évaluation des abus/dépendances aux médicaments, il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques et seuls les critères de dépendance du DSM-IV sont actuellement validés et reproductibles en tant que critères diagnostiques de la dépendance.

Limites des critères internationaux chez les sujets âgés

Les sept critères de la dépendance (la présence de trois critères permet de diagnostiquer la dépendance) ne sont pas tous bien applicables aux sujets âgés.

Tout d'abord, les critères physiques de dépendance associant « tolérance » et « signes de sevrage » ne sont pas toujours fiables dans cette tranche d'âge. Pour de nombreuses raisons pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (augmentation de la masse graisseuse, hypoprotidémie, etc.), la tolérance aux SPA est diminuée chez les sujets âgés. De plus, de nombreux auteurs rapportent que les signes de sevrage chez les sujets âgés sont souvent atypiques.

Les critères diagnostiques du DSM IV accordent aussi beaucoup de poids au retentissement professionnel ou social des consommations de SPA. Mais ce critère peut difficilement être évalué chez des personnes en inactivité professionnelle (retraite) et dont les contacts sociaux se sont limités du fait de l'âge. Les conséquences sur l'entourage sont différentes, leur place dans la société est moins centrale qu'à l'âge adulte où les sujets sont enfants ou parents et mènent une vie active.

Par ailleurs, hormis la confrontation aux limites du guide diagnostique DSM-IV, le médecin se heurte à d'autres difficultés pour faire le diagnostic de troubles liés à l'utilisation d'alcool chez le sujet âgé. Les manifestations cliniques atypiques peuvent se confondre avec des pathologies somatiques avérées, et l'interprétation des marqueurs biologiques est plus difficile du fait de polymédications et de comorbidités. Enfin, chez les sujets âgés, nous sommes confrontés au déni des conduites, ainsi que quelques difficultés liées à des enjeux représentationnels (cf. plus loin).

Cependant, en dépit de la mésadéquation entre les critères internationaux d'abus et de dépendance et la clinique des addictions chez le sujet âgé, il existe des outils de dépistage qui peuvent guider les cliniciens dans leur évaluation.

Outils de dépistage

Il existe quelques outils de dépistage aidant à l'évaluation des consommations de SPA chez les sujets âgés.

Dépistage des consommations problématiques d'alcool chez les sujets âgés

Les outils de dépistage les plus couramment utilisés, chez la personne âgée, sont le CAGE et la MAST-G ou l'AUDIT

- Le **CAGE** (Cut Down, Annoyed, Guilty, Eye-opened) a été développé par Ewing en 1984, c'est un autoquestionnaire facile à utiliser car il comporte quatre questions simples. Deux réponses positives dénotent un problème de consommation. Mais chez le sujet âgé, certains auteurs recommandent de conclure à un problème de consommation dès qu'un item est positif.
- **MAST-G** (Test de dépistage d'alcool-dépendance du Michigan, version gériatrique) 24 items (Blow, 1992)
- **AUDIT** Alcohol Use Disorders Identification Test 10 items

Le MAST-G et l'AUDIT sont validés et sont des prédicteurs relativement fiables des problèmes liés à la consommation de l'alcool. Cependant, ils sont plus longs que le CAGE et prennent plus de temps à administrer. Voilà pourquoi le CAGE est considéré le meilleur outil de dépistage pour les personnes âgées (Fingerhood, 2000).

Lorsque les instruments à autodéclaration (CAGE, MAST-G et AUDIT) sont utilisés, il faut tenir compte de la disposition du patient à

se montrer ouvert et honnête au sujet de son comportement. La honte, la culpabilité, le déni et la croyance selon laquelle elles sont capables de régler leurs propres problèmes peuvent empêcher les personnes âgées de parler en toute franchise (Blow et Barry, 2000 ; Dufour et Fuller, 1995).

Il ne faut donc pas oublier l'importance de l'**évaluation clinique** qui reste indispensable. Il existe des signes cliniques aspécifiques pouvant orienter vers une intoxication éthylique chronique tels que : l'isolement, les troubles thymiques, l'anxiété, les troubles mnésiques et les troubles du comportement (Rigaud et al., 2005). Des signes plus spécifiques doivent nous interpeller comme : l'incurie, la dénutrition, l'amaigrissement, les antécédents de chutes, l'érythrose faciale, et les troubles neurologiques tels qu'un syndrome cérébelleux ou une polynévrite des membres inférieurs.

Il n'y a **pas d'outils de dépistage validés** pour les problèmes attribuables à la consommation d'**autres drogues** que l'alcool, de même que pour la dépendance à celles-ci.

Outils de dépistage de l'abus médicamenteux

En ce qui concerne la dépendance médicamenteuse, l'interrogatoire est une étape essentielle. Il faut évaluer les modes de consommation du traitement par le patient. Tout d'abord, on peut évaluer le type d'usage qu'il fait de son traitement (« le prenez-vous tel que prescrit ? », « vous arrive-t-il de prendre plus de traitement ou plus fréquemment que ce que je vous ai prescrit ? »). D'autre part, il peut également être intéressant d'évaluer avec le patient s'il recherche un effet psychoactif particulier et s'il recherche éventuellement un effet autre que celui pour lequel le traitement est prescrit.

Il est également important d'évaluer la question de l'automédication, fréquente chez les sujets âgés. Ainsi, dans une étude récente, nous avons montré que 22 % de sujets de 65 ans et plus interrogés lors d'une délivrance de traitement par benzodiazépines en pharmacie reconnaissaient une automédication régulière (Guillou Landreat, 2010).

Enfin, il peut être judicieux de questionner les patients sur leur utilisation de « médecine alternative », telles que la consommation de plantes, voir de cannabis à visée thérapeutique, d'autant plus qu'actuellement, l'accès à tous types de plantes est facilité par le biais d'Internet.

Parallèlement, il est également très éclairant d'évaluer le type de relation que le patient a établi avec son traitement. Les sujets âgés ont

facilement une inquiétude excessive face à de multiples pathologies émergentes ou s'aggravant et la préoccupation vis-à-vis de l'efficacité de traitement peut devenir très envahissante. Cette préoccupation peut conduire parfois à des prises excessives ou à des préoccupations importantes vis-à-vis des renouvellements d'ordonnance, sans qu'il s'agisse alors forcément de dépendance.

D'autre part, plusieurs auteurs s'intéressent à l'attachement des patients à leur traitement. Ainsi, l'ECAB est une échelle d'attachement aux benzodiazépines (Pelissolo et al., 1996), il s'agit d'un outil de dépistage, mais qui peut guider dans le cas d'une consommation régulière de benzodiazépines. Un degré d'attachement fort peut correspondre à une dépendance et donc présager de difficultés à la diminution et à l'arrêt (Pelissolo et al., 1996 ; HAS, 2007). Parfois du fait d'un attachement fort à leur traitement ou de difficultés à réévaluer les prescriptions, les traitements chez les sujets âgés peuvent être renouvelés alors que les raisons pour lesquelles ils ont été prescrits ont disparu. Ainsi, prenons l'exemple de patients hospitalisés pour des problèmes somatiques aigus, tels qu'un infarctus du myocarde par exemple. Ce phénomène est très angoissant, donc des BZD sont fréquemment prescrites en aigu. Mais les patients sortent de l'hôpital et les traitements sont renouvelés alors que la phase aiguë est passée. De la même manière, les traitements par BZD prescrits lors des sevrages alcool sont fréquemment renouvelés, même si les patients sont sevrés.

Nous devons également être attentifs à une hypersomnie (surtout diurne), une négligence corporelle ou une incurie, ainsi qu'à un isolement social et familial. Tous ces signes doivent nous faire penser à une éventuelle addiction à une substance et nous rendre vigilant.

Enfin, si les aînés peuvent, certes, abuser des substances, les soignants sont amenés à prescrire les substances et à réévaluer leurs prescriptions. Les prestataires de soins disposent de connaissances insuffisantes par rapport au sujet. Frémont en 1999 a mis en évidence le manque de formation en gériatrie des professionnels de santé. Selon cette étude, les médecins fonderaient les motifs de prescription autant sur les conditions de vie rapportées par le patient que sur sa pathologie. Des études ont montré qu'entre 42 % et 75 % des patients âgés ayant reçu une prescription de psychotropes ne présentaient pas de morbidités psychiatriques ou d'indication médicale fondée (Tamblyn, 1996 ; Aparasu et al., 1998).

Quels sont les facteurs de risque d'abus de substance chez les sujets âgés

Vulnérabilité psychologique

Le vieillissement entraîne de nombreux changements et implique la mise en place de processus de réadaptation. Chaque personne réagira différemment face aux défis du vieillissement en fonction de ses atouts biologiques, affectifs, psychologiques et sociaux.

Le processus de séparation-individuation, largement poursuivi à l'adolescence avec l'acquisition d'une identité stable et d'un rôle social, n'est jamais achevé. Il s'agit d'un processus dynamique, qui se réactive notamment chez le sujet âgé. En effet, le vieillissement amène des pertes progressives d'énergie, de capacités, de rôles et de relations qui accroissent le besoin de dépendance, c'est-à-dire le besoin d'avoir recours à des ressources extérieures pour satisfaire ses besoins (De Brucq, 2008).

Le vieillissement entraîne une involution des potentialités psychiques comme il entraîne un affaiblissement des résistances physiques. Perdant progressivement ses capacités d'adaptation aux changements, un sujet âgé devient en même temps plus vulnérable, plus dépendant de son entourage et des contraintes matérielles, moins apte à utiliser ses ressources psychiques afin de résoudre des conflits et gérer ses angoisses.

De plus, les sujets vivent avec le vieillissement un désengagement progressif de la vie sociale : la société cesse de les solliciter et ils deviennent spectateurs plutôt qu'acteurs. Parmi ces changements, notons les **pertes** comme le décès de conjoints, membres de la famille ou amis, la retraite professionnelle, les problèmes de santé physique ou mentale (et la menace de perte d'autonomie), les changements dans la structure familiale (ou l'homéostasie familiale perturbée).

Ces changements peuvent altérer l'image de soi et l'image que les autres renvoient. Cette image est directement liée à la relation que les sujets âgés entretiennent avec autrui et au rôle endossé par chacun (rôle de parent, d'ami, etc.)

Or toute personne cherche à maintenir son rôle et la perte de celui-ci inhérente au vieillissement entraîne nécessairement un état de frustration, voire de dépression. Ainsi, les sujets âgés cherchent à garder des activités sociales pour s'adapter à la perte de ce rôle. Les addictions peuvent alors venir combler un vide social ou permettre un court-circuitage d'une pensée trop douloureuse. D'autant plus que les sujets âgés ont

affaire à de plus en plus de pertes avec le vieillissement, surtout sous la forme de décès. Les stress sont nombreux (au plan de la santé, financier, etc.) et leur réseau social et amical s'amenuise (De Brucq, 2008).

Les addictions sont considérées comme une mésadaptation chez l'individu qui tente de satisfaire ses besoins fondamentaux. La consommation de SPA offre alors la possibilité d'une décharge des tensions qui s'effectue grâce à la disponibilité d'un objet contrôlable.

Vulnérabilité physiologique liée à l'âge

Le vieillissement s'accompagne de divers changements et transitions. Notamment d'un point de vue physique, le sujet âgé n'est plus l'égal du sujet plus jeune face aux effets de l'alcool et des benzodiazépines.

Tout d'abord, il existe avec l'âge des modifications pharmacocinétiques. La fonction rénale diminue, avec en particulier une baisse du débit de filtration glomérulaire. Il existe aussi une diminution de volume du foie, du nombre d'hépatocytes et une baisse du débit sanguin hépatique.

On observe également une perte ostéomusculaire et un gain adipeux. La diminution du volume musculaire et de l'eau corporelle et l'augmentation du volume adipeux modifient les volumes de distribution. Le volume de distribution des substances hydrosolubles diminue alors que celui des substances liposolubles augmente. Les SPA lipophiles tendent donc à être stockées puis relarguées.

De plus, les patients âgés tendent à être dénutris, ce qui entraîne une hypoprotidémie et une hémococoncentration. Il existe alors un risque potentiel de surdosage des SPA fortement fixés aux protéines plasmatiques.

Enfin, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique se modifie et peut entraîner une plus grande sensibilité aux SPA agissant au niveau du système nerveux central (notamment sensibilité à l'effet sédatif).

Par ailleurs, il existe également des modifications pharmacodynamiques avec le vieillissement. Il existe en particulier des modifications des récepteurs centraux. Ainsi, concernant les benzodiazépines, certains auteurs avancent l'hypothèse d'une augmentation de l'affinité des récepteurs centraux à la présence des benzodiazépines.

Contexte de consommation et croyance

Il nous semble important d'évoquer, le contexte psychosocial de l'utilisation à long terme des BZD chez les aînés. Celui-ci peut être défini

comme l'environnement où interagissent les facteurs sociaux, culturels et interpersonnels susceptibles de pouvoir influencer la consommation de médicaments (Rouleau, 2003).

J. Collin (2001) évoque le concept de « socialisation de la consommation de psychotropes ». Dans son article, elle émet l'hypothèse que les valeurs et les normes émanant de l'institution médicale, des structures communautaires et de l'environnement social des personnes âgées, sont susceptibles d'être intériorisées par elles et de légitimer, voire d'encourager, leur consommation de psychotropes.

À travers une recherche portant sur la place du médicament dans les stratégies de gestion de la santé et de la maladie chez les personnes âgées, Collin a essayé d'identifier ces normes et valeurs et de dégager les liens entre eux.

Avec l'analyse des entretiens conduits auprès des consommateurs âgés, il s'avère que les participants partagent tous le sentiment d'être particulièrement nerveux, émotifs, sensibles et vulnérables aux stress de la vie quotidienne. Le recours aux médicaments psychotropes est alors perçu comme un moyen de **gestion du stress**. Cette notion de fragilité psychique est étayée par la présence d'une défaillance corporelle associée, que représentent fréquemment, par exemple, les problèmes d'hypertension artérielle. Les personnes âgées perçoivent un lien direct entre leur nervosité et les **problèmes physiques** qu'elles éprouvent. « Contrôler ses nerfs » devient un objectif principal, qui signifie que, si elles échouent à cette tâche, elles mettent en péril leur santé physique, ce qui est générateur d'angoisse. Éviter le stress quotidien devient un des motifs importants pour soutenir une consommation de psychotropes à long terme.

Cette double fragilité, psychique et physique, est, dans nos représentations de la vieillesse, dans nos sociétés occidentales, une fragilité logique et attendue. L'association étroite entre vieillesse et maladie laisse peu de place à la notion d'amélioration (Corin, 1985). Les personnes âgées se perçoivent et sont perçues dans un processus de détérioration inéluctable. Une telle perception ne peut que conforter les attitudes de démission tant sociales que thérapeutiques concernant les personnes âgées et est partagée à la fois par les soignants et les soignés. Les projets à long terme ou les actions engageant un travail sur soi, un changement d'attitudes ou de comportement sont vus comme illusoire. Ceci vient renforcer et légitimer le recours aux psychotropes chez la personne âgée.

Le dernier point qui vient également inscrire ces normes dans le quotidien est la valorisation et l'intériorisation d'attitudes concernant les

médicaments psychotropes eux-mêmes. Tout se passe comme si le fait de prendre des psychotropes était un fait ordinaire, totalement banalisé. On peut voir là un effet paradoxal : limiter et banaliser l'usage des médicaments semble avoir, aux yeux des consommateurs, l'effet irréal d'enlever le potentiel de risque du médicament et d'ajouter une légitimité à travers leur double faille (psychologique et physiologique) identifiée chez eux. La banalisation du geste, fortement soutenue par la minimisation des risques, et l'habitude face à la prise de psychotropes, contribuent à inscrire dans le quotidien des personnes âgées le recours à la médication.

L'hypothèse que les représentations de la vieillesse et des psychotropes puissent conduire à des comportements normés concernant la prescription et la consommation de psychotropes chez la personne âgée nous semble essentielle.

Conclusion

La question de l'addiction chez le sujet âgé est vaste et nous avons souhaité dans cet article en souligner les particularités.

En étudiant les définitions de l'abus et de la dépendance à une substance, nous avons fait le constat d'une inadéquation entre les critères utilisés par le DSM-IV et les spécificités de l'addiction chez le sujet âgé. De plus, il n'y a pas de réel consensus dans les définitions parmi les auteurs, d'où les difficultés diagnostiques et de repérage qui en découlent.

Les approches catégorielles et quantitatives ont des limites quand il s'agit de populations plus spécifiques telles que celle des sujets âgés.

Il est donc important de considérer les personnes âgées comme une population distincte de la population générale en regard du problème d'abus et de dépendance aux substances. Des éléments non ou difficilement quantifiables tels que le contexte psychosocial de consommation ou les représentations des substances psychoactives sont essentiels dans les phénomènes d'abus/dépendance chez les sujets âgés. Or des représentations telles que celle du médicament par les seniors ou de la vieillesse par notre société ne sont pas quantifiables et mesurables par des critères ou des outils d'évaluation. Ceci nous permet donc de conclure sur l'intérêt du développement d'une approche plus qualitative pour mieux cerner la complexité du phénomène.

Bibliographie

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder*, 4^e édition. Washington, DC : APA.
- Anthony, J.C. et Helzer, J.E. (1991). "Syndromes of drug abuse and dependence". *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. New York, NY: The Free Press, pp. 116-154.
- Aparasu, R.R., Mort, J.R. et Sitzman, S. (1998). "Diagnostic and statistical manual of mental disorders". 4^e ed. Washington DC: author.
- Atkinson, R.M. (1990). "Aging and alcohol use disorders: Diagnostic issues in the elderly". *International Psychogeriatrics*. Vol. 2, pp. 55-72.
- Atkinson, R.M. et Ganzini, L. (1994). « Substance abuse ». Dans E.C. Coffey et J.L. Cummings (Eds.), *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Washington, DC, American Psychiatric Press.
- Blow, F. et Barry, K. (2000). Older patients with at-risk and problem drinking patterns: New developments in brief interventions. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. Vol. 13 (n°3), pp. 115-123.
- Blow, F., Broker, K., Schulenberg, J. et al. (1992). "The Michigan alcoholism screening test-geriatric version (MAST-G) : a new elderly specific screening instrument". *Alcohol Clin. Exp. Res.* Vol. 16, p. 372.
- Blow, F.C., Walton, M.A., Barry, K.L., Coyne, J.C., Mudd, S.A. et Copeland, L.A. (2000). "The relationship between alcohol problems and health functioning of older adults in primary care settings". *Journal of the American Geriatrics Society*. Vol. 48 (n°7), pp. 769-774.
- Collin, J. (2001). « Médicaments psychotropes et personnes âgées : une socialisation de la consommation ». *Revue québécoise de psychologie*. Vol. 22 (n° 2), pp. 75-98.
- Corin, E. (1985). « Définisseurs culturels et repères individuels : le rapport au corps chez les personnes âgées ». *International Journal of psychology*. Vol. 20, pp. 471-500.
- De Brucq H. et Vital I. (2008). « Addictions et vieillissement », *Psychologie & Neuropsychiatrie du vieillissement*. Vol. 6, n° 3, pp. 177-182.
- Dufour, M. et Fuller, R.K. (1995). "Alcohol in the elderly". *Annual Review of Medicine*. Vol. 46, pp. 123-132.
- Egan, M., Morides, Y., Wolfson, C. et Monette, J. (2000). "Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec : prevalence, incidence and risk factors". *Journal of the American geriatrics society*. Vol. 48, pp. 811-816.
- Ewing J.A. (1905-1907). "Detecting alcoholism, The CAGE Questionnaire". *JAMA*. 1984 ; 252 (14).
- Fingerhood, M. (2000). "Substance abuse in older people". *Journal of the American Geriatrics Society*. Vol. 48 (n° 8), pp. 985-995.
- Fourrier, A., Letenneur, L., Dartigues, J.F. et Bégaud, B. (1997). *Consommation de médicaments psychotropes chez le sujet âgé à partir de la cohorte PAQUID : déterminant sociodémographique, état de santé et qualité de vie*. Paris : Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville.
- Frémont, P. (1999). « L'utilisation des psychotropes chez le sujet âgé : trop ou trop peu ». *La presse médicale*. Vol. 28 (n° 32), pp. 1794-1799.

- Golden, A.G., Preston, R.A., Barnett, S.C., Llorente, M., Hamdam, K. et Silverman, M.A. (1999). "Inappropriate medication prescribing in homebound older adults". *Journal of American Geriatrics Society*. Vol. 47, pp. 948-953.
- Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Hardouin J.B., Grall Bronnec M., Marais M., Venisse J.L. et Jolliet P. (2010). "Can We Say that Seniors Are Addicted to Benzodiazepines?" *Substance use and misuse*, posted on line 13 May.
- Haute Autorité de Santé (2007). *Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé*, octobre.
- Haydon et al. (2005). "Prescription drug abuse in Canada and the diversion of prescription drugs into the illicit drug market" *Canadian journal of Public Health*. 96 (6) 459-461.
- Holroyd, S. et Duryee, J.J. (1997). "Substance use disorders in a geriatric psychiatry outpatient clinic: prevalence and epidemiologic characteristics". *The journal of nervous and mental disease*. Vol. 185, pp. 627-632.
- Krause, N. (1995). "Stress, alcohol use, and depressive symptoms in later life". *The Gerontologist*. Vol. 35 (n° 3), pp. 296-307.
- Laure P. et Binsinger C. (2003). *Les médicaments détournés*. Paris, Masson, pp. 23-46.
- Levy J.J., Pierret J. et Thoër C. (2008). « Détournement. Abus. Dopage: d'autres usages des médicaments ». *Drogues. Santé et Société*. Vol. 7, n° 1, juin.
- Liberto, J.G., Oslin, D.W. et Ruskin, P.E. (1992). "Alcoholism in older persons: A review of the literature". *Hospital and Community Psychiatry*. Vol. 43 (n° 10), pp. 975-984.
- National center on addiction and substance abuse (1998). *Under the rug: substance abuse and the mature woman*. New York, NY: Columbia University.
- Patterson, T.L. et Jeste, D.V. (1999). "The potential impact of the baby boom generation on substance abuse among elderly persons". *Psychiatric Services*. Vol. 50 (n° 9), pp. 1184-1188.
- Pelissolo A. et Naja W.J. (2005). « Évaluation de la dépendance aux BZd à l'aide d'une échelle cognitive », *Synapse*, 131, pp. 37-40.
- Rigaud, A.-S., Bayle, C., Latour, H., Lenoir, H., Seux, M.H., Hanon, R., Péquignot, R., Bert, P., Bouchacourt, P., Moulin, F., Cantegreil, I., Wenisch, E., Batouche, F. et Rotrou, J. (2005). « Les troubles psychiques des personnes âgées ». *Encyclopédie médicochirurgicale-Psychiatrie*. Vol. 2, 4, pp. 259-281.
- Rigler, S.K. (2000). "Alcoholism in the elderly". *American Family Physician*. Vol. 61 (n° 6), pp. 1710-1716.
- Rouleau, A., Proulx, C., O'Connor, K., Bélanger, C. et Dupuis, G. (2003). « Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées : état des connaissances ». *Santé mentale au Québec*. Vol. 28 (n° 2), pp. 149-164.
- Sattar, S.P., Petty, F. et Burke, W.J. (2003). "Diagnosis and treatment of alcohol dependence in older alcoholics". *Clin. Geriatr. Med*. Vol. 19, pp. 743-761.
- Santé Canada (2002). *Traitement et réadaptation des personnes âgées ayant des problèmes attribuables à la consommation d'alcool et d'autres drogues*. Meilleures pratiques. 160 p.
- Segal, D.L., Van Hasselt, V.B., Hersen, M. et King, C. (1996). "Treatment of substance abuse in older adults". Dans J.R. Cautela et W. Ishaq (Eds.) *Contemporary Issues in Behavior Therapy: Improving the Human Condition* (pp. 69-85). New York, NY, Plenum Press.

- Simoni-Wastila, L. et Yang, H.K. (2006). "Psychoactive Drug abuse older adults". *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. Vol. 4 (n° 4), pp. 380-394.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies (2009). *The NSDUH Report : Illicit Drug use among older Adults*, Rockville, MD, 29 décembre.
- Tamblyn, R.M., McLoead, P.J. et Abrahamowicz, M. (1994). "Questionable prescribing for elderly patients in Quebec". *Canadian medical association journal*. Vol. 150, pp. 1801-1809.
- Tamblyn, R.M. et Perreault, R. (1998). « Encourager, chez les personnes âgées, la consommation rationnelle de médicaments prescrits ». Dans *Canada : Forum national sur la santé. La santé au Canada : Un héritage à faire fructifier* ; documents commandés par le Forum national sur la santé. Vol. 2, Les adultes et les personnes âgées : les déterminants de la santé. Ottawa : Forum national sur la santé ; Sainte-Foy, Québec, Éditions MultiMondes, pp. 213-285.
- Van Hulten, R., Teeuw, K.G., Bakker, A. et Luefkens, H.G.M. (1997). "Prolonged benzodiazepine use predicted in the first 90 days after start of therapy". *Pharmacoepidemiology of drug safety*. Vol. 6, S99-S100.
- Vigne, C. (2003). « Alcoolisme et addictions en gériatrie ». *La Revue de gériatrie*. Vol. 28 (n° 9), pp. 741-743.

PUBLICATION N°5

Les Adolescents face aux addictions

Guillou Landreat M., Grall Bronnec M., Venisse JL.

Alcoologie et Addictologie, 2010, vol. 32, n°3, pp. 221-226

MISE AU POINT

Dr Morgane Guillou-Landréat*, Dr Marie Grall-Bronnec**, Pr Jean-Luc Vénisse**

* Service d'addictologie, Centre hospitalier des Pays de Morlaix, 15, rue Kersaint Gilly, F-29600 Morlaix
Courriel : mguillou@ch-morlaix.fr

** Service d'addictologie, Hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, 85, rue Saint-Jacques, Nantes, France
Reçu décembre 2009, accepté mai 2010

Les adolescents face aux addictions

Résumé

L'adolescence est la période d'initiation des consommations de substances psychoactives (SPA). Il s'agit également de la période où peuvent émerger des consommations de SPA problématiques. Nous avons mené une étude de la littérature via Medline, avec les mots-clés "adolescent" et "substance related disorders". Nous développons dans cet article les facteurs de risque spécifiques de l'adolescence favorisant, d'une part, l'initiation des consommations de SPA et, d'autre part, la répétition de ces consommations. Par ailleurs, nous abordons les outils de dépistage disponibles pour les professionnels intervenant auprès d'adolescents. La connaissance des facteurs spécifiques permet une meilleure appréhension individuelle et collective des addictions à l'adolescence.

Mots-clés

Adolescence – Addiction – Substance psychoactive – Facteur de risque.

Summary

Adolescents and addictions

Adolescence is a period of initiation of psychoactive substance use. It is also a period during which problems related to psychoactive substance use can emerge. The authors conducted a review of the literature via Medline, using "adolescent" and "substance related disorders" as key words. This article describes the specific risk factors of adolescence predisposing to initiation of psychoactive substance use and repetition of this use. The screening tools available to healthcare professionals working with adolescents are also described. A better knowledge of these specific factors allows a better individual and collective understanding of addictions in adolescents.

Key words

Adolescence – Addiction – Psychoactive substance – Risk factor.

Les consommations de substances psychoactives (SPA) licites ou illicites sont classées selon le DSM-IV en trois modes : l'usage, l'abus et la dépendance. L'usage est défini comme la consommation ponctuelle adéquate d'une substance, sans conséquence délétère perceptible pour le sujet. L'abus est quant à lui défini par une consommation plus régulière d'une substance, avec une émergence de problèmes liés à la substance entraînant "un dysfonctionnement ou des conséquences cliniquement significatives" (1). Enfin, la perte de contrôle par le sujet de sa consommation de substance caractérise la dépendance. Elle est définie selon le DSM-IV comme un "ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux, et physiologiques, indiquant que le sujet

continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à la substance" (1). Cette classification diagnostique catégorielle est intéressante en pratique clinique chez les sujets adultes, mais elle ne reflète que partiellement la réalité clinique. L'évolution de l'usage à la dépendance ne se fait pas de manière linéaire, et les passages d'un mode de consommation à un autre restent encore mal connus. Cette méconnaissance s'applique d'autant plus chez les adolescents, pour qui il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques de l'abus ou de la dépendance.

Les adolescents sont par définition entre deux âges, et les modes de consommation des SPA diffèrent de ceux de

l'adulte. Leur évolution est aussi incertaine. Il peut s'agir de consommations de SPA dans le cadre d'une "crise d'adolescence" à visée expérimentatrice, mais aussi de consommations s'inscrivant dans des troubles psychiatriques émergents avec une recherche de fonction autothérapeutique. Enfin, l'installation ou non d'une dépendance à l'âge adulte est difficile à prévoir. Seule l'évaluation des différents facteurs de risque permet une estimation du risque que présente un adolescent de développer une dépendance avérée ultérieurement.

Nous avons mené une revue de la littérature via Medline sur les dix dernières années, avec les mots-clés "adolescent" et "substance related disorders". Dans cet article, nous présentons les facteurs de risque de développer des addictions chez les adolescents. Puis nous évoquerons les propositions actuelles de classification des modes de consommation de SPA chez les adolescents. Enfin, nous concluons sur les outils de dépistage des consommations de SPA dans cette tranche d'âge.

Facteurs de risque

Les conduites addictives résultent classiquement d'une interaction multifactorielle, comme indiqué sur la figure 1. Le poids de chaque facteur varie interindividuellement, mais également chez un même individu en fonction de l'âge. Chaque facteur de vulnérabilité peut avoir plus ou moins d'influence selon sa nature ou selon la période de vie.

Chez les adolescents, il est intéressant de distinguer deux temps dans les consommations de SPA. On peut différencier la période d'initiation de la consommation, puis la répétition et la perpétuation d'un comportement de consommation de SPA. Initialement, le poids des facteurs environnementaux semble prépondérant, c'est-à-dire au moment des premières expositions et de l'initiation aux

consommations de SPA. Puis ultérieurement, le poids de ces facteurs environnementaux s'amenuise et les facteurs individuels, avec en particulier les facteurs génétiques, prennent de l'importance, au moment de la répétition du comportement (3). Nous allons ainsi distinguer les différents facteurs de risque chez les adolescents en fonction de leur poids au moment de l'initiation, puis de la répétition des comportements de consommation.

Facteurs favorisant l'initiation aux consommations de SPA

Influence des pairs à l'adolescence

Ce facteur est essentiel. L'adolescent s'éloigne de la cellule familiale dans le cadre du processus de séparation et d'individuation inhérent à l'âge. Le réseau extérieur social et amical prend alors énormément d'importance et peut beaucoup influencer sur les comportements des adolescents. Les pairs et l'entourage jouent un rôle prépondérant dans l'initiation aux consommations de SPA (2, 4). Cette expérimentation peut parfois s'assimiler à un rituel initiatique, qui va permettre à l'adolescent de s'identifier à ses pairs et à un groupe, et signifier le passage à une étape développementale essentielle. Ainsi, certains auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs de l'usage d'alcool chez des adolescents. Ils ont montré que la consommation de cette substance par le meilleur ami en premier lieu, puis par le groupe de pairs est prédictive de l'usage d'alcool chez un adolescent (5).

Disponibilité

Les adolescents consomment essentiellement ce qui est largement disponible. La première substance consommée est l'alcool, et celle la plus fréquemment consommée est le tabac (6). Ces deux SPA ont en commun d'être légales et très accessibles dans notre société, malgré des mesures

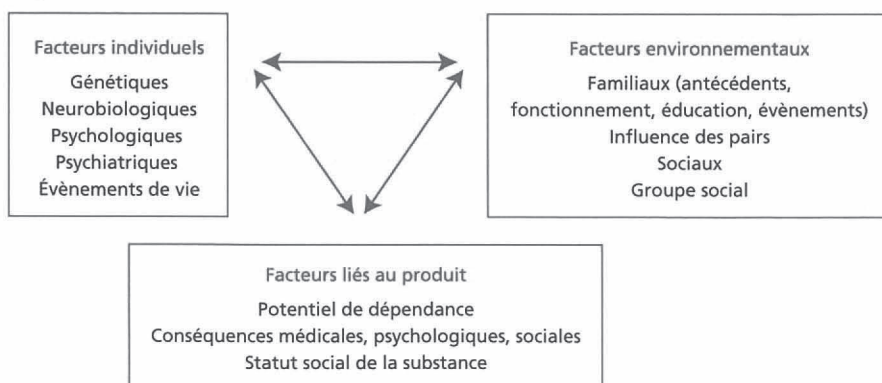


Figure 1. – Interactions entre individu, gène et environnement, d'après Karila et al. (2).

récentes visant à en réduire l'accès aux mineurs. Elles le sont souvent au sein même des cellules familiales ; d'ailleurs, les premières consommations d'alcool sont souvent décrites dans la famille. De la même manière, les études concernant les consommations de psychotropes chez les adolescents s'accordent sur le fait que les produits mésusés par cette population proviennent dans plus d'un tiers des cas de la cellule intrafamiliale (7).

Recherche de nouveauté "physiologique"

L'adolescence se caractérise par nature par des comportements de recherche de nouveauté et de prise de risque. Ces comportements sont nécessaires au développement de l'indépendance et de l'autonomie de l'adolescent vis-à-vis de ses parents et, ultérieurement, à la survie de l'individu (8). Mais ils rendent les adolescents plus vulnérables. Ils ont plus de comportements à risque que les adultes, incluant la conduite dangereuse, les conduites à risque sexuelles et les consommations de SPA (9, 10). Ils possèdent des traits de recherche de nouveauté et de sensations élevés, associés à une moindre éviction du danger par rapport aux adultes (2). Ces traits de tempérament sont bien connus pour être des facteurs de susceptibilité de la recherche de récompense et des consommations de SPA (11). Ils sont sous-tendus par des processus neurologiques fonctionnels et neurobiologiques, en particulier monoaminergiques (10), que nous développons ci-dessous.

Modifications fonctionnelles neurologiques et neurobiologiques

Durant la période développementale de l'adolescence, il existe une maturation des voies de régulation émotionnelle et des fonctions cognitives associées à des modifications des voies corticolimbiques et du cortex préfrontal. Il existe une plasticité synaptique et des modifications des connexions neuronales dans différentes régions cérébrales : cortex préfrontal, temporal, pariétal et structures sous-corticales. Des modifications du système de récompense sont aussi décrites, avec une sensibilisation des voies dopaminergiques et des modifications des transmissions glutamatergique et dopaminergique (13). Ces zones interviennent dans les mécanismes de récompense, de prise de décision et dans la dépendance (10, 13). Les modifications des voies dopaminergiques ont été constatées par des études animales et des études cliniques. Plusieurs expérimentations animales ont retrouvé de faibles taux de base de dopamine dans les voies nigrostriées chez les adolescents (12). Certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existerait le même profil dopaminergique dans le système mésolimbique, intervenant dans la motivation.

Cette hypodopaminergie basale pourrait expliquer en partie les traits d'apathie et de déficit émotionnel fréquemment retrouvés en clinique chez les adolescents, et donc indirectement leur besoin de stimulation à la recherche de sensations plus fortes. De plus, il existe également des modifications des récepteurs dopaminergiques, en particulier les récepteurs dopaminergiques de type D1. Leur expression évolue aussi en fonction de l'âge chez l'animal jusqu'à l'âge adulte (10-13).

Toutes ces modifications fragilisent les adolescents vis-à-vis des effets des SPA. Ainsi, après l'initiation facilitée par la recherche naturelle d'expérimentation et de nouveauté de l'adolescent, la disponibilité des produits et l'entourage social, va se poser la question de la répétition ou non des consommations. Les études épidémiologiques montrent que le nombre d'expérimentateurs est élevé, alors que les consommateurs réguliers sont beaucoup moins nombreux (14). Nous allons aborder ci-dessous les facteurs pouvant faciliter la poursuite de ce comportement.

Facteurs favorisant la poursuite des consommations de SPA

Influence du sexe

Toutes les études soulignent une plus forte prévalence des consommations de SPA chez les garçons dès le début de l'adolescence (15, 16). Les garçons consomment également un nombre plus important de SPA différentes (4, 6). Le sexe modifie donc les modalités de consommation de SPA.

Comorbidités psychiatriques

L'adolescence est une phase de transformation pubertaire physique et psychique. La personnalité des sujets est en construction et ne se structure qu'en fin d'adolescence. Cette période est dynamique, avec des zones de turbulence pouvant révéler des fragilités. De nombreux troubles psychiatriques émergent à cette période (incluant la schizophrénie, les troubles bipolaires et le trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel se révélant tardivement entre autres). Les symptomatologies cliniques de ces troubles sont souvent tronquées et modifiées par les consommations de SPA. Or ces comorbidités participent fortement à la vulnérabilité individuelle. Il est donc important au moment du diagnostic d'évaluer les troubles présentés à cet âge de la vie, mais également de les considérer potentiellement transitoires et de suivre leur évolution. La mise en place de traitements médicamenteux afin de traiter les comorbidités émergentes est alors essentielle

pour l'évolution des conduites addictives et des troubles psychiatriques.

Facteurs traumatiques et événements de vie

Les adolescents qui présentent des facteurs de vulnérabilité de type traumatisme ou problème de santé sont à risque de développer un usage problématique de SPA. Suris et al. ont démontré dans une étude comparative que les adolescents ayant des pathologies chroniques versus des adolescents "sains" avaient plus de comportements addictifs : plus de consommation quotidienne de tabac, d'abus d'alcool, d'usage régulier de cannabis ou de SPA illicites (17). Les traumatismes précoces infantiles sont également des facteurs fragilisants, en particulier quand existent des troubles narcissiques (difficulté d'affirmation de soi, dévalorisation).

Facteurs propres aux consommations de SPA

Plusieurs études cliniques et expérimentales animales (modèles d'adolescence chez les rongeurs) se sont intéressées aux facteurs prédictifs du devenir des consommations de l'adolescence à l'âge adulte. Il est clairement établi qu'il existe une corrélation entre la précocité de l'exposition aux SPA durant l'adolescence, y compris tabac et alcool, et le risque de développer une dépendance aux SPA à l'âge adulte (2, 18). Par ailleurs, les adolescents sont particulièrement exposés aux conséquences neurobiologiques et comportementales des consommations de substances. En effet, durant cette phase de maturation, il existe une vulnérabilité accrue due à des réarrangements des voies de neurotransmission et à une plasticité neurocomportementale importante (13, 19, 20).

Ainsi, l'exposition à la nicotine durant l'adolescence, chez des modèles de rongeurs, augmente l'expression des sous-unités des récepteurs de l'acétylcholine à l'âge adulte et donc les effets de la nicotine, ce qui induit de puissants renforcements. Ces effets ne sont pas observés quand l'exposition à la nicotine a lieu à l'âge adulte, témoignant bien de la neuroplasticité à l'adolescence (12). Par ailleurs, les expositions à l'alcool durant l'adolescence ont des effets neurotoxiques. Les consommations importantes d'alcool à cet âge de la vie entraînent une mort neuronale et des lésions dans des zones spécifiques telles que l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ces lésions peuvent entraîner des modifications fonctionnelles, des troubles cognitifs et comportementaux au long terme (13, 19, 21). Les conséquences comportementales observées expérimentalement chez l'animal sont une augmentation de la réponse au stress chez les rats exposés dans l'adolescence à l'alcool

versus ceux exposés à l'âge adulte, avec une plus grande tendance à consommer de l'alcool dans ces situations de stress à l'âge adulte (22, 23).

Chez l'homme, ces modifications augmentent le risque de développer des dépendances à l'âge adulte. Plusieurs études ont confirmé ces données : plus la consommation de SPA survient précocement chez le préadolescent ou en début d'adolescence, plus le risque de devenir dépendant à l'âge adulte est élevé (13, 24).

Classification des modes de consommation de SPA

Propositions de classification

Les définitions des modes de consommation et des facteurs de vulnérabilité sont construites pour des sujets adultes, elles ne tiennent pas compte des spécificités de l'adolescence et ne sont donc pas strictement applicables à des comportements de consommation de SPA à cet âge de la vie (de 11-12 ans à 17 ans). Plusieurs auteurs se sont intéressés aux spécificités des conduites addictives à l'adolescence, à leur définition et à leurs déterminants. Catry et al. (4) ont différencié ces comportements chez les adolescents selon différents critères : modalités de consommation, effets recherchés et conséquences des consommations (tableau I). Il est important de souligner que l'on parle plus volontiers d'abus à cet âge de la vie ; il est en effet souvent prématuré de parler de "conduites toxicomaniaques" ou de dépendance établie (4).

Illustrations cliniques

Les deux vignettes cliniques décrites ci-dessous correspondent à des demandes de consultation pour consommation de cannabis chez des adolescents.

Situation 1

Un garçon de 17 ans consommait du cannabis depuis deux ans. Festives et occasionnelles la première année, ses consommations s'étaient aggravées depuis un an, en termes de fréquence (quotidiennes) et d'intensité (quatre à cinq joints par jour), et étaient parfois devenues solitaires. Il a redoublé sa seconde, ses résultats scolaires étaient corrects. L'effet recherché était plutôt l'euphorie. Une intervention de sa mère et un recadrage familial ont permis un arrêt des consommations. Il liait celles-ci à des évène-

ments familiaux : séparation puis remariage des parents, puis plus récemment naissance de deux sœurs issues des nouvelles unions de chacun des parents. Il évoquait également un père défaillant qui ne s'intéressait pas à lui.

Situation 2

Un garçon de 18 ans, désocialisé et déscolarisé depuis ses 15 ans, présentait des consommations de cannabis depuis quatre ans (dix douilles par jour) et une dépendance aux jeux vidéo (six heures par jour). Le rythme jour-nuit était totalement inversé et les temps d'éveil organisés autour des consommations de cannabis : une douille toutes les deux heures et jeu vidéo dans l'intervalle. L'effet recherché était un effet anesthésiant "pour ne plus penser". L'entourage familial tolérait cette situation avec une appréhension des angoisses de leur fils et de son agressivité quand il ne pouvait pas consommer de cannabis. Les consommations étaient uniquement solitaires (plus d'entourage social), les seuls contacts sociaux (hormis ses parents) se faisant au travers de jeux vidéo en réseaux (football). Quand une diminution des consommations de cannabis a été initiée, il a présenté des angoisses majeures, une étrangeté, des éléments dissociatifs ; il était un peu persécuté et apathique.

Trois questions assez simples – le mode de consommation de la SPA, l'effet recherché par cette consommation et l'insertion scolaire – permettent de distinguer les éléments de gravité face à des situations cliniques. Dans les vignettes cliniques présentées, nous pouvons noter que ces trois questions sont bien discriminantes (tableau II).

Hormis ces questions concernant les modalités de consommation des SPA, il existe des outils de dépistage

facilement utilisables par les intervenants pour ouvrir le dialogue avec les adolescents.

Outils de dépistage des consommations problématiques de SPA

En langue française, il existe assez peu d'outils validés pour le dépistage des consommations problématiques de SPA chez les adolescents. Le groupe francophone de travail sur le repérage des consommations à risque et dangereuses de SPA chez les adolescents et les jeunes a souligné l'intérêt de deux outils de dépistage : l'ADOSPA et la DEP-ADO (25).

ADOSPA

L'ADOSPA (Adolescents substances psychoactives) est la version française du CRAFFT (26, 27). Il s'agit d'un outil d'auto-évaluation transversale permettant le repérage et la prise de conscience des polyconsommations problématiques à cet âge. Cet outil peut faire l'objet d'une diffusion très large, non seulement au niveau des professionnels concernés, mais également des acteurs de terrain dans une perspective d'éducation à la santé. Sa passation est simple ; il permet d'aborder les problèmes liés aux consommations et peut faciliter l'accès aux soins. Un score supérieur ou égal à deux au questionnaire CRAFFT-ADOSPA indique un risque modéré d'usage nocif et montre des qualités de repérage large des modalités de consommation. Un score de trois ou plus indique un risque élevé d'usage nocif et montre des qualités de repérage de la gravité des consommations chez l'adolescent ou le jeune adulte (26).

Tableau I : Principales caractéristique des types de consommation à l'adolescence, d'après Catry et al. (4)

	Consommation conviviale	Consommation autothérapeutique	Consommation toxicomaniaque
Effet recherché	Euphorisant	Anxiolytique	Anesthésiant
Mode social de consommation	En groupe	Solitaire +++	Seul et en groupe
Scolarité	Cursus scolaire habituel	Décrochage scolaire Rupture	Exclusion scolaire

Tableau II : Comparaison des deux vignettes cliniques

	Situation 1	Situation 2
Substance psychoactive	Tétra-hydro-cannabinol	Tétra-hydro-cannabinol
Effet recherché	Convivial, euphorisant	Anxiolytique, sédatif, "défoncé"
Mode de consommation	En groupe, rares consommations solitaires	Exclusivement solitaire
Vie scolaire	Redoublement seconde, mais maintien dans un cursus scolaire avec projets	Rupture scolaire

DEP-ADO

La DEP-ADO est un instrument de repérage de la consommation problématique d'alcool et/ou d'autres drogues, développé au Canada par les chercheurs du groupe Recherche et intervention sur les substances psychoactives Québec (RISQ). Ceux-ci se sont principalement inspirés de l'Indice de gravité d'une toxicomanie pour les adolescents (IGT-ADO) qui venait d'être développé dans le but d'évaluer la consommation de substances en relation avec les principaux domaines de vie des adolescents (28). La DEP-ADO est conçue pour être passée en entretien. Cependant, elle peut être utilisée en autoquestionnaire, en présence d'un évaluateur disponible pour clarifier les questions, si nécessaire. Le principal atout de cet instrument concerne sa facilité d'utilisation et sa performance pour détecter une consommation problématique actuelle de SPA (25).

Conclusion

L'adolescence est un moment privilégié pour l'initiation et la poursuite des consommations de SPA. Les adolescents se retrouvent face à des choix vis-à-vis des SPA auxquelles ils sont exposés : consommations ou non, et poursuite de ces consommations ou non ? Mais ces choix sont énormément influencés par des facteurs qui dépassent l'adolescent lui-même. Or, pour les intervenants en addictologie qui sont au contact des adolescents, la connaissance de ces facteurs de vulnérabilité spécifiques à cet âge de la vie permet une adaptation des messages de prévention et des interventions thérapeutiques éventuelles. De plus, il existe des outils de dépistage d'utilisation simple et permettant d'ouvrir la discussion. ■

M. Guillo-Landréat, M. Grall-Bronnec, J.-L. Vénisse
Les adolescents face aux addictions

Alcoologie et Addictologie 2010 ; 32 (3) : 000-000

Références bibliographiques

- 1 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. Washington, DC : APA, 1994.
- 2 - Karila L, Reynaud M. facteurs de risque et de vulnérabilité. In : Reynaud M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006.
- 3 - Derringer J, Krueger RF, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental contributions to the diversity of substances used in adolescent twins: a longitudinal study of age and sex effects. *Addiction* 2008 ; 103 (10) : 1744-1751.

- 4 - Catry M, Marcelli D. Adolescence et addictions. In : Reynaud M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006 : 792.
- 5 - Sanchez J. Influence of social models on alcohol use in adolescent. *Psychotherma* 2008 ; 4 (nov) : 531-537.
- 6 - Legleye S, Spilka S, Le Nézet O, Laffiteau C. Les drogues à 17 ans. Résultats de l'enquête ESCAPAD 2008. *Tendances* 2009 ; (66, juin).
- 7 - Boyd CJ, McCabe SE, Cranford JA, Young A. Adolescents' motivations to abuse prescription medications. *Pediatrics* 2006 ; 118 (6) : 2472-2480.
- 8 - Kelley AE, Schochet T, Landry CF. Risk taking and novelty seeking in adolescence: introduction to part I. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1021 : 27-32.
- 9 - Laviola G, Macri S, Morley-Fletcher S, Adriani W. Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neurosci Biobehav Rev* 2003 ; 27 (1-2) : 19-31.
- 10 - Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 1999 ; 23 (7) : 993-1010.
- 11 - Zuckerman M, Eysenck S, Eysenck HJ. Sensation seeking in England and America: cross-cultural, age, and sex comparisons. *J Consult Clin Psychol* 1978 ; 46 (1) : 139-149.
- 12 - Adriani W, Laviola G. Windows of vulnerability to psychopathology and therapeutic strategy in the adolescent rodent model. *Behav Pharmacol* 2004 ; 15 (5-6) : 341-352.
- 13 - Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol* 2010 ; 44 (1) : 15-26.
- 14 - Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues. Chiffres-clés. 2nd édition. Saint-Denis la Plaine : OFDT, juin 2009.
- 15 - Kashdan TB, Vetter CJ, Collins RL. Substance use in young adults: associations with personality and gender. *Addict Behav* 2005 ; 30 (2) : 259-269.
- 16 - Bloor R. The influence of age and gender on drug use in the United Kingdom: a review. *Am J Addict* 2006 ; 15 (3) : 201-207.
- 17 - Suris JC, Michaud PA, Akre C, Sawyer SM. Health risk behaviors in adolescents with chronic conditions. *Pediatrics* 2008 ; 122 (5) : e1113-e1118.
- 18 - Johnson PB, Boles SM, Kleber HD. The relationship between adolescent smoking and drinking and likelihood estimates of illicit drug use. *J Addict Dis* 2000 ; 19 (2) : 75-81.
- 19 - Spear LP. Adolescence and the trajectory of alcohol use: introduction to part VI. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1021 : 202-205.
- 20 - Spear L. Modeling adolescent development and alcohol use in animals. *Alcohol Res Health* 2000 ; 24 (2) : 115-123.
- 21 - White AM, Swartzwelder HS. Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1021 : 206-220.
- 22 - Fullgrabe MW, Vengeliene V, Spanagel R. Influence of age at drinking onset on the alcohol deprivation effect and stress-induced drinking in female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007 ; 86 (2) : 320-326.
- 23 - Siegmund S, Vengeliene V, Singer MV, Spanagel R. Influence of age at drinking onset on long-term ethanol self-administration with deprivation and stress phases. *Alcohol Clin Exp Res* 2005 ; 29 (7) : 1139-1145.
- 24 - Anthony JC, Petronis KR. Early-onset drug use and risk of later drug problems. *Drug Alcohol Depend* 1995 ; 40 (1) : 9-15.
- 25 - Groupe francophone de travail sur le repérage des consommations à risque et dangereuses de substances psychoactives chez les adolescents et les jeunes. Substances psychoactives chez les jeunes, outils de repérage et d'évaluation des consommations disponibles en français. *Alcoologie et Addictologie* 2007 ; 29 (2) : 131-141.
- 26 - Karila L, Legleye S, Beck F, Corruble E, Falissard B, Reynaud M. Validation d'un questionnaire de repérage de l'usage nocif d'alcool et de cannabis dans la population générale : le CRAFT-ADOSPA. *La Presse Médicale* 2007 ; 36 (4-C1) : 582-590.
- 27 - Knight JR, Sherrett L, Shrier LA, Harris SK, Chang G. Validity of the CRAFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002 ; 156 (6) : 607-614.
- 28 - Landry M, Guyon L, Bergeron J, Provost G. Évaluation de la toxicomanie chez les adolescents. Développement et validation d'un instrument. *Alcoologie et Addictologie* 2002 ; 24 (1) : 7-13.

PUBLICATION N°6

Description de profils médicosociaux de sujets pharmacodépendants
consultant en addictologie à partir d'une base de données informatique
Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Grall Bronnec M., Sebille Rivain

V., Venisse JL., Jolliet P.

Article à paraître dans L'Encéphale

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

CLINIQUE

Description de profils médicosociaux de sujets pharmacodépendants consultant en addictologie à partir d'une base de données informatique

Description of medicosocial profiles of pharmacodependent subjects consulting addictology centres using a computerized database

M.-G. Landreat^{a,*}, C.Victorri Vigneau^b, M.Grall Bronnec^c, V. Sebille-Rivain^d, J.-L. Venisse^e, P. Jolliet^f

^a Service d'addictologie, centre hospitalier des Pays-de-Morlaix, 15, rue Kersaint-Gilly, 29600 Morlaix, France

^b EA 4275, faculté de médecine et de pharmacie, Nantes, France

^c Hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, 85, rue Saint-Jacques, 44093 Nantes cedex 1, France

^d EA 4275, Nantes, France

^e University psychiatry and addictology department, hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, Nantes, France

^f EA 4275, pharmacology department, faculté de médecine et de pharmacie de Nantes, Nantes, France

Reçu le 11 décembre 2009 ; accepté le 11 juin 2010

MOTS CLÉS

Dépendance ;
Substances
psychoactives ;
Profils ;
Base de données
informatique

Résumé

Introduction. — Toutes les dépendances aux substances psychoactives (SPA) partagent un socle commun clinique, génétique, environnemental et neurobiologique. Cependant, au-delà de ces similitudes, il existe des spécificités liées à la substance principale en cause. Notre expérience clinique nous a conduit à nous interroger sur les différences de profils des patients selon les SPA motivant la demande de soins.

Hypothèse principale. — Nous avons émis l'hypothèse que les profils médicosociaux des sujets consultants en addictologie différaient en fonction de la SPA principale motivant la demande de soins. Nous nous attendions à trouver des profils significativement différents selon le caractère licite ou illicite des SPA.

Matériel et méthode. — Nous avons recueilli prospectivement les données des consultations en addictologie pour une dépendance à une ou plusieurs SPA entre 1998 et 2007 en temps réel grâce à une base de données informatisée. Nous avons mené une analyse descriptive et comparative des variables médicosociales selon les SPA principales motivant les demandes de soins.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : mguillou@ch-morlaix.fr (M.-G. Landreat), caroline.vigneau@chu-nantes.fr (C.Victorri Vigneau), marie.bronnec@chu-nantes.fr (M.Grall Bronnec), veronique.sebille@univ-nantes.fr (V. Sebille-Rivain), jeanluc.venisse@chu-nantes.fr (J.-L. Venisse), pascale.jolliet@univ-nantes.fr (P. Jolliet).

Résultats. — Les profils des sujets dépendants aux SPA licites ou illicites se différencient par l'âge et le sexe. Par ailleurs, nous avons identifié cinq principaux profils médicosociaux selon les SPA principales suivantes : cannabis, opiacés, cocaïne, alcool et benzodiazépines. Ces profils différaient significativement selon les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe) et les comorbidités psychiatriques associées.

Discussion. — Il existe donc clairement des différences de profils médicosociaux selon les SPA motivant les demandes de soins. L'identification de ces profils est essentielle, en particulier, pour la prise en charge thérapeutique. Dans un contexte d'approche globale des addictions, nos résultats rappellent face à ces différences de profils que les approches thérapeutiques nécessitent des adaptations en fonction des SPA motivant les demandes de soins.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Summary

Introduction. — Lots of similar vulnerabilities to substance use disorders are described in the literature: clinical, genetics, family, environment, etc. Although, when we follow up patients, we know perfectly well that there are also differences due to the substance mainly causing addiction. But we found very little research on the differences between various substance use disorders according to the substance mainly causing dependence.

Hypothesis. — Our main hypothesis was that significant differences do not exist in medical and social data between patients with substance use disorders according to the substance mainly used. We expected to find significant differences between illegal substance use disorders (opiates, cocaine, cannabis) and legal substance use disorders (BZD, alcohol).

Objective. — Our study aimed to identify differences between patients with substance related disorders in medical and social data according to the main addictive substance.

Material and method. — A specific software has been created by the CEIP and the Department of Addictology of Nantes University Hospital. Anonymous data were gathered and all patients gave their written consent. This database has been declared to CNIL (number 1350706). All data have been directly collected by the physician during medical consultation. The following data were recorded during the first medical examination: age, sex, illicit substance use, prior criminal record or psychiatric disorders, prior addictive behaviours among relatives and/or friends, family history (divorce, separation, abandonment). Other data were gathered prospectively: socioprofessional insertion, marital status, drug prescriptions (time and duration).

Results. — We found significant differences in social (age, sex) and medical data (prior psychiatric disorders) between patients according to the substance causing dependence. We identified five profiles depending on the substance: cannabis, cocaine, heroin, alcohol and benzodiazepine.

Discussion. — We clearly identified different types of patient's profiles according to substances mainly causing addiction. These differences can modify our strategies of prevention and treatment, so as to meet patients' needs better.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

KEYWORDS

Substance related disorders;
Addiction;
Cannabis;
Heroin;
Benzodiazepine;
Alcohol;
Cocaine;
Software

Introduction

La dépendance aux substances psychoactives (SPA) est définie selon le DSM IV par des critères valables quelle que soit la SPA en cause [1]. Toutes les dépendances partagent un socle commun clinique [5], génétique, environnemental [6] et neurobiologique [1,4]. Ce socle est en partie commun avec les addictions comportementales telles que le jeu pathologique [13]. Ce regroupement transversal des addictions a d'ailleurs conduit à une politique commune en matière d'addictions et à la promotion de services d'addictologie prenant en charge tous les types d'addictions [8]. Cependant, au-delà de ces similitudes, il existe des spécificités liées aux objets de dépendance. Dans le cas des SPA, certaines variables sociodémographiques, médicales ou psychologiques des consommateurs varient selon la SPA principalement en cause. L'identification de ces spécificités est essentielle au niveau individuel pour une meilleure prise en charge des patients et au niveau collectif pour une

adaptation des politiques de soins. Ainsi, les usagers de cannabis sont souvent plus jeunes que les sujets consommateurs d'alcool [11] et ce constat a conduit, en 2005, à la mise en place de consultations adaptées spécifiquement aux jeunes consommateurs de cannabis [14].

Au CHU de Nantes, le service d'addictologie accueille des sujets présentant tous types d'addictions, en particulier, des dépendances à toutes substances depuis 1995, dans une unité intitulée « unité des addictions » jusqu'en 2003, puis service d'addictologie à partir de 2003. Notre pratique clinique nous a amenés à constater des différences de caractéristiques selon les motifs de consultation. Les modes et les types de consommation de SPA varient selon différentes variables ; le sexe et l'âge sont les plus facilement identifiables. Mais nous avons souhaité confirmer nos impressions cliniques et objectiver différents profils à partir d'un recueil systématique de variables. Nous avons émis l'hypothèse que les variables médicales et sociales diffèrent significativement selon la SPA principale motivant la

demande de soins chez les patients dépendants aux SPA et que nous pouvions mettre en évidence des profils médicosociaux différents selon la SPA principale motivant la demande de soins. Nous avons, en particulier, émis l'hypothèse que les profils seraient différents en fonction du caractère licite ou illicite des SPA.

Le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Nantes a conçu en articulation avec le service d'addictologie un outil informatique permettant la gestion informatique des données recueillies au cours des consultations depuis 1998.

Nous avons donc mené, grâce à cet outil, une étude descriptive prospective chez des sujets dépendants aux SPA. Notre objectif principal était de décrire et comparer des profils médicosociaux de sujets dépendants en fonction de la SPA principale motivant la demande de soins.

Matériel et méthode

L'outil informatique

L'outil informatique a été créé par le CEIP et le service d'addictologie du CHU de Nantes.

Les données sont anonymisées, les patients donnent leur consentement oral pour la saisie et l'exploitation des données cliniques. Cette base de données a été déclarée à la CNIL (numéro 1350706).

Les données sont saisies en temps réel lors des consultations par le médecin lui-même.

Les données recueillies concernent les caractéristiques à la première consultation (sexe, âge, substance motivant la consultation, antécédents judiciaires, psychiatriques, antécédents de conduites addictives dans l'entourage, histoire familiale : séparation/rupture/abandon) ainsi que l'ensemble des données collectées prospectivement (insertion socioprofessionnelle, situation familiale, données concernant la prescription de traitement).

Population cible

Nous avons inclus les patients consultant en addictologie entre 1998 et 2007 pour une dépendance à une ou plusieurs SPA.

Les patients inclus sont âgés de minimum 15 ans et trois mois, âge minimum légal nécessaire pour consulter en addictologie, il n'y a pas de limite maximum d'âge pour l'inclusion.

Le consentement oral des patients est recueilli, ainsi que celui des tuteurs légaux pour les sujets âgés de moins de 18 ans.

Hypothèse principale

Les variables médicales et sociales varient significativement selon la SPA principale motivant la demande de soins chez les patients dépendants aux substances. Nous pouvons mettre en évidence des profils médicosociaux différents selon la SPA principale motivant la demande de soins. Nous nous attendons à trouver des profils significativement différents selon le caractère licite ou illicite des SPA.

Analyse statistique

L'analyse descriptive comporte des estimations ponctuelles, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyennes (minimum—maximum) pour les variables quantitatives.

Les tests de Fischer et le χ^2 sont utilisés pour les analyses comparatives univariées.

Résultats

Analyse descriptive

Variables sociodémographiques

Sept cent cinquante-deux sujets ont été inclus. Soixante-dix pour cent étaient des hommes. La moyenne d'âge était de 30 ans (15,5—68,5). Exactement, 43,6 % des sujets avaient une activité salariée et 97,7 % des sujets avaient une couverture sociale. La majorité étaient célibataires (70,2 %) et sans enfants (67,3 %).

Le nombre moyen de consultations par sujet était de 25 (1—139).

SPA principales et modalités de consommation

Les SPA principales motivant la demande de soins étaient représentées majoritairement par le cannabis (42,8 %) et les opiacés (31,8 %). Puis à une moindre fréquence, nous retrouvons l'alcool (11,9 %), les benzodiazépines (7,0 %) et la cocaïne (3,0 %). Les autres SPA (ecstasy, LSD, solvants) représentaient 3,5 % des demandes.

Le Tableau 1 présente l'âge, le nombre de consultations et le sex-ratio selon la SPA principale motivant la demande de soins.

Les demandes de soins les plus fréquentes concernaient le cannabis (THC) et les opiacés. La moyenne d'âge des sujets demandeurs de soins pour le cannabis ou la cocaïne était plus faible que pour les autres SPA. De plus, le ratio homme:femme concernant ces deux SPA était presque de 5:1, alors qu'il était plus proche de 1 pour toutes les autres SPA. Les sujets demandeurs de soins pour des opiacés avaient un nombre moyen de consultations plus élevé.

Polyconsommations

La majorité des sujets étaient polyconsommateurs et présentaient des dépendances à plusieurs substances. Les polyconsommations rapportées par les sujets sont résumées dans le Tableau 2.

Les polyconsommations concernent plus de trois quarts des sujets, quelle que soit la SPA principale, hormis pour les médicaments où les polyconsommations concernent la moitié des sujets. La consommation de tabac associée à la SPA principale concerne 15,3 % des polyconsommations toutes confondues et 34,8 % des sujets dépendants principalement à l'alcool.

Analyse comparative

Le Tableau 3 présente les résultats de l'analyse comparative univariée variable par variable selon les SPA principales (test

Tableau 1 Analyse descriptive des variables âge, sexe et nombre de consultations par personne (effectif, moyenne, range).

	THC	Opiacés	Alcool	Médicaments	Cocaïne
Nombre de sujets	322	239	89	52	23
Âge (moyenne, range)	23,8 [15–48,2]	32,7 [16–61]	40,2 [16–68,5]	38,9 [20–64,6]	29,2 [17–46,3]
Nombre moyen de consultations/personne	3,4 [1–48]	13,4 [1–139]	6 [1–98]	8,2 [1–59]	6 [1–79]
Ratio H/F	4,6	2,2	1,2	0,7	4,8

Tableau 2 Polyconsommations des sujets exprimées en effectif et en pourcentage.

	n	%
Polyconsommations toutes SPA confondues	595	79,1
Dont tabac seul	115	15,3
Polyconsommations selon SPA principale		
Cannabis	268	83,2
Opiacés	191	79,9
Dont cocaïne	114	47,7
Dont cannabis	131	54,8
Alcool	71	79,8
Dont tabac seul	31	34,8
Médicaments	31	59,6
Cocaïne	18	78,3

du Chi²). Il présente les différents profils se différenciant selon les SPA principales motivant la consultation.

Discussion

La force de notre étude réside dans la méthodologie et, en particulier, dans le recueil prospectif systématique de dix ans de consultations d'addictologie.

Nous confirmons notre hypothèse principale, les profils se distinguent entre les sujets demandeurs de soins pour des SPA licites ou illicites. La principale différence entre illicite et licite est liée à l'âge : les sujets en demande de soins concernant des substances illicites (THC, opiacés, cocaïne) sont plus jeunes et plus fréquemment de sexe masculin que ceux demandant des soins pour des substances licites (alcool, médicaments). Mais au-delà de cette distinction, nous distinguons clairement cinq profils en fonction des SPA principales motivant la demande de soins, comme indiqué sur la Fig. 1.

Les sujets dont la SPA principale est le cannabis sont de jeunes hommes, toujours dépendants de leur entourage familial avec des échecs scolaires fréquents. Ils sont majoritairement polyconsommateurs. Ils partagent des points communs avec ceux demandeurs de soins pour la cocaïne. Il s'agit également majoritairement de jeunes hommes, ayant un niveau d'insertion professionnelle faible. De plus, les polyconsommations associant cocaïne et cannabis sont fréquentes. Plusieurs explications sont possibles. Ces deux SPA sont très disponibles [9,11], en particulier, pour les

populations les plus expérimentatrices (jeunes garçons) et leur représentation sociale est moins stigmatisée que pour d'autres SPA [11]. Par ailleurs, l'objectif de cette association cocaïne/cannabis peut être de contrôler les effets négatifs de la cocaïne, c'est-à-dire en atténuer la montée ou en adoucir la descente [7].

Par ailleurs, le profil des sujets demandeurs d'aide pour les opiacés se distingue aussi de celui des autres SPA illicites. La moyenne d'âge est légèrement plus élevée et la moitié a une activité salariée. Mais les sujets dépendants aux opiacés se distinguent surtout par la prévalence des sérologies virales positives : 35,1 % ont une sérologie positive pour le VHC, 8,8 % pour l'hépatite B et 5,4 % pour le VIH. Ces résultats coïncident en partie avec la littérature. Les infections par le VIH sont en recul et l'hépatite C est la pathologie virale la plus fréquente chez les sujets dépendants aux opiacés. Mais la prévalence de l'hépatite C dans notre population est inférieure aux prévalences retrouvées dans certaines études, évaluée de 40 à 60 % chez les usagers de drogues par voie intraveineuse [2]. Mais sur toute la durée du suivi, les patients n'ont pas bénéficié de suivis sérologiques systématiques, ce qui favorise peut être une sous-évaluation et les modes de consommation étaient multiples (intraveineux, voie nasale ou fumée).

Par ailleurs, en ce qui concerne les substances « licites » (alcool et médicaments), les deux profils sont très différents. Les moyennes d'âge des deux groupes sont proches (environ 40 ans), mais les sujets dépendants à l'alcool sont plus volontiers des hommes alors que ceux dépendants aux médicaments sont majoritairement des femmes.

Le profil des sujets dépendants aux médicaments (BZD) se distingue tout particulièrement. Il s'agit du seul groupe à prédominance féminine. Ils cumulent plus de facteurs de sévérité que les autres profils. Les cooccurrences de dépendances comportementales (30 %) et de troubles psychiatriques (50 %) sont importantes. Le niveau d'insertion socioprofessionnelle est faible.

Enfin, chez les sujets demandeurs de soins concernant l'alcool, on remarque une prévalence très élevée d'antécédents de conduites addictives chez les parents, les facteurs hérédité et environnement sembleraient être importants pour ce profil. De plus, concernant leur insertion sociale, on note une prévalence élevée d'activité salariée (70,8 %) comparativement aux autres profils. Les consommations d'alcool entraînent pourtant de manière aiguë ou chronique des troubles du comportement et des troubles cognitifs sévères pouvant perturber la réalisation de tâches au travail [3]. Cette différence avec les autres profils peut peut-être s'expliquer par la représentation sociale de l'alcool et une certaine tolérance culturelle vis-à-vis de

Tableau 3 Analyse comparative de la répartition des variables (exprimées en % et en effectif n) selon la SPA principale.

	Cannabis n = 322	Opiacés n = 239	Alcool n = 89	Médicaments n = 50	Cocaïne n = 23	p (Chi ²)
Sexe masculin	80,7 (n = 260)	68,2 (n = 163)	52,8 (n = 47)	40,4 (n = 21)	82,6 (n = 19)	< 0,001**
Antécédents psychiatriques	18,6 (n = 60)	12,1 (n = 29)	12,4 (n = 11)	50,0 (n = 26)	17,4 (n = 4)	< 0,001**
Codépendance substances	83,2 (n = 268)	79,9 (n = 191)	79,8 (n = 71)	59,6 (n = 31)	78,3 (n = 18)	0,001**
Codépendance comportement	10,9 (n = 35)	7,1 (n = 17)	10,1 (n = 9)	30,8 (n = 16)	8,7 (n = 2)	< 0,001**
Sérologie VIH+	0,6 (n = 2)	5,4 (n = 13)	2,2 (n = 2)	1,9 (n = 1)	0,0 (n = 0)	0,007**
Sérologie VHC+	0,6 (n = 2)	35,1 (n = 84)	7,9 (n = 7)	3,8 (n = 2)	26,1 (n = 6)	< 0,001**
Sérologie VHB+	2,2 (n = 7)	8,8 (n = 21)	2,2 (n = 2)	1,9 (n = 1)	0,0 (n = 0)	< 0,001**
Échec scolaire	8,1 (n = 26)	4,6 (n = 11)	2,2 (n = 2)	0,0 (n = 0)	4,3 (n = 1)	0,005**
Activité salariée	33,9 (n = 109)	49,8 (n = 119)	70,8 (n = 63)	42,3 (n = 22)	30,4 (n = 7)	< 0,001**
Antécédents judiciaires	31,4 (n = 101)	63,6 (n = 152)	35,9 (n = 32)	17,3 (n = 9)	65,2 (n = 15)	< 0,001**
Absence de couverture sociale	0,0 (n = 0)	0,4 (n = 1)	1,1 (n = 1)	0,0 (n = 0)	0,0 (n = 0)	0,46
Vie en couple	15,5 (n = 50)	38,9 (n = 93)	43,8 (n = 39)	46,2 (n = 24)	47,8 (n = 11)	< 0,001**
Absence d'enfants	83,9 (n = 270)	60,3 (n = 144)	40,4 (n = 36)	44,2 (n = 23)	65,2 (n = 15)	< 0,001**
Conduites addictives parents (%)	62,7 (n = 202)	67,8 (n = 162)	80,9 (n = 72)	69,2 (n = 36)	73,9 (n = 17)	0,02*
Conduites addictives fratrie (%)	38,8 (n = 125)	52,3 (n = 125)	43,8 (n = 39)	38,5 (n = 20)	52,2 (n = 12)	0,02*
Conduites addictives conjoint (%)	4,3 (n = 14)	16,7 (n = 40)	21,3 (n = 19)	13,5 (n = 7)	17,4 (n = 4)	< 0,001**

P significatif si p < 0,05 ; *significatif ; **très significatif.

Toutes les variables sont significativement différentes entre les profils. La seule variable n'étant pas significativement différente est la variable « absence de couverture sociale ».

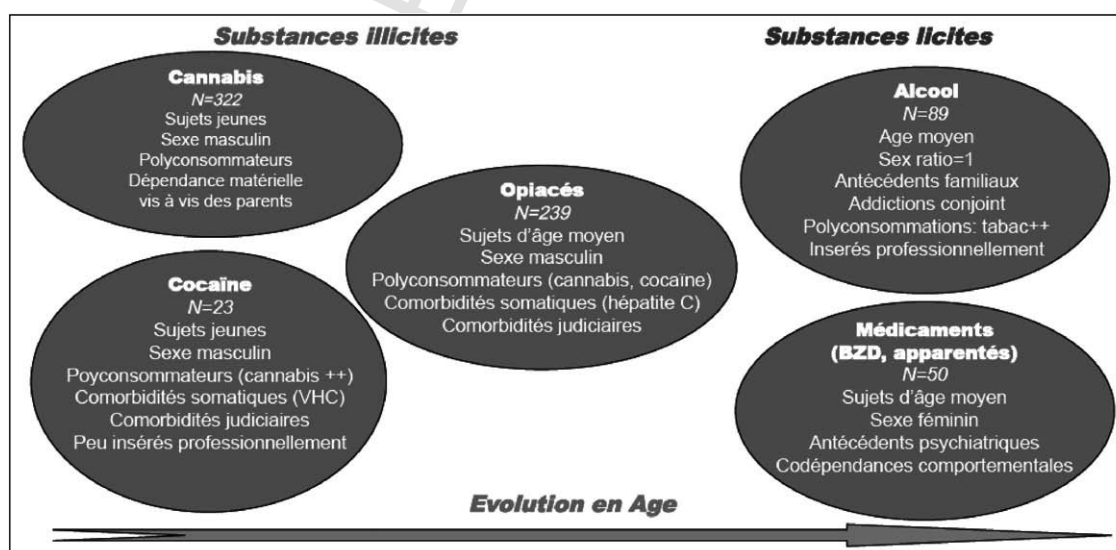


Figure 1 Profilis médicosociaux des sujets selon la SPA principale motivant la demande de soins.

cette SPA, permettant peut être un maintien plus prolongé des sujets dépendants au sein du milieu du travail, comparativement aux autres SPA plus stigmatisées.

Les différences de profils médicosociaux correspondent aussi à des différences de parcours de soins. Ainsi, le nombre moyen de consultations des sujets demandeurs de soins pour les opiacés est nettement supérieur à celui des autres profils (13,4 consultations en moyenne), mais il est probablement lié au fait que ces patients sont sous traitement de substitution aux opiacés (méthadone ou buprénorphine) et que ce suivi nécessite des consultations régulières. Par ailleurs, les sujets ayant une dépendance aux BZD ont également un nombre moyen de consultations élevé, mais comme nous l'avons déjà noté, ils cumulent plusieurs facteurs de sévérité et le nombre de consultation est corrélé à cette sévérité. Enfin, les jeunes sujets dépendants au cannabis consultent en moyenne 3,4 fois. Ce résultat coïncide avec la littérature. Les consultations de jeunes consommateurs de cannabis rapportent un nombre moyen de consultation à 2,3. Le nombre de consultations est corrélé au diagnostic initial de type d'usage [10] et la probabilité de changement est plus élevée au cours des trois premières consultations qu'au-delà.

Par ailleurs, nous souhaitons souligner les résultats concernant les conséquences judiciaires. Elles sont fréquentes pour les substances illicites de manière attendue, étant donné le caractère illégal des consommations (deux tiers des sujets dépendants à l'héroïne ou cocaïne) et comme rapporté dans la littérature [11]. Mais, de manière plus surprenante, nous retrouvons également des antécédents judiciaires chez plus d'un tiers des sujets consultant pour l'alcool. Ces résultats sont le reflet indirect des mesures prises par l'institution judiciaire face aux dépistages faits par la police et la gendarmerie. Les données de la littérature montrent une augmentation depuis 2000 des peines pour conduite sous l'effet de l'alcool [17], avec une baisse parallèle des accidents mortels avec alcoolémie positive [16]. Les intervenants médicosociaux doivent donc adapter leurs modalités d'intervention face à ces sujets accédant aux lieux de soins suite à des dépistages et des problèmes judiciaires.

Enfin, notre population est globalement comparable à celles consultant dans les centres spécialisés en France sur les données sociodémographiques générales et moyennes d'âge des sujets concernés [12,15]. Les SPA les plus fréquemment rencontrées sont également le cannabis et les opiacés. Mais notre population diffère sur le pourcentage de travailleurs actifs, largement supérieur dans notre étude : 43,6% contre seulement 26,5% d'emploi actif stable dans l'étude RECAP [12]. La couverture sociale est la seule variable ne se différenciant pas significativement dans notre étude quelle que soit la SPA principale. Ces différences s'expliquent par la différence de cadre de soins entre un centre de soins spécialisés et une consultation hospitalière. Il est nécessaire d'avoir une couverture sociale pour consulter à l'hôpital. La population recrutée y est donc plus insérée professionnellement et socialement que dans les centres de soins spécialisés.

Pour conclure, la saisie systématique des données sur une base informatique permet donc une meilleure connaissance des profils des patients consultant dans une structure

de soins. En dépit des nombreux points communs que partagent les sujets dépendants aux substances, il existe des différences fondamentales de profils médicosociaux. Les profils se distinguent entre les SPA licites et illicites sur des variables sociodémographiques (âge/sexe), mais il existe clairement des différences individualisées en fonction de chaque SPA motivant une demande de soins. Ces profils correspondent également à des parcours de soins différents. Ces différences doivent conduire les cliniciens à adapter leurs modalités de prise en charge, en fonction de la SPA principale du sujet et en fonction des dommages présentés et facteurs de motivation. Au niveau collectif, la connaissance des profils des patients consultant permet également un ajustement des dispositifs de soins et des politiques de santé.

Financement

Cette étude a été soutenue par un financement MILDT Inserm.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Références

- [1] APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edn Washington, DC: APA; 1994.
- [2] Bello PY, Cadet-Taïrou A, Halfen S. L'état de santé des usagers de drogues problématiques. Rapport « les usages de drogues illicites en France depuis 1999, vu au travers du dispositif TREND » sous la direction de J.M. Costes, Observatoire français des drogues et toxicomanies, 2010 (disponible en ligne sur www.ofdt.fr).
- [3] Dally S. Conduites d'alcoolisation et complications neurologiques. Traité d'addictologie sous la direction de M. Reynaud. Paris: Flammarion, Médecine-sciences; 2006. p. 350—3.
- [4] Feltenstein MW, See RE. The neurocircuitry of addiction: an overview. *Br J Pharmacol* 2008;154(2):261—74.
- [5] Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol* 2008;75(1):266—322.
- [6] Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N. Le concept des addictions sous l'angle de la génétique. *Psychotropes* 2008;3—4(14):29—39.
- [7] Haute Autorité de santé. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins, 2007.
- [8] Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les toxicomanies. « Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008—2011. Paris: 2008.
- [9] Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants. Les grandes tendances de l'usage et du trafic illicite des produits stupéfiants en France. Extrait du rapport annuel 2008—2009.
- [10] Obradovic I. Évaluation du dispositif des consultations jeunes consommateurs (2004—2007). Observatoire français des drogues et toxicomanies. 2009 (disponible en ligne sur www.ofdt.fr).
- [11] Observatoire français des drogues et toxicomanies. Drogues, chiffres clés. 2nd edn. 2009 (disponible en ligne sur www.ofdt.fr).
- [12] Palle C, Vaissalle L. Premiers résultats nationaux de l'enquête RECAP. Observatoire français des drogues et toxicomanies. Tendances 2007;54:6 [disponible en ligne sur www.ofdt.fr].

- 340 [13] Potenza MN. The neurobiology of pathological gambling and
341 drug addiction: an overview and new findings, review phi-
342 losophical transactions of the Royal British Society. *Biol Sci*
343 2008;363(1507):3181—9.
- 344 Q4 [14] www.drogues.gouv.fr.
- 345 [15] 2008 Annual report: the state of the drugs problem in Europe,
346 www.emcdda.europa.eu.
- 347 [16] Série statistique «Évolution du nombre total des accidents
mortels de la route, du nombre d'accidents mortels avec

- alcoolémie connue et du nombre d'accidents mortels avec
un conducteur présentant une alcoolémie positive en France
depuis 1995 ». www.ofdt.fr.
- [17] Série statistique «Évolution du nombre de condamnation et des
peines prononcées pour conduite en état alcoolique en France
depuis 2000 ». www.ofdt.fr.

348
349
350
351
352
353

UNCORRECTED PROOF

PUBLICATION N°7

Compliance of opiate addicted patients treated with buprenorphine
Guillou Landreat M., Sebille Rivain V., Victorri Vigneau C., Foucher Y.,
Huet M., Venisse JL., Jolliet P.
Soumis à Addictive Behaviors

Title Compliance of opiate-addicted patients treated with buprenorphine

Authors

M. GUILLOU LANDREAT

M.D.

Addictology

CHU Nantes

+33 02 40 84 61 16

morgane.guilloulandreat@chu-nantes.fr

V. SEBILLE-RIVAIN

Head director of EA 4275 (Equipe d'accueil 4275, faculte de medecine et pharmacie nantes)

Maître de Conférences, HDR

veronique.sebille@univ-nantes.fr

C. VICTORRI VIGNEAU

PharmD. Ph D

EA 4275

Faculté de Médecine et de Pharmacie Nantes

+33 02 40 08 40 73

caroline.vigneau@chu-nantes.fr

Y. FOUCHER

Institut de transplantation et de Recherche en Transplantation-Urologie-Néphrologie CHU

Nantes, IUN and Inserm U643, Nantes, F-44093 France

Yohann.foucher@univ-nantes.fr

M.HUET

EA 4275

J.L. VENISSE

Pr., M.D., PhD.

Head of university psychiatry and Addictology Department

Hôpital Saint Jacques

CHU Nantes

+33 02 40 20 66 40

jeanluc.venisse@chu-nantes.fr

P. JOLLIET

Pr., M.D., PhD.

Head of pharmacology department

EA 4275

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Nantes

+33 02 40 41 28 52

pascale.jolliet@univ-nantes.fr

This study has been supported by a grant from the french MILDT (mission interministerielle de lutte contre les drogues et les toxicomanies)

Contact :

GUILLOU LANDREAT Morgane

M.D.

Addictology

CHU Nantes

+33 02 40 84 61 16

+33 02 98 62 62 27 (fax)

morgane.guilloulandreat@chu-nantes.fr

Compliance of opiate-addicted patients treated with buprenorphine

I. INTRODUCTION

For over 12 years now (1), any French physician can prescribe buprenorphine to opiate-addicted patients, whereas in many countries buprenorphine has just been introduced. The French experience is an exception at international level (2, 3). Therefore the French clinical research studies on buprenorphine are extremely valuable, since we are one of the very few countries benefiting from the experience of that many years of prescription of this treatment.

Currently, in France, 120 000 subjects are being treated for an addiction to opiates in specialized care centers or in general practices (4). The most used substitute drug is buprenorphine: between 75 000 and 87 000 treated patients (5). The prescription of this treatment is part of a medical and psychosocial care program (6).

The positive impact of this treatment has clearly and collectively been accepted, especially on the morbidity and death rate of opiate-addicted patients, as well as on the improvement of social situation and on the decrease of criminal behaviors (1, 2, 6, 7).

On a personal level, addiction to opiates is a multifactorial pathology with chronic evolution with high risk of relapse (9-11). The substitute treatment allows fighting craving and helps remaining abstinent (12,13). Indeed many authors recommend keeping this treatment in the very long term or even as a life-long treatment according to some of them (6,8,14).

There are many studies on buprenorphine and on its prescription. But one of the main limits of these studies is that they are carried out on short periods, 2 years maximum.

There is no long-term forecast study on patients' compliance to buprenorphine. Though therapeutic compliance is essential for a treatment to be effective.

But how to assess compliance? The maximum duration of buprenorphine legal prescription is 28 days and we have precise data on buprenorphine dispensing dates. Therefore buprenorphine dispensing can be a variable directly reflecting therapeutic observance of opiate-addicted patients.

The addiction department of the Teaching Hospital of Nantes, has been providing care for opiate-addicted patients for 15 years. The "*Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance*" (CEIP- *The Assessment and Information Center on Drug Dependence*) of Nantes, conjointly with the addiction department designed a software allowing processing of data that have been collected during consultations since 1998.

Using this tool, we have carried out a forecast study on the population of patients treated with buprenorphine. The main purpose of this study was to describe the compliance of opiate-addicted patients treated with buprenorphine and the secondary purpose was to describe the factors which could influence it.

II. MATERIAL AND METHODS

A. Developed software

A specific software has been created by the CEIP and the Department of Addictology of Nantes University Hospital. Anonymous data were gathered and all patients gave their consent to allow for their clinical data caption and analysis. This data base has been declared to CNIL (number 1350706) . All data has been collected directly during medical consultation by the physician. The following data were recorded during the first medical appointment: age, sex, motivating illicit substance use for consulting, prior criminal record or psychiatric disorders, prior addictive behaviors among relatives and/or friends, family history (divorce, separation, abandonment). Other data were gathered prospectively: socio-professional insertion, marital status, information relating to drug prescription (delivery dates, duration of treatment prescription).

B. Study population

Adult patients treated with buprenorphine in the Department of Addictology of Nantes University Hospital were included if they had at least two buprenorphine prescription renewal and had given their oral consent.

C. Computed data

1. The compliance states

The legal maximum prescription duration for buprenorphine in France is 28 days. The included patients could be in two different states according to his/her compliance to the date of delivery of the drug according to the medical prescription. During a given consultation performed at date n for instance, specific prescription duration for buprenorphine was provided to the patient. The expected next consultation and delivery date (date $n+1$), corresponded to the current date n to which the prescription duration was added, the maximum delay between to delivery dates being 28 days. Two different compliance states

were defined by the scientific committee of the study: stable and unstable states according to the disparity between expected and observed delivery dates. A stable state was considered if the difference between expected and observed delivery dates was included in the interval [-2 days – +2 days], an unstable state was considered if the difference between expected and observed delivery dates was either < -2 days or $> +2$ days.

2. Transitions

The transitions characterize the patients' evolution (stable/unstable) between each medical consultation arising at date n and date $n+1$. A given transition can occur either in the same state (the patient remains in that state) or between two different states (the patient changes from one state to another). Four different types of transitions could be observed (figure 1)

D. Statistical analysis

1. Descriptive statistical analysis of the included cohort

Reported values are expressed either as mean and range for continuous variables or as frequencies of observed values and corresponding percentages for categorical variables. Non-parametric Kruskal-Wallis tests have been performed for the comparison of the distribution of continuous variables and chi-square tests have been used for the comparison of categorical variables.

2. Analysis of the compliance states

The probabilities to be in one of the states (stable/unstable) were modelled using a mixed effects logistic regression model incorporating the covariates of interest (age, sex, motivating illicit substance use for consulting, prior criminal record or psychiatric disorders, prior addictive behaviors among relatives and/or friends, family history (divorce, separation, abandonment), socio-professional insertion, marital status).

A random intercept was included in order to take into account the correlation structure for repeated consultations for each patient. Odds ratio (OR) and relative risks (RR) were calculated from the estimated models parameters and 95% confidence intervals were computed for OR.

The covariates that were related to the probability of being in a given state were first selected in univariate analyses with $P < 0.25$ criterion and further incorporated in multivariate analyses;

the retained covariates were selected using $P < 0.05$ criterion. Results from multivariate analyses are presented.

3. Analysis of the transitions

A discrete-time homogeneous Markov model of order one was used to model the transition probabilities among states between two consecutive consultations taking place at dates n and $n+1$ (15). The probabilities associated to each transition were estimated using a mixed effect logistic model with two transitions being used as references. Namely, the transition stable to stable (unstable to unstable) was considered as the reference for the transition stable to unstable (unstable to stable), respectively.

III. RESULTS

A. Description of the cohort

Sixty-seven opiates dependent patients treated with buprenorphine, with at least two consultations, are included in the analysis. The baseline characteristics are given in table 1.

The mean age was 32 years, (range: [18-61] years) and the mean number of consultations per patient was 23.4 (range: [2-106]). The latter was associated with age at inclusion: patients over 35 had a mean of 32.4 consultations per patient compared with a mean of 19.3 for patients under 35 ($p = 0.030$).

The whole follow-up of the 67 patients corresponded to 1579 consultations where the compliance state of the patient could be determined: 1111 states were stable (70.4%) and 468 were unstable (29.6%). More precisely, these observed compliance states were associated with 1512 observed transitions. Most of these transitions were of the type "stable-stable" meaning that most patients remained stable between two consecutive consultations (57%). All the observed transitions appear in table 2.

TABLE 1

TABLE 2

B. Covariates associated with compliance

1. Probability to observe a compliant or a non compliant state

Only prior criminal record seemed to be associated with the probability to be in one of the states stable/unstable ($p = 0.057$). More precisely, the risk of instability at a given consultation was increased by $RR=1.7$ if a prior criminal record was present.

2. Probability of compliance state change

The existence of a prior criminal record, an unfavorable family situation, and addictive behaviors among relatives and/or friends seemed to increase the risk of moving from a stable to an unstable state (table 3). Indeed, a patient with prior criminal record who was a stable at consultation date n had an odds of $OR=1.88$ of becoming unstable at consultation date $n+1$ as compared to a patient without any prior criminal record ($p = 0.012$). Similarly, an unfavourable familial situation increased significantly the risk of becoming unstable ($OR = 2.89$, $p < 0.001$) as well as the presence of addictive behaviour among relatives and/or friends ($OR = 3.08$, $p = 0.001$).

Age was the only covariate which seemed to be associated with the transition from an unstable to a stable compliance state ($p = 0.050$) meaning that older patients at inclusion were more likely to become stable at consultation date $n+1$ if they were in an unstable state at the former consultation date n .

TABLE 3

IV. DISCUSSION

The original aspect of this study lies in its methodology. As far as we know, there is no similar forecast study showing a 10-year background with a population of patients treated with buprenorphine. Our population matches the populations of buprenorphine-treated patients described in literature with regard to socio-demographic variables, to consultation motives (7, 16, 17) and to duration of care about 2 years (7, 18).

Laqueille et al. had already estimated the rate of non-compliance to buprenorphine to 18% in 2001 (16), but it was self-reported remarks and only on a 3-month duration. Our results therefore confirm satisfying drug compliance of opiate-addicted patients to buprenorphine. Indeed 70% of effective dispensing of buprenorphine matches theoretical dispensing. These figures are above the figures for compliance in chronic illnesses, especially in diabetes or high

blood pressure for which compliance is around 50% (19, 20, 21). Some studies like the one carried out by Roux et al. even show that substitute treatments improve drug compliance of drug users treated for HIV (22).

Besides, we have shown that in $\frac{3}{4}$ of cases, there is a positive development of compliance along follow-up: 71.3 % of transitions are towards stable condition. The only factor linked to good compliance development is age. The older the subject is on the first appointment, the higher the probability to reach a stable condition is. These findings are in accordance with many data of literature. We know that factors predisposing to addictive behaviors, such as sensation seeking, subside when subject gets older and at neurobiological level, the number of dopaminergic receptors decreases (23). Moreover, the older the subjects get the more they realize the negative consequences of their addiction, and their motivation to receive care is all the more thought-out (24).

However, even if the overall development is satisfying, there are still 14.3 % of transitions from a stable condition towards an unstable condition. Among the factors linked to this bad compliance, we have noticed criminal records, a bad family background and addictive behaviors in social circle.

These factors are part of the severity factors assessed in addictive behaviors, in particular with tools like the addiction severity index (25). But clinical assessments do not particularly involve legal situation. However in our study, it seems that it is important to identify criminal records as a warning sign when prescribing a buprenorphine treatment. Indeed their presence is linked to a higher risk of therapeutic instability; therefore it is reasonable to consider a closer follow-up when prescribing and dispensing treatment for these patients. Addiction to opiates and legal problems are very often linked and there are complex, without direct causation. Their interrelationships are influenced by many external factors (26) such as social, familial and psychiatric factors (27, 28). Indeed a study carried out on a prison population has shown that opiate-addicted inmates treated with a substitute since their imprisonment, suffer from many vulnerabilities. They have more imprisonment, psychiatric (hospitalizations, suicide attempts) and addiction history (overdose, consumption of psychoactive substances), and a higher prevalence of Hepatitis C. But they also resort more to cares and have a more accurate perception of their health condition (26). Therefore the simultaneous presence of both opiate-addiction with substitute treatment and criminal records variables has to be interpreted as a sign of multifactorial fragility with higher risk of medical, social and legal instability.

Drug compliance depends on the patient, on the illness and on the physician. How can it be improved? First of all, from the patient's point of view, compliance depends a lot on self-esteem and on the subject's independence (15). But in addicted subjects, psychological vulnerabilities are common, especially low self-esteem and worthlessness (16), most of the time aggravated by the negative consequences of their consumptions. Therefore patients' psychological and cognitive care is essential to increase their self-esteem.

Besides, the compliance also depends on the trust of the patient and of the patient's circle in the treatment (21, 29). Most of the times, one of the factors interfering with the compliance of patients on substitute is the false belief of the relatives who cannot distinguish the substitute treatment from the consumption of illicit substances. Family conflicts and isolation are also negative factors for compliance. Thus it would be a good thing to fully develop family approaches and to call on patients' relatives in order to increase therapeutic compliance. Information and support groups for family can also be useful.

At medical level, the prescription is very important: the simpler it is the better the compliance is. Moreover regarding the disorder, addiction remains more of a defect than a disorder in collective imagination, and there are many patients who feel guilty because of their lack of willpower". Acknowledging addiction is often difficult and denial is often persistent. These associated factors make it difficult to identify addiction as a disorder and to estimate its gravity, which may cause a risk of bad compliance.

In conclusion, the most important remains the patient's therapeutic relationship and education. The latter must be informed on the nature of his/her disorder, on the risks of relapse, but also on his/her treatment. He/she should be allowed to know the expected effects and the modes of administration as well as the possible side effects in order to be as actively involved in cares as possible, using for example written documentation.

REFERENCES

1. Buprénorphine Authorization marketing, 1996
2. Morel A. Incidence of the development of substitution treatments and specialized care center . Ann Med Interne (Paris). 1994 Nov; 145 Suppl 3:82-3.
3. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. Am J Addict. 2004;13 Suppl 1:S17-28.
4. OFDT, Drogues, chiffres clés, 2nd edition, juin 2009
5. OFDT, Drogues, chiffres clés, 2nd edition, juin 2007
6. ANAES. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendants aux opiacés: place des traitements de substitution, Lyon, juin 2004

7. De Ducla M., Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir de réseaux de soins, *Ann Med Interne*, 2000, 151, suppl. A, p. A27-A32
8. Karila L., Reynaud M., facteurs de risque et de vulnérabilité, in *Traité d'addictologie*, 2007
9. O'Brien CP. Overview: the treatment of drug dependence. *Addiction*. 1994 Nov;89(11):1565-9.
10. O'Brien CP. Review. Evidence-based treatments of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008 Oct 12;363(1507):3277-86.
11. O'Brien CP. Research advances in the understanding and treatment of addiction. *Am J Addict*. 2003;12 Suppl 2:S36-47.
12. [Therapeutic strategies for opioid addiction: the role of substitution therapy]. *Presse Med*. 2004 Oct 23;33(18 Suppl):41-7.
13. Fatseas M, Auriacombe M. Why buprenorphine is so successful in treating opiate addiction in France. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 Oct;9(5):358-64.
14. Fiellin DA, Kleber H, Trumble-Hejduk JG, McLellan AT, Kosten TR. Consensus statement on office-based treatment of opioid dependence using buprenorphine. *J Subst Abuse Treat*. 2004 Sep;27(2):153-9.
15. Salazar JC, Schmitt FA, Yu L, Mendiondo MM, Kryscio RJ Shared random effects analysis of multi-state Markov models: application to a longitudinal study of transitions to dementia. *Stat Med*. 2007 Feb 10;26(3):568-80
16. Laqueille X, Poirier MF, Jalfre V, Bourdel MC, Willard D, Olie JP. [Predictive factors of response to buprenorphine in the substitutive treatment of heroin addicts. Results of a multicenter study of 73 patients]. *Presse Med*. 2001 Nov 3;30(32):1581-5.

17. Fanello S, Daoud S, Panici JY, Parot E, Hitoto H, Garnier F. [Addictive behavior after starting buprenorphine maintenance treatment]. *Presse Med.* 2006 Feb;35(2 Pt 1):212-8.
18. Spoerry A., Mezzarobba F., Bonnet P., Degré A., Three year follow up of an opiate addicted patient population, *Rev Med ass maladie*, 3, jul-sep. 2000
19. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
20. Unger T. Patient-doctor interactions in hypertension. *J Hum Hypertens.* 1995 Jan;9(1):41-5.
21. Golay et al. 2004 Golay A et al. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Med. Hyg.* 2004; 62: 909-13; (15)
22. Roux P, Carrieri MP, Villes V, Dellamonica P, Poizot-Martin I, Ravaux I, et al. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction.* 2008 Nov;103(11):1828-36.
23. Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem Pharmacol.* 2008 Jan 1;75(1):266-322.
24. White HD. Adherence and outcomes: it's more than taking the pills. *Lancet.* 2005 Dec 10;366(9502):1989-91.
25. McLellan AT, Randall M, Joseph N, Alterman AI. Categorizing substance abusers using the ASI: implications for evaluation and treatment. *NIDA Res Monogr.* 1990;105:227-35.
26. Obradovic I., Marzo JN, Rotily M., meroueh F., Robert PY., Vanrenterghem B., seltz F., Vogt P., substitution et réincarcération, *Tendances, OFDT*, Dec 2007

27. Lukasiewicz M., Falissard B., Michel L., Neveu X.,¹ Reynaud M., and Gasquet I., Prevalence and factors associated with alcohol and drug-related disorders in prison: a French national study , Subst Abuse Treat Prev Policy. 2007; 2: 1.
28. Kessler RC, The epidemiology of dual diagnosis, Biol. Psychiatry, 2004, Nov 15, 56 (10), 730-7
29. Gallois P. et al. L'observance des prescriptions médicales : quels sont les facteurs en cause ? comment l'améliorer ? Médecine, Nov. 2006 : 402-406

TABLE AND FIGURES

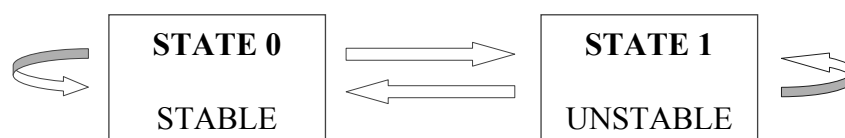


Figure 1: Representation of the two states with the possible four transitions (arrows)

Table 1. Baseline characteristics of the included patients (N = 67)

Data are number percentages.

* Separated parents, deceased or abandonment of the patient by his/her parents

** Other = alcohol, cocaine or drugs (associated with opiates dependence)

Variable	n	%
Gender		
Female	42	37.9
Male	25	62.1
Motivating for consultation		
Opiates consumption	59	90.8
Other**	6	9.2
Working status		
None	30	44.8
Employed	37	55.2
Situation of the parents		
Favorable	38	56.7
Unfavorable*	29	43.2
Prior criminal record		
No	22	34.9
Yes	41	65.1
Prior psychiatric disorders		
No	54	85.7
Yes	9	14.2
Relatives' Addictive behavior		
No	14	20.9
Yes	53	79.1
Children		
0	41	65.1
1	12	19.1
2	6	9.5
3 and more	4	6.3
Siblings		
0	7	11.1
1	22	34.9
2	16	25.4
3 and more	18	28.6
Couple		
No	39	61.9
Yes	24	38.1

Table 2. Observed transitions

Transition	N	%
Stable to stable	862	57.0
Stable to unstable	214	14.1
Unstable to stable	216	14.3
Unstable to unstable	220	14.6

Data are number percentages.

Table 3. Results of multivariate analysis of covariates associated with compliance and associated transitions

Variables					
Transition stable/unstable					
	Estimate	OR	IC 95%	RR	p-value
Prior criminal record, yes	0.63	1.88	[1.20-4.03]	1.80	0.012
Family situation, unfavorable	1.06	2.89	[1.58-4.53]	2.65	<0.001
Addictive behavior in environment, yes	1.12	3.08	[1.59-6.19]	2.47	0.001
Variables					
Transition unstable/stable					
	Estimate	OR	IC 95%	RR	p-value
Age at inclusion (years)	0.03	1.03	[1.001-1.685]	/	0.050

PUBLICATION N°8

Consommations d'opiacés : Suivi au CHU de Nantes

Guillou Landreat M., Sebillé Rivain V., Victorri Vigneau C., Grall Bronnec
M., Venisse J.L., Jolliet P.

Alcoologie et Addictologie, avril 2010

ÉTUDE ORIGINALE

Dr Morgane Guillou-Landreat*, Mme Véronique Sébille-Rivain, Mme Caroline Victorri-Vigneau**, Dr Marie Grall-Bronnec***, Pr Jean-Luc Vénisse***, Pr Pascale Jolliet******

* Service d'addictologie, Centre hospitalier des Pays de Morlaix, 15, rue Kersaint Gilly, F-29672 Morlaix Cedex

Tél. : 33 (0)2 98 62 69 41 – courriel : morgane.guilloulandreat@chu-nantes.fr

** EA 4275 "Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé", Faculté de médecine et de pharmacie, Nantes, France

*** Pôle universitaire d'addictologie et de psychiatrie, Hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, France

**** Laboratoire de pharmacologie, CHU de Nantes, France

Reçu juillet 2010, accepté novembre 2010

Consommation d'opiacés

Un suivi systématisé au CHU de Nantes de 1998 à 2007

Résumé

L'objectif de cette étude était de décrire les substances opiacées à l'origine de dépendance et de demande de soins au sein d'une consultation d'addictologie et de décrire leurs modes de consommation. Méthode : nous avons mené une analyse descriptive transversale et longitudinale des patients ayant consulté pour une dépendance aux opiacés entre 1998 et 2007, grâce à une base de données informatisée permettant une saisie des données de consultation en temps réel. Résultats : 239 patients ont été inclus. L'héroïne reste l'opiacé le plus fréquemment consommé, mais il existe également des dépendances aux médicaments opiacés (sulfates de morphine, buprénorphine et codéine). Les modes de consommation ont beaucoup évolué en dix ans ; la consommation par voie nasale s'est beaucoup développée. Discussion : toutes ces évolutions coïncident avec les données nationales. Mais dans notre étude, nous soulignons une prévalence importante de dépendance aux médicaments opiacés, ce qui est peu relevé dans la littérature. Toutes ces évolutions doivent être enregistrées par les autorités de santé et donc conduire à des modifications des discours de prévention et des adaptations suivies des modalités de prise en charge.

Mots-clés

Opiaqué – Dépendance – Mode de consommation – Médicament.

Summary

Opiate consumption. Systematized follow-up at Nantes university hospital from 1998 to 2007

The objective of this study was to describe the opiate substances responsible for dependence and leading the patient to seek medical attention in an addiction medicine clinic and to describe the modes of opiate consumption. Method: The authors conducted a cross-sectional and longitudinal descriptive analysis of patients consulting for opiate dependence between 1998 and 2007 by means of a database allowing real-time entry of data recorded during the consultation. Results: 239 patients were included. Heroin remains the most commonly consumed opiate, but dependence on opiate medications (morphine, buprenorphine and codeine sulphate) was also observed. Modes of consumption have changed considerably over the last ten years, with a marked growth of nasal consumption. Discussion: All of these changes are in line with national data, but this study emphasizes the high prevalence of dependence on opiate medications, rarely reported in the literature. All of these changes must be recorded by health authorities in order to modify prevention messages and adapt the modalities of management.

Key words

Opiate – Dependence – Modes of consumption – Medications.

Les usages problématiques de drogue concernent entre 210 000 et 250 000 personnes en France. La dépendance aux opiacés est la plus représentée. Il s'agit d'une pathologie chronique caractérisée par une incapacité à contrôler ses consommations et par une perte de contrôle conduisant à la rechute (1, 2). 120 000 personnes suivent un

traitement de substitution aux opiacés en France (données du premier semestre 2007) (3). Les traitements de substitution disponibles depuis 1996 sont la buprénorphine et la méthadone ; ils ont largement démontré leur efficacité dans la prise en charge des patients dépendants des opiacés (4, 5). La buprénorphine peut être prescrite par tout

médecin, alors que la prescription de méthadone relève de centres de soins spécialisés ou de centres hospitaliers.

L'opiacé le plus fréquemment en cause est l'héroïne (6, 7). Mais il existe également des abus ou dépendances à des médicaments opiacés (codéine, sulfates de morphine). Ces traitements sont indiqués comme antalgiques, mais ils ont été détournés par les patients dépendants des opiacés, avec la recherche d'un effet substitutif, avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la méthadone et de la buprénorphine. Le Néocodion® a été en particulier beaucoup détourné ; toutefois, depuis l'introduction des traitements de substitution, la consommation de codéine dans ce contexte s'est très nettement réduite (8). Cependant, l'impact des traitements de substitution sur les consommations de sulfates de morphine est moins clair. Leur prescription a été tolérée jusqu'en 1995, dans l'attente de l'arrivée des traitements de substitution en France, mais ils ne devraient plus être prescrits chez les patients dépendants des opiacés, n'ayant pas d'AMM dans cette indication (7).

À valider
SVP

Ainsi, depuis 15 ans, nous assistons à une évolution des représentations des différents opiacés, en particulier liée à la mise sur le marché des traitements de substitution. Ces changements de représentation entraînent des changements des types de substances opiacées consommées. Par ailleurs, on constate également des changements de modalités de consommation. La voie veineuse majoritaire il y a 20 ans laisse progressivement place aux voies nasale et fumée (9). Dans les centres de soins en addictologie, ces évolutions de types et de modes de consommation d'opiacés se traduisent par un changement des profils des patients. Il est essentiel d'évaluer ces évolutions afin de pouvoir adapter les discours de prévention et les prises en charge thérapeutiques aux nouveaux profils de patients et aux nouveaux modes de consommation.

À valider
SVP

Au CHU de Nantes, le service d'addictologie accueille des sujets présentant une dépendance aux opiacés, en consultation depuis 15 ans. Le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Nantes a conçu, en articulation avec le service d'addictologie, un outil permettant la gestion informatique des données recueillies au cours des consultations depuis 1998.

À valider
SVP

Dans un objectif d'analyse descriptive des consommations d'opiacés dans notre file active de patients depuis dix ans, nous avons donc mené une étude sur les types et les modes de consommation d'opiacés chez les sujets consultant en addictologie.

Matériels et méthode

L'outil informatique

L'outil informatique a été créé par le CEIP et le service d'addictologie du CHU de Nantes. Les données sont anonymisées, et les patients donnent leur consentement oral pour la saisie et l'exploitation des données cliniques. Cette base de données a été déclarée à la CNIL. Les données sont saisies en temps réel lors des consultations par le médecin lui-même.

Les données recueillies concernent les caractéristiques à la première consultation (sexe, âge, substance motivant la consultation, antécédents judiciaires, psychiatriques, antécédents de conduites addictives dans l'entourage, histoire familiale : séparation, rupture, abandon), ainsi que l'ensemble des données collectées prospectivement (insertion socioprofessionnelle, situation familiale, données concernant la prescription de traitement).

Population cible

Nous avons inclus les patients consultant en addictologie entre 1998 et 2007 pour une dépendance aux opiacés. Les patients inclus étaient au moins âgés de 15 ans, âge minimum nécessaire pour consulter en addictologie et pour bénéficier éventuellement d'un traitement de substitution aux opiacés ; il n'y avait pas de limite d'âge maximum pour l'inclusion. Le consentement oral des patients était recueilli, ainsi que celui des parents pour les sujets âgés de moins de 18 ans.

Analyse statistique

L'analyse descriptive comporte des estimations ponctuelles, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyennes [min - max] pour les variables quantitatives.

Tableau 1 : Analyse descriptive des substances opiacées motivant des demandes de consultation

Substance	N	Pourcentage (%)
Héroïne	160	67,0
Médicaments opiacés	79	33,0
Codéine	29	12,1
Buprénorphine	25	10,5
Morphine	24	10,0
Méthadone	1	0,4

Résultats

Variables sociodémographiques

239 sujets ont consulté pour une dépendance aux opiacés, soit 31,8 % de l'ensemble des sujets ayant consulté durant cette période (N = 752). L'âge moyen des sujets était de 32,7 ans (médiane = 32,3 ; min = 15,7, max = 61,0). Ce groupe était constitué à 69 % d'hommes et 31 % de femmes. 49,8 % des sujets avaient une activité salariée. Ils avaient tous une couverture sociale. La majorité des sujets étaient célibataires (61,1 %) et sans enfant (60,3 %). On retrouvait des antécédents judiciaires dans 64,4 % des cas.

Antécédents

Les antécédents familiaux de conduites addictives étaient fréquents : 69,5 % déclaraient de tels antécédents (abus ou dépendance à toute substance psychoactive) chez leurs parents et 38,5 % dans leur fratrie. On retrouvait des antécédents psychiatriques personnels dans 12,1 % des cas. Par ailleurs la majorité des sujets étaient dépendants de plusieurs substances psychoactives : 79,9 % d'entre eux avaient au moins un abus ou une dépendance à une autre substance psychoactive – au cannabis dans 54,8 % des cas et à la cocaïne dans 47,7 % des cas.

Les opiacés

La substance principalement en cause était l'héroïne dans 67 % des cas. Les demandes de consultation pour l'héroïne ont augmenté de 1997 à 2000, puis sont restées stables de 2000 à 2004, et ont de nouveau augmenté à partir de 2004. Toutefois, les demandes concernaient aussi des mésusages de substances opiacées médicamenteuses

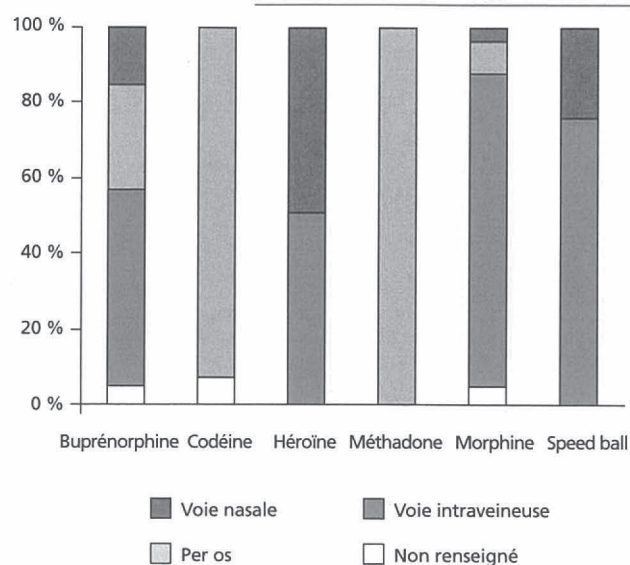


Figure 1. – Voies d'administration des opiacés chez les patients.

dans plus de 30 % des cas : codéine, buprénorphine et morphine, à proportions égales (tableau I). Mais les demandes pour les substances opiacées médicamenteuses sont restées stables pendant dix ans.

Les modes de consommation

47 % des patients rapportaient un mode de consommation par voie veineuse, 35,5 % par voie nasale et 15,5 % par voie fumée. La voie intraveineuse était majoritaire pour la morphine (80 %), alors qu'elle représentait la moitié des modes d'administration choisis par les patients consommant de l'héroïne ou de la buprénorphine (figure 1). L'analyse longitudinale montre une évolution des modes de consommation de l'héroïne depuis dix ans : la proportion de consommateurs par voie veineuse est passée de 80 % en 1998 à 25 % en 2007 (figure 2).

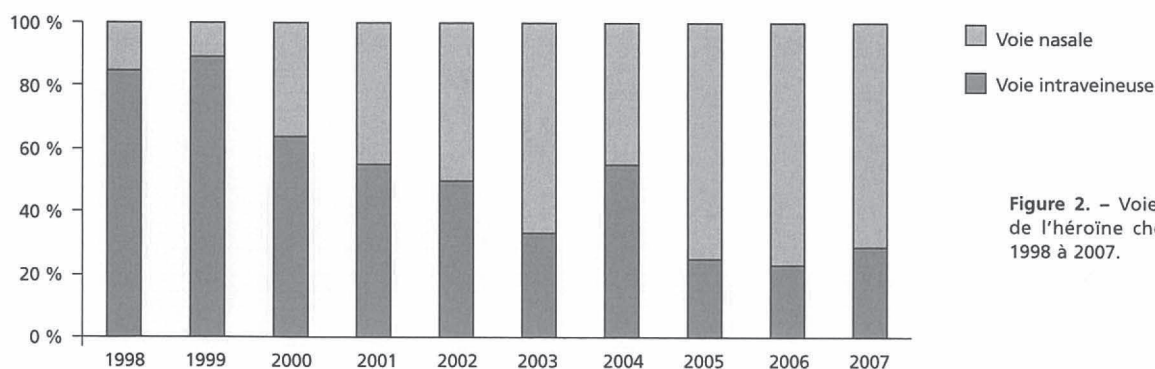


Figure 2. – Voies d'administration de l'héroïne chez les patients de 1998 à 2007.

Tableau II : Statuts sérologiques des patients dépendants des opiacés

Sérologie	N	Pourcentage (%)
VIH +	13	5,4
VHC +	84	35,1
VHB +	21	8,8
Coinfection VIH/VHC	7	2,9

Statuts sérologiques

Dans le tableau II sont présentées les prévalences des sérologies positives (VIH, VHB, VHC) dans notre population. Les infections par le VHC sont les plus fréquentes.

Discussion

Nous avons montré dans cette étude une nette évolution des modalités de consommation des opiacés chez les patients consultant en addictologie depuis 1998. Tout d'abord, nous constatons une variation des demandes de consultation pour dépendance à l'héroïne : le nombre de demandes, après une stabilisation de 1998 à 2004, est en augmentation depuis 2004. L'augmentation des demandes de soins est parallèle à une augmentation de la disponibilité de l'héroïne, avec le constat au niveau national d'une amplification du trafic d'héroïne depuis 2004 (10) et une baisse des coûts constatée en France et en Europe (6, 11). Nos résultats contrastent néanmoins avec les données européennes, pour lesquelles la consommation problématique d'héroïne semble globalement plutôt en baisse depuis dix ans (11).

Buprénorphine et méthadone

Au-delà des variations du trafic d'héroïne, nous assistons également à des changements de représentation de l'héroïne pouvant favoriser sa consommation. Les deux principaux facteurs expliquant ces changements sont, d'une part, la mise sur le marché en 1995 de la méthadone, puis en 1996 de la buprénorphine, et, d'autre part, le développement d'une politique de réduction de risques.

La large disponibilité de la buprénorphine a eu, en particulier, des effets évidemment largement positifs et a permis, entre autres, de permettre des restrictions de la disponibilité de l'héroïne depuis 1996. Mais, du fait du développement de trafics, la buprénorphine a souffert assez rapidement d'une représentation négative de "drogue de rue" et de "drogue légale" (7). Elle a alors parado-

xalement permis l'accès aux opiacés à de "nouveaux types" de consommateurs. On a ainsi assisté au développement de la dépendance à la buprénorphine et à l'émergence de demandes de consultations pour une consommation problématique de cette substance. Dans notre étude, la buprénorphine concernait 10,5 % des sujets consultant pour une consommation problématique d'opiacés. Il peut s'agir de patients ayant été dépendants de l'héroïne et ayant développé ensuite un mésusage et une dépendance à la buprénorphine, mais il existe également des primo-dépendances à la buprénorphine. Nous n'avons pas mesuré ce phénomène dans notre étude, mais il semble rester relativement stable et peu fréquent selon l'enquête OPPIDUM 2008 (12).

Par ailleurs et paradoxalement, le développement des prescriptions de buprénorphine a également entraîné indirectement une revalorisation des représentations de l'héroïne. L'image de l'héroïne est désormais dissociée de celle de l'injection, avec le développement d'autres modes de consommation (voie nasale, fumée). Dans notre étude, nous constatons effectivement une évolution en dix ans des modes de consommation de l'héroïne. Les consommations par voie veineuse ne concernent plus que 25 % des sujets en 2007, alors qu'elles en concernaient 80 % il y a dix ans. On assiste au développement des consommations par voie nasale à l'heure actuelle, qui tendent à être considérées comme "moins à risque" par les consommateurs. Mais on sait malheureusement que ce mode de consommation, même s'il est probablement moins contaminant, est aussi à risque de contamination, en particulier par le VHC : 35,6 % des patients en sont d'ailleurs porteurs. Cette évolution des modes de consommation est spécifique de l'héroïne dans notre étude, puisque concernant les autres opiacés, et en particulier les sulfates de morphine, la voie veineuse reste fréquente.

Ce mode de consommation pour les médicaments opiacés et la réduction de la voie intraveineuse pour l'héroïne contrastent avec les données internationales, où la consommation des médicaments opiacés (chez les sujets ayant uniquement un mésusage de médicaments opiacés, sans héroïne) se fait majoritairement par des voies autres que la voie intraveineuse, alors que celle-ci reste très fréquente pour l'héroïne (13). Mais il ne s'agit pas des mêmes traitements opiacés. Dans notre étude, le mésusage par voie veineuse concerne surtout les sulfates de morphine, alors qu'aux États-Unis par exemple, les médicaments opiacés concernés sont plus variés (acétaminophène et codéine, hydromorphone, oxycodone, sulfates de morphine) et les sulfates de morphine ne sont pas ceux qui font le plus fré-

À valider
SVP

À valider
SVP

À valider
SVP

À valider
SVP

quemment l'objet d'un mésusage (14). De plus, plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que le mode d'administration des médicaments opiacés dépend de deux facteurs : le type de médicament opiacé, en sachant par exemple que la galénique des sulfates de morphine fait qu'ils sont facilement injectables, et la sévérité de la dépendance (15). Dans notre étude, nous pouvons émettre l'hypothèse que le mode de recrutement via une consultation spécialisée hospitalière d'addictologie au sein d'un hôpital psychiatrique crée un biais de recrutement avec une population plus sévère. Plusieurs variables corroborent cette hypothèse, en particulier la fréquence des antécédents familiaux de dépendance et la prévalence des polyconsommations. Seuls les antécédents psychiatriques sont paradoxalement peu fréquents, mais il s'agit d'antécédents autorapportés, ce type de recueil étant probablement peu fiable.

À valider
SVP

Par ailleurs, l'héroïne est, grâce au développement de la substitution et des politiques de réduction des risques, aussi dissociée de la contamination par le VIH. Nous montrons ici que les infections par le VIH sont désormais beaucoup plus rares chez les consommateurs d'héroïne, puisqu'elles concernent 5,4 % des sujets, ce qui correspond aux données nationales (5). De plus, la consommation d'héroïne n'est plus associée à la marginalisation sociale : la plupart des personnes sont insérées et travaillent, comme nous l'avons montré. Enfin, il faut également souligner que l'héroïne apparaît comme une drogue plus luxueuse comparativement à la buprénorphine de rue car beaucoup plus coûteuse (7).

En ce qui concerne la méthadone, on note qu'elle a toujours gardé en France une image plus positive, tant au niveau de son efficacité que de son cadre de prescription et de la quasi absence de mésusage et de trafic. Nous constatons d'ailleurs que seul un patient sur 239 a consulté pour une consommation problématique de méthadone en dix ans, ce qui correspond aux données nationales ; l'enquête menée chez les usagers de CAARUD en 2006 retrouvait que seuls 2 % des usagers rapportaient la méthadone comme substance leur posant le plus de problèmes (16).

À valider
SVP

Les substances opiacées médicamenteuses

D'autre part, nous montrons que 30 % des demandes de soins pour opiacés concernent des substances opiacées médicamenteuses. Nous avons déjà évoqué les consommations de buprénorphine, mais les consommations problématiques de codéine et de sulfates de morphine sont également fréquentes. Ces résultats reflètent une

augmentation probable du mésusage des traitements médicamenteux opiacés, ce qui est également noté dans les pays nord américains. Aux États-Unis, l'usage non médical des médicaments opiacés a quadruplé en 20 ans (14), et ce mésusage est à l'origine d'une morbi-mortalité croissante (13). Concernant les sulfates de morphine (Skenan®, Moscontin®), nous observons que l'impact des traitements de substitution n'a été que partiel. Les mesures d'exclusion de la liste des médicaments de substitution aux opiacés et de restriction des prescriptions ont néanmoins réduit leur disponibilité (7), mais n'ont pas totalement enrayé leur consommation. Ils posent de plus le problème du mésusage par voie intraveineuse, les sulfates de morphine sont d'ailleurs rapportés comme la substance posant le plus problème chez 6,7 % des usagers de CAARUD (16).

À valider
SVP

Concernant la codéine (Néocodion®, Efferalgan codéiné®, Codoliprane®), on peut distinguer plusieurs profils de consommateurs. Certains médicaments tels que le Néocodion® ont été extrêmement consommés dans un but de "substitution sauvage" par des sujets initialement dépendants de l'héroïne, mais le développement des campagnes de substitution a enrayé ce phénomène. Cependant, il persiste quelques usagers de codéine, en particulier chez des polyconsommateurs (3). Mais on rencontre également un autre profil de sujets dépendants de la codéine, naifs de tout autre opiacé et qui développent une primo-dépendance à la codéine, en particulier au Codoliprane® ou à l'Efferalgan codéiné®. Il existe malheureusement très peu de données et d'études sur ce sujet dans la littérature, alors que dans notre étude, la proportion de sujets demandeurs de soins pour un problème de codéine est importante. Les dépendances à la codéine sont souvent mises en lien avec une primo-dépendance à l'héroïne "autosubstituée" par la codéine (3, 7). Mais il existe probablement un biais de recrutement, car beaucoup des données disponibles sur la dépendance aux opiacés le sont via le recueil en centre de soins spécialisés, alors que notre population est celle d'une consultation médicale hospitalière d'addictologie.

La codéine, qui, nous le voyons dans notre étude, peut représenter en proportions égales le même nombre de demandes de consultation que la buprénorphine ou les sulfates de morphine, pose le problème majeur de sa disponibilité. Contrairement aux autres médicaments opiacés, son accès peut être libre en pharmacie, permettant un accès facile aux opiacés à toute personne fragile. Ainsi, une étude récente menée sur l'automédication en pharmacie rapportait 15,1 % de mésusage de codéine chez les patients en ayant consommé le mois précédent (17).

**Substances associées
et modes de consommation**

Enfin, nous remarquons que les consommations de substances psychoactives associées sont très importantes dans notre étude. Plus de la moitié des sujets rapportaient un abus ou une dépendance au cannabis, et 47,7 % à la cocaïne. Ces résultats sont très élevés comparativement aux données européennes : en 2006, les consommations d'une drogue secondaire concernaient 28 % des sujets pour la cocaïne et 14 % pour le cannabis. Mais il ne s'agissait que de sujets dépendants de l'héroïne, alors que dans notre étude, il s'agissait de sujets dépendants de tout opiacé (licite ou illicite). Cependant, les prévalences élevées de polyconsommations, en particulier de cocaïne, correspondent bien aux données nationales et internationales, la plupart des études reconnaissant une augmentation des pratiques de polyconsommation et une augmentation des consommations de cocaïne en France et en Europe ces dernières années (18, 19).

Notre étude souligne de nombreux points importants sur l'évolution des modes de consommation d'opiacés. Nous observons une prévalence très élevée de polyconsommations, avec un retour de l'association héroïne-cocaïne. De plus, la consommation par voie veineuse tend à diminuer, avec une diversification des voies d'administration de l'héroïne. Les risques sanitaires et sociaux évoluent avec les changements de modes de consommation, avec en particulier des risques de réaugmentation des overdoses (polyconsommations, perception moins bonne du risque par voie fumée ou voie nasale) ou des risques de transmission virale par le VHC. Les discours de santé publique et de prévention commencent à évoluer et à s'adapter aux changements de représentation. Une étude récente a ainsi été menée en France, interrogeant des sujets dépendants des opiacés sur l'overdose. Le mode de consommation par voie nasale était prédominant (67,5 %) versus un mode de consommation par voie veineuse faible (13,7 %). Cependant, parmi cette population, 15 % déclaraient avoir déjà fait ou croire avoir déjà fait une overdose. 70 % de ces usagers déclaraient ne jamais avoir eu d'informations sur les risques d'overdose par un professionnel (20). Un outil de prévention intitulé "comment prévenir les overdoses" a donc été créé et mis à large disposition des publics usagers de drogues dans un objectif de réduction des risques (20). Ainsi, il serait souhaitable de continuer à modifier les discours de prévention et de les adapter à ces nouveaux modes de consommation.

**Pour une modification des discours
de prévention**

Nous soulignons également qu'il existe une prévalence non négligeable de dépendances aux médicaments opiacés dans notre étude. Ce phénomène est peu exploré en France. La buprénorphine n'est pas la seule en cause ; on observe des dépendances à la codéine et aux sulfates de morphine. De plus, les sujets consommateurs de sulfates de morphine sont les plus fréquemment injecteurs. Or, les discours de prévention sur les risques de dépendance et liés à l'injection concernant les médicaments opiacés sont quasi inexistantes. De plus, la codéine étant en accès libre, cette disponibilité se justifiant par une efficacité antalgique et antitussive incontestable, les pharmaciens jouent là un rôle important d'information, de prévention et de dépistage vis-à-vis des risques de dépendance à la codéine. Enfin, la galénique des morphiniques, en particulier des sulfates de morphine, en facilite la prise par voie veineuse, ce qui implique des risques sanitaires accrus. Nous attirons l'attention sur l'importance de développer des discours de prévention vis-à-vis des risques liés à l'injection chez les sujets dépendants des sulfates de morphine, et également de s'interroger sur la disponibilité chez les patients polyconsommateurs des sulfates de morphine 15 ans après l'introduction des traitements de substitution en France. Le développement des campagnes antidouleur et la promotion des traitements antalgiques jouent certainement un rôle important dans cette disponibilité. Mais des mesures d'encadrement et de réévaluation des prescriptions par des spécialistes en cas de prescription de traitement antalgique opiacé à long terme pourraient peut-être s'avérer intéressantes par exemple.

Toutes ces évolutions doivent être enregistrées par les autorités de santé et donc conduire à des modifications des discours de prévention et des adaptations suivies des modalités de prise en charge. Les discours de prévention et de réduction des risques doivent s'adapter aux nouveaux modes de consommation, en particulier par voie nasale, et aux risques de transmission virale inhérents. Il est également essentiel de considérer l'ampleur non négligeable des dépendances aux médicaments opiacés et de prendre des mesures adaptées, en particulier concernant leur disponibilité, leur réglementation et leur galénique, mais aussi en termes de discours de prévention. ■

Remerciements. – Cette étude a été réalisée avec le soutien financier de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT).

M. Guillou-Landreat, V. Sébille-Rivain, C. Victorri-Vigneau,
M. Grall-Bronnec, J.-L. Vénisse, P. Jolliet
**Consommation d'opiacés. Un suivi systématisé au CHU de Nantes
de 1998 à 2007**

Alcoologie et Addictologie 2011 ; 33 (1) : 000-000

Références bibliographiques

- 1 - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC : APA, 1994.
- 2 - McLellan T, Lewis D, O'Brien C, Kleber H. Drug dependence, a chronic medical illness implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *The Journal of American Medicine Association* 2000 ; 284 (13) : 1693.
- 3 - Costes JM. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France : estimations 2006. *Tendances OFDT* 2009 ; (69) : 4 p.
- 4 - Fatseas M, Auriacombe M. Why buprenorphine is so successful in treating opiate addiction in France. *Current Psychiatry Reports* 2007 ; 9 (5) : 358-364.
- 5 - Marion JJ. Methadone treatment at forty. *NIDA's Science and Practice Perspectives* 2005 ; 3 (1) : 25-33.
- 6 - Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Drogues, chiffres-clés. Paris : OFDT, 2010 (<http://www.ofdt.fr>).
- 7 - Toufik A, Escots S, Cadet-Taïrou A. La transformation des usages de drogues liée à la diffusion des traitements de substitution aux opiacés. In : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999. Paris : OFDT, 2009 :10-25.
- 8 - Bello PY et al. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2001. Rapport TREND, Tome 1. Paris : OFDT, 2002.
- 9 - Bello PY, Toufik A, Gandilhon M, Giraudon I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003. Rapport TREND. Paris : OFDT, 2004 (<http://www.ofdt.fr>).
- 10 - Gandilhon M, Hoareau E. Les évolutions du petit trafic d'héroïne et de cocaïne en France. In : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999. Rapport TREND. Paris : OFDT, 2009 : 124-136.
- 11 - Office Européen des Drogues et Toxicomanies. État du phénomène de la drogue en Europe. Rapport annuel. Luxembourg : OEDT, 2009.
- 12 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. Enquête OPPIDUM 20, octobre 2008 (<http://www.afssaps.fr> ; consultée le 20 octobre 2010).
- 13 - Fischer B, Patra J, Firestone Cruz M, Gittins J, Rehm J. Comparing heroin users and prescription opioid users in a Canadian multi-site population of illicit opioid users. *Drug and Alcohol Review* 2008 ; 27 : 625-632.
- 14 - Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Nonmedical use of prescription pain relievers. The NSDUH Report. Rockville, MD : Office of Applied Studies, 21 mai 2004.
- 15 - Young AM, Havens JR, Leukefeld CJ. Route of administration for illicit prescription opioids: a comparison of rural and urban drug users. *Harm Reduction Journal* 2010 ; 7 : 24.
- 16 - Toufik A, Cadet-Taïrou A, Janssen E, Gandilhon M. Première enquête nationale sur les usagers des CAARUD. *Tendances OFDT* 2008 ; (61).
- 17 - Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication: a pharmaco-epidemiological pilot study based on community pharmacies in France. *Drug Safety* 2009 ; 32 (10) : 859-873.
- 18 - Wiessing L, Olszewski D, Klempova D, Vicente J, Griffiths P. EMCDDA annual report 2009: cocaine and heroin maintain firm hold on Europe's drug scene. *Eurosurveillance* 2009 ; 14 (46).
- 19 - Escots S, Reynaud-Maurupt C, Cadet-Taïrou A. La cocaïne et la diffusion de ses usages. In : Les usages de drogues illicites en France depuis 1999. Paris : OFDT, 2009 : 51-61.
- 20 - Wilquin M, Guirlet D, Gérard A. Étude du niveau de connaissance des facteurs de risques d'overdose par les usagers de drogues dans 3 départements français (Meuse, Somme, Haute-Loire). *Le Flyer* 2010 ; (39) : 12-20.

PUBLICATION N°9

Impact des politiques de santé publique sur les consultations en
addictologie

Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Grall Bronnec M., Sebille Rivain
V., Venisse J.L., Jolliet P.,

A paraître dans Annales Médicopsychologiques

ABSTRACT

Introduction

Les addictions font partie des priorités de santé publique et depuis 15 ans de nombreuses mesures ont été prises en France dans un objectif de réduction des consommations des substances psychoactives.

Objectif

Nous avons mené une étude descriptive longitudinale de 1998 à 2007 sur une file active de patients consultant en addictologie afin d'analyser les évolutions en fonction des politiques de santé publique.

Méthode

Nous avons mené une analyse descriptive transversale et longitudinale des patients ayant consulté pour une dépendance à une ou plusieurs substances psychoactives entre 1998 et 2007 grâce à une base de données informatisée permettant une saisie des données de consultation en temps réel.

Résultats

752 sujets ont été inclus de 1998 à 2007. Les consultations ont beaucoup évolué en 10 ans. De même, les profils des consultants ont changé (représentation des âges, motifs de consultations, modes de consommations de SPA).

Discussion

Les politiques de santé publique ont clairement un impact sur les profils des patients consultant en addictologie. L'évaluation et le suivi de ces changements sont très importants en complément des systèmes d'évaluation en place (addictovigilance) afin de permettre un ajustement et d'envisager des mesures réglementaires ou thérapeutiques adaptées.

Mots clés

Addictions, santé publique, méthadone, buprénorphine

Abstract

Introduction

In France, substance related disorders are a great public health problem. Politics decided measures to reduce substance use. Some were to reduce accessibility to substance, others were to reduce substance related harmful and some others were to organize cares.

Objective

We led a study in an addictology unit from 1998 to 2007 to follow evolution of patients according to public health measures.

Method

We have carried out a forecast study on a 10-year period following persons who ask for help for substance use disorders in an addictology unit. We led a forecast descriptive analysis.

Results

752 patients were included between 1998 and 2007. We describe a lot of change in ten years in attendance and in patients. Substance related disorders changed and reasons to ask for help changed: heroin consumption grew up and cannabis got down. Moreover, patients got older during ten years and several characteristics changed between 1998 and 2007.

Discuss

Politics measures does impact on addictology unit and patients who ask for help. Substance use disorders are different (age, substance mainly in cause, way of consumption) due to several measures. Follow up study with systematic data, like in this study, are very interesting to better understand changes in substance use disorders. We should arrange our cares organization to adapt to these changes.

Key words

Substance related disorders, public health, buprenorphine, methadone

1. INTRODUCTION

Au cours du 20ème siècle, de nombreuses mesures se sont succédées dans un objectif de lutte contre la consommation d'alcool et ses dérivés, ainsi que contre l'usage de drogues. Mais les mesures étaient segmentées substance par substance. La constitution d'un plan quinquennal de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et Toxicomanies (MILDT) de 1998 à 2003 a marqué un changement car ce plan intégrait l'ensemble des substances psychoactives addictives (13).

De nombreuses mesures ont ainsi été prises depuis 15 ans : tout d'abord, des mesures visant à réduire la disponibilité et l'accessibilité des substances psychoactives, telles que les multiples augmentations de prix de tabac depuis 1991 ou les mesures d'encadrement de prescriptions et de délivrances de médicaments addictogènes (arrêt de commercialisation de l'amineptine en 1999 car cas d'abus et de dépendance par exemple).

D'autre part, des mesures répressives ont été mises en place, telle que l'interdiction de fumer dans les lieux publics (3,16). Des mesures alternatives ont été également développées au niveau judiciaire, comme les « stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants » (4). Il s'agit d'une mesure intermédiaire entre la sanction pénale et le suivi médical suite à une interpellation, sous forme de stages d'information éducative. En 2008, 1600 stages ont été ordonnés dont 300 chez des mineurs (17).

Au niveau prévention et soins, de nombreuses mesures ont également été prises. Nous avons assisté au développement d'une politique de réductions de risques pour les usagers de drogues par voie intra veineuse avec en particulier le développement de Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues : CAARUD (Loi du 09/08/2004) (14). De plus, l'accès aux traitements de substitution aux opiacés a été nettement favorisé dès 1995 avec l'élargissement de délivrances de méthadone aux centres de soins spécialisés pour les toxicomanes, et autorisation de mise sur le marché de la buprénorphine en 1996 (2,9). De plus à partir de 2002, la primoprescription de méthadone a été autorisée en milieu hospitalier (2).

Enfin, dans un objectif d'évaluation des phénomènes de pharmacodépendances, un système national d'évaluation de la pharmacodépendance dépendant de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a été instauré en France dès 1990. Pour ce faire, elle coordonne un dispositif de 10 centres d'addictovigilance situés dans les principaux CHU qui prépare les travaux de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes. Celle-ci

rend 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.

Les Centres d'addictovigilance ou centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ont des missions très importantes dans la lutte contre les usages abusifs ou détournés et les dépendances constatées avec les substances psycho-actives, médicamenteuses ou non. Ils remplissent 3 missions principales : recueillir les données nécessaires à l'évaluation de la pharmacodépendance, informer et former les professionnels de santé, et effectuer des travaux de recherche. Leur existence et leurs missions ont été officialisées par le décret n°99-249 du 31 mars 1999 dont les dispositions ont été insérées dans le code de la santé publique aux articles R.5132-99 et R.5132-112 à R.5132-116. Ils participent à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie (5).

Toutes ces différentes mesures instaurées, de la répression à la réduction des risques en passant par l'évaluation, la formation et les soins, ont un impact sur les modalités de consommation de substances psychoactives. Ces modifications de modalités de consommation entraînent progressivement des modifications des demandes de soins rencontrées dans les centres d'addictologie.

Le centre d'addictovigilance de Nantes a conçu en articulation avec le service d'addictologie un outil informatique permettant la gestion informatique des données recueillies au cours des consultations depuis 1998. Au CHU de Nantes, le service d'addictologie accueille des sujets présentant tous types d'addictions, en particulier des dépendances à toutes substances en consultation depuis 15 ans.

Ainsi afin d'analyser l'évolution des consommations et des consultations en addictologie, nous avons mené une étude longitudinale d'une file active de patients consultant en addictologie au CHU de Nantes.

2. MATERIEL ET METHODE

A. L'outil informatique

L'outil informatique a été créé par le CEIP et le service d'addictologie du CHU de Nantes.

Les données sont anonymisées, les patients donnaient leur consentement oral pour la saisie et l'exploitation des données cliniques. Cette base de données a été déclarée à la CNIL.

Les données sont saisies en temps réel lors des consultations par le médecin lui-même.

Les données recueillies concernent les caractéristiques à la première consultation (sexe, âge, statut socioprofessionnel, situation familiale, substance motivant la consultation, mode de consommation, statut sérologique) ainsi que des données collectées prospectivement.

B. Population cible

Nous avons inclus les patients consultant en addictologie entre 1998 et 2007 pour une dépendance à une ou plusieurs SPA.

Les patients inclus étaient âgés de minimum 15 ans et 3 mois, âge minimum légal nécessaire pour consulter en addictologie, il n'y avait pas de limite maximum d'âge pour l'inclusion.

Le consentement oral des patients étaient recueillis, ainsi que celui des parents pour les sujets âgés de moins de 18 ans.

C. Analyse statistique

L'analyse descriptive comporte des estimations ponctuelles, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyennes [min - max] pour les variables quantitatives.

3. RESULTATS

3.1. Analyse descriptive transversale

3.1.1. Variables sociodémographiques

752 sujets ont été inclus. 70 % étaient des hommes. La moyenne d'âge était de 30 ans [15.5-68.5]. 43.6% des sujets avaient une activité salariée et 97.7 % des sujets avaient une couverture sociale. La majorité étaient célibataires (70.2%) et sans enfants (67.3%).

Le nombre moyen de consultations par sujet était de 25 [1-139].

3.1.2. SPA principales et modalités de consommation

Les SPA principales motivant la demande de soins étaient représentées majoritairement par le cannabis (42.8%) et les opiacés (31.8%). Puis à une moindre fréquence, nous retrouvons l'alcool (11.9%), les benzodiazépines (7.0%) et la cocaïne (3.0%). Les autres SPA (ecstasy,

LSD, solvants) représentaient 3.5% des demandes. Les profils médicosociaux des sujets variaient selon les substances psychoactives motivant les demandes de soins (8).

Les polyconsommations concernaient plus de $\frac{3}{4}$ des sujets quelque soit la SPA principale.

3.2. Analyse longitudinale

3.2.1. Evolution des consultations

➤ Nombre de consultations

L'évolution des consultations de 1998 à 2007 (du nombre de patients de la file active vus par an, de nouveaux patients et le nombre de consultation par an) est rapportée sur la figure 1.

Le nombre de nouveaux patients par an est resté stable. Mais le nombre total de patients de la file active par an a augmenté progressivement, ce qui peut s'expliquer par une rétention des patients.

Le nombre de consultations par an a augmenté de manière quasi exponentielle, en particulier après 2002.

FIGURE 1

➤ Motifs de consultations

Les motifs de consultation et les substances psychoactives en cause ont beaucoup évolué en 10 ans (Figure 2).

FIGURE 2

On observe deux phénomènes importants. Tout d'abord, le nombre de demandes de consultations pour le cannabis a beaucoup augmenté en 2002, puis a rediminué après 2004. D'autre part, les demandes de soins pour héroïne ont nettement augmenté après 2004. Les nouvelles demandes pour l'héroïne étaient quasi égales à celles pour le cannabis en 2006.

Pour les autres substances psychoactives, les demandes sont restées relativement stables. Les demandes de soins pour psychostimulants en particulier (cocaïne, ecstasy) sont toujours restées faibles.

3.2.2. caractéristiques des consultants

➤ *Age des consultants*

FIGURE 3

La représentation des tranches d'âge a évolué. La population a plutôt vieilli avec une diminution des sujets de moins de 20 ans (20% en 1998, moins de 10% en 2007) et une nette augmentation des sujets de plus de 40 ans (20% en 1998, 35% en 2007). Le nombre de sujets de 21/30 ans est resté relativement stable au cours des 10 ans.

➤ *Modes de consommations*

Les modes de consommation ont évolué. Les consommations d'héroïne ont augmenté mais les modes de prises (voie veineuse, voie nasale ou fumée) ont changé en 10 ans (figure 3). On observe une large diminution des prises par voie veineuse dès 2001/2002.

FIGURE 4

➤ *Statuts sérologiques*

Dans le tableau 1 ci-dessous sont présentés le nombre absolu de nouveaux patients ayant une sérologie positive (VIH, VHB, VHC) par année. On note une diminution des séroprévalences pour les trois virus. On remarque également que les infections par VHc sont prédominantes par rapport à celles par le VIH.

ANNEE	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
VHB	12	6	1	3	2	1	3	2	1	0
VHC	20	23	9	15	6	5	9	9	5	1
VIH	4	3	2	3	2	0	1	3	0	0

Tableau 1. Nombre de patients ayant une sérologie positive parmi les nouveaux patients vus par année

3.2.3. Les traitements de substitution aux opiacés

Dans la figure 4 et tableau 2 sont présentés le nombre de nouveaux patients pour lesquels un traitement de substitution a été instauré. Le nombre de mise sous buprénorphine a augmenté

les 2 premières années puis est resté stable. Le nombre de prescriptions de méthadone a augmenté après 2002.

FIGURE 5 et TABLEAU 2

4. DISCUSSION

Dans cette étude, nous notons une évolution significative des consultations et des consultants en addictologie au cours des dix dernières années. Toutes ces évolutions peuvent être mises en lien avec des politiques en matière d'addictions.

Tout d'abord, nous observons l'impact du développement des traitements de substitution en France. Le nombre de demandes de traitements par buprénorphine augmente en 1998/1999, premières années après l'AMM puis reste stable ensuite. De plus on note des demandes de traitement par méthadone dès 2002, date d'autorisation de primoprescription en milieu hospitalier (6). Il faut en effet rappeler que le cadre de suivi dans notre étude était celui d'une consultation hospitalière d'addictologie et non d'un centre spécialisé de soins pour toxicomanes. La substitution aux opiacés a aussi un impact sur la rétention en traitement, l'âge des patients et le nombre de consultations. En effet, les traitements de substitution aux opiacés sont des traitements chroniques dont la prescription s'inscrit sur du long cours, voire à vie selon certains auteurs (1,10). Il en découle une rétention relativement importante des patients suivis et un vieillissement des patients, alors que les patients dépendants aux opiacés ne vieillissaient pas avant la substitution. Ainsi, dans l'Etat de New York, plusieurs patients sous méthadone sont âgés de plus de 80 ans (10), ce qui pose la question de la gestion de comorbidités somatiques importantes.

On constate ainsi dans notre étude que pour un nombre de patients total relativement stable, le nombre de consultations par an croît exponentiellement en particulier après 2002, c'est à dire après le début des instaurations de traitement par méthadone en milieu hospitalier. Plusieurs facteurs expliquent cette augmentation du nombre de consultations par patient et par an. Tout d'abord, le suivi de patients sous traitements de substitution exige réglementairement (ordonnance de 28 jours maximum pour la buprénorphine, et maximum 14 jours pour la méthadone) des consultations médicales fréquentes. Mais au-delà de l'aspect réglementaire, de nombreuses études ont montré qu'un suivi médicopsychologique rapproché améliore les résultats des prises en charge de patients sous traitements de substitution (1,10,11). L'exigence médicale est également liée au contexte de prescription. Les délivrances de traitement de substitution ne se faisant pas sur place, elles se font dans les pharmacies de ville. De plus au cours du traitement de substitution aux opiacés, la question du relais en libéral doit

être envisagée ; le médecin prescripteur a donc un rôle central dans l'articulation avec le réseau incluant les pharmaciens et médecins de ville (12).

Un autre effet, certes paradoxal, que nous constatons de la large disponibilité des traitements de substitution est ce que certains appellent « un retour en force de l'héroïne » depuis 2004. La buprénorphine est source de trafic et de mésusage important, du fait d'une minorité de patients. Elle est donc qualifiée de « drogue de rue » et est peu onéreuse, l'image et la représentation de l'héroïne en est alors indirectement revalorisée (15).

Nous observons également l'impact des politiques de réduction de risque. Nous notons des évolutions des modes de consommation de substances psychoactives, avec une franche diminution des consommations par voie veineuse au profit de la voie nasale. L'évolution se ressent au niveau infectieux. Les infections par le VIH, le VHB ou le VHC se raréfient en 10 ans. Le VHC reste néanmoins l'infection virale la plus fréquente, ce qui correspond parfaitement avec les données nationales et internationales (7, 10).

Enfin, la mise en place des consultations de jeunes consommateurs de cannabis en 2005 a aussi des répercussions sur les consultants en addictologie. En effet, malgré le fait que notre consultation soit identifiée comme consultation de jeune consommateur, la moyenne d'âge des consultants diminue dès 2005, avec en particulier une baisse des moins de 20 ans, et le nombre de demandes de soins pour le cannabis diminue. L'hypothèse la plus probable est qu'il s'agit probablement d'un phénomène de diffraction des demandes de soins, les différents lieux de consultations dédiés aux jeunes consommateurs ont probablement été bien identifiés et utilisés à bon escient.

Nous constatons donc que toutes les mesures prises successivement dans le domaine des addictions ont eu un impact important sur les profils des patients consultant en addictologie, même si parfois les effets engendrés n'étaient pas ceux souhaités initialement. L'instauration de suivi systématique tel que celui que nous l'avons mené permet une meilleure appréhension des profils des patients consultant pour des problèmes de pharmacodépendances. Cette évaluation est complémentaire du système d'évaluation de la pharmacodépendance ou addictovigilance, qui évalue les substances. L'objectif à terme de ce type d'évaluation et du suivi des patients et des substances psychoactives est de permettre des adaptations réglementaires ou thérapeutiques face à des phénomènes émergents.

Conflits d'intérêt

GUILLOU LANDREAT M. : interventions conférences Schering plough (2009)
interventions conférences Laboratoire Mylan (2009)
Intervention Conseil Bouchara Recordati (2008)

Victorri vigneau C : pas de conflits d'intérêt

Grall bronnec M : pas de conflits d'intérêt

Sebille rivain : pas de conflit d'intérêt

Venisse JL : pas de conflits d'intérêt

Jolliet P. : pas de conflits d'intérêt

Cette étude a été financée par un financement mildt inserm

REFERENCES

1. Auriacombe M., Fatseas M., Franques-Reneric P., Daulouède JP., Tignol J. (2003) « thérapeutiques de substitution dans les addictions » La Revue du Praticien ; 53 : p.1327-1333
2. Auriacombe M., Fatséas M., Daulouède JP., 2007, « Thérapeutiques de substitution aux opiacés : méthadone orale et buprénorphine sublinguale » in Traité d'addictologie sous la direction de M. REYNAUD, éditions Médecine-sciences Flammarion, p.620-629
3. Art.L.3511-7 et art R.3511-1. et R.3511-8 du Code de la Santé Publique
4. Art. L131-35-1 du code pénal et art. R131-46 et R131-47 du code pénal en application du décret n°2007-1388 du 26/09/2007
5. Baumevieille, M., G. Miremont, F. Haramburu, C. Maurain, B. Begaud (2001)."[The French system of evaluation of dependence: establishment in a legal system]." Thérapie **56** (1): 15-22.
6. Circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.
7. Delile JM, Reiller B., Foucher J., De Ledinghen V., Gachie JP. (2008) « Hépatite C chez les usagers de drogues », Alcoologie et Addictologie ; 30(4) :385-394
8. Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Grall Bronnec M., Sebillé Rivain V., Venisse JL., Jolliet P. « Description de profils médicosociaux de sujets pharmacodépendants consultant en addictologie à partir d'une base de données informatique », L'Encephale, in Press
9. Haute Autorité de Santé « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution 23 et 24 juin 2004, Lyon ; recommandations (version courte)»(2005) L'information psychiatrique, Vol.81, N°5, Mai 2005
10. Marion IJ.(2005) « Methadone treatment at forty” Science and practice perspectives, dec.2005, p.25-31

11. National Institute on Drug Abuse, 1999. Principles of Drug Abuse Treatment : A research-based guide. NIH Publication N°.99-4180
12. Obradovic I., Canarelli T. (2008) « Initialisation des traitements par methadone en milieu hospitalier et en milieu pénitentiaire », Saint-Denis, OFDT, 2008,80p.
13. San marco JL (2007), « Eléments d'une politique de prévention des addictions » in Traité d'addictologie sous la direction de M. REYNAUD, éditions Médecine-sciences Flammarion, p. 133-146
14. Toufik A., Cadet Taïrou A., Janssen E., Gandilhon M., (2008) « Première enquête nationale sur les usagers des CAARUD », Tendances, n°61, mai 2008, disponible sur www.ofdt.fr
15. Toufik A., Escots S., (2009)« Cadet-Taïrou A., La transformation des usages de drogues liée à la diffusion des traitements de substitution aux opiacés », in Les usages de drogues illicites en France depuis 1999, p.10-25, Observatoire français des Drogues et Toxicomanies, Décembre 2009
16. www.mildt.fr « Tabac, ce que dit la loi, Tabac et lieux publics »
17. www.mildt.fr « Stages de sensibilisation »

PUBLICATION N°10

Qu'est ce que l'Addiction ?

Rozaire C., Guillou Landreat M., Grall Bronnec M., Rocher B., Venisse
JL.

Archives de Politique criminelle , N) 31, Les Addictions , p.11-25

- I -

PRINCIPES ET PROBLEMES
DE
POLITIQUE CRIMINELLE

epreuves 25 juin 09

QU'EST-CE QUE L'ADDICTION ?

par

**C. ROZAIRE, M. GUILLOU-LANDREAT,
M. GRALL-BRONNEC, B. ROCHER, J.L. VENISSE**

Service d'Addictologie – CHU de Nantes

DEFINITION ET ETYMOLOGIE DU CONCEPT D'ADDICTION

L'addictologie est l'étude des addictions, c'est-à-dire du rapport pathologique qu'un sujet entretient avec une substance ou un comportement. Cette nouvelle discipline vise à appréhender dans un cadre commun les psychopathologies entraînant un rapport d'abus ou de dépendance. L'addiction se rapporte autant à l'usage de produits qu'à des conduites répétitives (comme le jeu pathologique ou l'anorexie mentale). Elle est une caractéristique comportementale qui se reconnaît à une envie constante et irrésistible, en dépit de la motivation et des efforts du sujet pour y échapper. Le sujet se livre à des conduites dites « addictives », et ceci souvent malgré la conscience aiguë des risques d'abus et de dépendance.

Le terme d'addiction, qui s'est progressivement substitué à celui de toxicomanies, est d'étymologie latine, *ad-dicere* « dire à », et exprime une appartenance en terme d'esclavage. Etre addicté était ainsi, au Moyen-âge, une ordonnance d'un tribunal obligeant le débiteur, qui ne pouvait rembourser sa dette autrement, à payer son créancier par son travail. Par la suite, dans la langue anglaise dès le XIV^{ème} siècle, le terme *addiction* a pu désigner la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, puis se rapprocher peu à peu du sens moderne, en désignant des passions nourries et moralement répréhensibles. Toujours en langue anglaise, le mot *addiction* est totalement intégré dans le langage populaire pour désigner toutes les passions dévorantes et les dépendances (c'est un *sex addict* a-t-on dit de Bill Clinton du temps de l'affaire Monika Lewinski), dans le cadre de la culture puritaine américaine qui prône la lutte contre de telles passions rattachées à la recherche effrénée du plaisir.

Actuellement la teneur ambiguë du terme tend à disparaître au profit d'un emploi essentiellement scientifique qui lui accorde une définition précise et opérationnelle.

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

INTERET D'UN CONCEPT GLOBAL

Le terme d'addiction présente l'avantage de proposer un déplacement du toxique, c'est-à-dire du produit consommé, vers le comportement lui-même, qu'il s'agisse d'un comportement de consommation de substance psychoactive (produit agissant sur le psychisme, en modifiant l'activité mentale, les sensations ou le comportement) ou d'une addiction comportementale. Les addictions à une substance psychoactive concernent les substances licites (tabac, alcool, médicaments psychotropes) ainsi que les substances illicites (cannabis, opiacés, cocaïne, amphétamines, etc). Les addictions comportementales désignent quant à elles certains troubles du comportement alimentaire, le jeu pathologique, les achats compulsifs, l'utilisation problématique d'Internet ou des jeux vidéo, le surentraînement sportif, les addictions sexuelles ou au travail, etc...

Si le regroupement de conduites répétitives aussi différentes peut sembler arbitraire à première vue, le concept d'addictologie s'appuie sur les caractéristiques communes de ces troubles.

Nous constatons en effet que le processus addictif observe un déroulement assez standardisé, que ce soit au niveau de la séquence comportementale de l'agir addictif (angoisse de vide, état de manque avec besoin impérieux, mise en place d'un stratagème, incapacité à arrêter le comportement, passage à l'acte, anxiolyse temporaire suivie d'un malaise de récupération prenant la forme d'une dépressivité plus ou moins structurée), ou au niveau de son inscription dans l'histoire de la personne (consommation satisfaisante et contrôlée dans un premier temps, centrée sur la recherche de sensations, appelée classiquement « lune de miel », puis érosion progressive des effets positifs recherchés malgré la place croissante prise par la conduite addictive, jusqu'à la perte complète du contrôle, l'usage du produit se poursuivant sous l'influence des exigences adaptatives liées à l'anxiété et au sevrage, avec apparition de conséquences dommageables pour le sujet).

On retrouve également des comorbidités (le fait d'être atteint simultanément de plusieurs troubles) psychiatriques importantes, qui traduisent l'existence d'un potentiel addictif élevé chez certains sujets (troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles de la personnalité...), ainsi que des comorbidités addictives, avec un phénomène de balancement entre addictions (une addiction peut se conjuguer à une autre ou se substituer à elle). D'autre part, des bases neurobiologiques et génétiques communes ont été mises en évidence. Enfin, il convient de prendre en compte les facteurs sociologiques intervenant dans les phénomènes d'addiction, et ce autant du côté des causes (imitation, identification, convivialité...) que des conséquences (isolement, dépression, délinquance...).

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

USAGE, ABUS, DEPENDANCE, QUELLES LIMITES ?

Le terme d'addiction recouvre un *continuum* de comportements de consommation, du plus anodin au plus pathologique, du simple usage à la dépendance, en passant par l'usage à risque et l'abus (ou usage nocif).

La consommation de drogue spécifique à la toxicomanie (existence d'une dépendance biologique, psychologique et sociale ; désir puissant, compulsif d'utiliser une substance psychoactive ; difficultés à en contrôler les prises ; comportement de recherche de ces substances avec un envahissement progressif de la vie courante) doit être différenciée de l'usage occasionnel et de l'abus aux conséquences moindres.

La plupart des spécialistes s'accordent pour souligner le fait que l'usage des drogues n'est pas forcément une toxicomanie.

Pour prendre l'exemple de la consommation d'alcool, l'usage simple est celui qui ne pose aucun problème pour le sujet et les autres, qu'il s'agisse de son entourage proche ou de la société, et se déroule dans un cadre hédonique ou social. L'usage à risque l'est par les circonstances particulières de la consommation : il s'agit par exemple d'une femme conservant sa consommation habituelle même limitée d'alcool tout le long de sa grossesse malgré le risque d'embryo-foetopathie. L'abus signifie que la consommation d'alcool est utilisée de façon inadaptée entraînant une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative comme en témoigne l'apparition de conséquences négatives pour le sujet. Ce trouble reste réversible sous l'effet de la volonté du sujet.

Quant à la dépendance, elle vient marquer la perte de la liberté de s'abstenir de consommer. Longtemps, le concept de dépendance a été assimilé à celui de dépendance physique, en référence à la pharmacodépendance (ensemble de mécanismes physiologiques de neuro-adaptation). Cette neuro-adaptation implique l'apparition progressive d'une tolérance (nécessité d'augmenter les quantités consommées pour obtenir le même effet) et d'un syndrome de sevrage (signes cliniques spécifiques signalant le manque). Depuis la seconde moitié du XX^{ième} siècle, le concept s'est enrichi d'un versant somatopsychique, le *craving*, défini par une envie impérieuse de consommer pour retrouver les sensations de satisfaction et d'éviter une sensation de malaise psychique.

L'idée que l'on puisse disjoindre dépendance physique et psychique est totalement artificielle et a sans doute conduit à des représentations inexacts de la dépendance. La pierre angulaire de la dépendance est bien la perte de contrôle d'un comportement et la notion de compulsion et de *craving*.

A partir de ses travaux sur les addictions sexuelles, Goodman a développé une liste de critères diagnostiques de troubles addictifs (1990) (Annexe 1), dont la présentation se calque sur celles proposées par l'American Psychiatric Association dans ses manuels régulièrement révisés de classification des troubles mentaux (DSM-IV) (Annexes 2 et 3).

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

LES FACTEURS DE RISQUE DE LA PATHOLOGIE ADDICTIVE

Plus encore que le choix de l'objet addictif, c'est la répétition du comportement du sujet vis-à-vis de l'objet qui importe. Si l'objet de la dépendance change, les similarités cliniques et psychopathologiques valident l'appartenance au large champ des addictions.

De plus, toutes les conduites addictives partagent les mêmes facteurs de vulnérabilité. L'émergence d'une conduite addictive se situe à l'interaction de trois facteurs : l'individu, son environnement socio-culturel et l'objet de la dépendance (comportement ou substance psycho-active). C'est la célèbre formule d'Olivenstein, selon laquelle « *la toxicomanie est la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'une circonstance ou d'un moment culturel* ». Il exprimait, par cette phrase devenue célèbre, l'existence d'effets de sommation et de résonance de facteurs et fragilités multiples, individuels et collectifs, en proportion chaque fois différente et singulière.

L'existence de points communs entre les différentes dépendances fait que les sujets peuvent passer d'un objet d'addiction à un autre au cours de leur vie, avec parfois une sorte d'auto-substitution d'un produit par un autre.

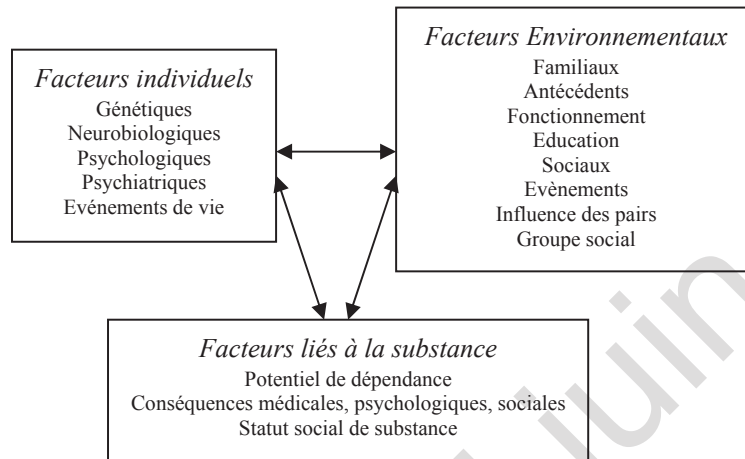
Ainsi, le jeu pathologique s'inscrit parfois dans un parcours de dépendance aux substances. Les dépendances peuvent se succéder ou coexister. Selon Lesieur et Blume (1993), parmi les sujets en traitement pour une dépendance à l'alcool et/ou aux drogues, il existait 9 à 14% de joueurs pathologiques (soit dix fois plus que dans la population générale). A l'inverse, des études réalisées sur les consommations de substances dans des populations de joueurs pathologiques en demande de traitement retrouvaient environ 50% d'abus ou de dépendance à l'alcool ou aux drogues.

On peut donc imaginer la rencontre d'un sujet vulnérable vis-à-vis des addictions, avec un objet potentiel de dépendance quel que soit cet objet.

Ainsi, un sujet ayant eu une dépendance ancienne à l'alcool, peut par exemple développer ultérieurement une dépendance aux jeux de hasard et d'argent, ou un ancien dépendant aux opiacés évoluer vers une dépendance à l'alcool, d'autant plus que l'alcool est très accessible, disponible, légal et socialement plus accepté.

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

Les interactions peuvent se résumer par ce schéma :



LES FACTEURS DE VULNERABILITE INDIVIDUELLE

Ainsi que nous l'avons vu, la compréhension de la pathologie addictive nécessite de dépasser l'abord symptomatique exclusif pour aller vers l'idée qu'il s'agit d'une stratégie adaptative dans un contexte donné. Le recours à la solution addictive représente un moyen pour le sujet de résoudre un problème, de dépasser une inhibition, d'accéder à une forme de plénitude, etc.

Il est important de distinguer l'usage de substances à visée d'auto-médication (pour soulager une souffrance particulière : atténuation d'un délire chez le schizophrène, diminution de l'anxiété et de la tristesse chez le dépressif etc...) de la consommation de substances s'inscrivant dans une recherche de sens (attrait pour le plaisir interdit, fascination pour le danger potentiel, qu'il soit judiciaire ou médical, curiosité, facteur initiatique, rejet et rupture avec les valeurs traditionnelles, esprit de provocation, recherche d'une autre réalité par refus d'acceptation d'un monde jugé trop conventionnel, recherche de sensations...mais aussi recherche d'un groupe d'appartenance, d'une « néo-famille », pression d'un groupe de pairs, volonté de créer de nouveaux liens, obéissance à des codes, etc). Cet usage primaire de substance se trouve sur-représenté dans certaines personnalités décrites dans le DSM-IV (antisociale, borderline, obsessionnelle, dépendante, narcissique...).

Le paradoxe de la toxicomanie est d'osciller en permanence entre la recherche d'une sensation totale, extrême, indépassable (prise de risque), et une inscription dans une forme de routine, avec une conduite répétable à l'infini, rassurante car prévisible dans ses effets. L'héroïnomane, identifié dans les représentations populaires comme l'incarnation parfaite du marginal transgressif, adopte finalement un comportement totalement ritualisé, où toute la vie est rythmée par l'approvisionnement, le conditionnement, les prises...Le joueur addicté au jeu

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

vidéo, qui donne l'impression de fuir tout engagement ou prise de risque, est en réalité dans une quête grandiose de reconnaissance, cherchant à expérimenter des sensations fortes dans son monde virtuel.

L'antagonisme n'est qu'apparent et correspond en fait aux deux faces de la recherche de sensations, trait fréquemment retrouvé chez l'ensemble des addicts. Zuckerman, dans les années 60, a établi un lien entre l'activation psychique et la recherche de sensations. Pour lui, la recherche de sensations correspond à la recherche d'expériences nouvelles, complexes et variées, et à la volonté de prendre des risques physiques et sociaux, dans le but d'obtenir et de maintenir un niveau optimal d'activation cérébrale.

La recherche de sensations est en relation avec des facteurs de personnalités liés au changement, à la nouveauté et l'inhabituel. Le caractère imprévisible des expériences, la prise élevée de risque met en jeu l'impulsivité des sujets qui, à travers ces situations, obtiennent un niveau optimum d'excitation. Cette tendance à s'exposer à tout type de risques, et de façon si systématique, traduit en réalité un décalage du seuil d'excitation, rendant ces sujets moins sensibles à des stimuli d'intensité faible ou modérée habituellement suffisants au déclenchement d'une réaction d'éveil cortical chez le sujet « sain ».

Les preneurs de risque sont plus souvent retrouvés parmi les grands pharmacodépendants, les grands consommateurs d'alcool, les grands fumeurs, les auteurs de conduites à risque. Ils sont généralement décrits comme des personnes extraverties, en recherche permanente de facteurs stimulants. Ils sont à la recherche de nouveaux partenaires, aussi non-conformistes et aussi exposés aux risques qu'eux. Leur aspect antisocial est le résultat de leur mode de vie et de leurs activités, qui tendent à satisfaire sans arrêt leurs pulsions. Les conventions sociales, la loi sont souvent transgressées afin d'obtenir l'état d'excitation coûte que coûte.

Les preneurs de risque vivent d'une manière risquée, pratiquent le plus souvent des activités sportives très physiques (plongée, saut en parachute, escalade, saut à l'élastique...), jouent de manière compulsive, sans contrôle et notion de risque. La prise de drogue apparaît comme une tentative à ressentir de nouvelles sensations, de passer à côté de la mort (l'ordalie), de se frotter au divin et à l'au-delà. Certaines pratiques sexuelles revêtent également souvent la forme d'une prise de risque (rapports non protégés, partenaires multiples...).

A côté de cette dimension de recherche de sensations et de stimulations, une autre fonction de la conduite addictive est la recherche de l'anesthésie, tant sensorielle, émotionnelle, que cognitive, et de l'oubli. Suivant le type d'addiction ou de personnalité, ce sera plutôt tel axe qui sera prévalent, mais les deux fonctions peuvent coexister chez un même sujet et pour une même conduite.

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

LES FACTEURS DE VULNERABILITE ENVIRONNEMENTAUX

Les cliniciens savent bien combien le milieu familial va profondément influencer les consommations futures en leur conférant un statut de convivialité, d'intégration, de maturité (c'est notamment vrai pour l'alcool avec des « épidémies » familiales)... Plus tard, les groupes de pairs vont adopter des codes spécifiques, parmi lesquels des modes de consommation particuliers (changement d'objet addictif ou de façon de consommer) nécessaires à la formation du groupe.

Des études récentes ont montré que le choix addictif se faisait nécessairement après que trois événements se soient déroulés en cascade :

- - une exposition (dépendante de la quantité de produit circulant)
- - une rencontre avec le produit (place centrale de l'image, de la culture et des valeurs véhiculées à travers lui...)
- - un engagement dans un processus addictif (qui peut témoigner de la vulnérabilité particulière de la personne).

La disponibilité et l'accessibilité du produit vont dépendre du positionnement légal de la société et des moyens mis en œuvre pour lutter contre les réseaux d'approvisionnement. Ce domaine ne concerne pas la sphère médico-sociale.

En revanche, l'éducation et les informations préventives vont façonner l'image du produit en lui conférant une image parfois scandaleuse. Un message de prévention générale, s'appuyant sur la prise de risque et réaffirmant l'interdit, s'avère souvent être incitatif chez un jeune en recherche de sensations. De plus, il peut éloigner la minorité qui est en difficulté réelle avec les produits du recours à l'aide. Un certain nombre de spécialistes de la prévention préconisent de privilégier l'information ciblée et le maintien de liens à tout prix avec les personnes souffrant de toxicomanie, et ce pour permettre des interventions plus précoces et préserver la santé des patients (diminution des risques).

On notera aussi que le phénomène toxicomane concerne toutes les sociétés depuis l'aube de l'humanité et que les bouleversements historiques et sociaux s'accompagnent généralement de modifications (et jamais d'interruption) des usages de psychotropes. Ce n'est donc pas un domaine totalement maîtrisable, il nécessite de « faire avec ». Une attitude sécuritaire rigide se traduit sur le terrain par un échappement du soin pour certains patients, parfois au prix de leur vie (pour rappel, la distribution de kits d'injection stériles a permis une notable diminution des contaminations par le VIH et les virus des hépatites).

Les rapports entre un individu et son environnement social sont éminemment complexes et doivent nous inciter à éviter les ingérences brutales, qui méconnaissent le sens de l'agir addictif dans sa dimension personnelle intime comme dans sa dimension relationnelle.

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

LES FACTEURS LIES LA SUBSTANCE

Les substances psychoactives modifient toutes les 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 en agissant sur le circuit de la récompense. Le circuit de la récompense est un circuit neuro-anatomique complexe, impliquant différentes structures corticales et sous-corticales, mis en jeu dans la satisfaction de besoins vitaux (alimentation, reproduction, etc...) par la libération de dopamine dans certaines zones du cerveau.

Lorsque la conduite de dépendance est installée, elle est identique dans ses mécanismes biologiques 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.

Les substances psychoactives les plus courantes peuvent être réparties en psycholeptiques (= action de sédation : alcool, solvants volatils, héroïne, morphine, etc...), psychoanaleptiques (= action de stimulation : nicotine, cocaïne, amphétamines, ecstasy...), et psychodysleptiques (= perturbation de l'activité psychique : hallucinogènes, PCP, LSD, datura, cannabis...).

Les différentes substances psychoactives exercent leurs effets dans le cerveau selon des voies d'action en partie différentes. Elles s'associent à des différents types de récepteurs, pouvant ainsi augmenter ou diminuer l'activité des neurones.

L'ensemble des substances psychoactives modifient en profondeur les équilibres entre les différentes voies de neurotransmission (*via* un effet de couplage récemment démontré), ce qui perturbe le circuit de la récompense, et secondairement l'ensemble des processus motivationnels. Le déséquilibre neurochimique, quant il se prolonge va aboutir à la re-crédation de nouvelles voies neuronales avec un shunt cortical (c'est-à-dire que les processus de pensée complexe sont shuntés au détriment de voies plus archaïques de satisfaction pulsionnelles immédiates). L'empreinte biologique laissée par la répétition de l'intoxication engendre ainsi l'apparition progressive de la dépendance, qui est un phénomène, répétons-le, à l'interface du soma et de la psyché. A ce titre, le processus addictif doit être considéré comme une maladie chronique, avec pour corollaire des implications fortes sur le plan thérapeutique.

MODELES EXPLICATIFS : LE POINT DE VUE PSYCHANALYTIQUE

La majorité des conduites addictives semble, au vu des études épidémiologiques, s'ébaucher dans une période sensible située entre 14 et 18 ans, y compris pour celles qui n'acquiescent leur dimension pathologique que beaucoup plus tard. Le processus d'adolescence vient ainsi révéler, par l'émergence de la pathologie addictive, l'existence de fragilités narcissiques préexistantes.

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

FACTEURS DE VULNERABILITE

Les assises narcissiques (capital de sécurité et de confiance) se constituent très tôt dans le cadre des interactions les plus précoces, et en particulier avec la mère. Quand les interactions sont dysfonctionnelles et n'apportent pas un ancrage affectif sûr et stable, les sujets ne vont pas pouvoir se constituer un socle narcissique solide. Les relations avec l'autre seront toujours empreintes d'une recherche de complétude et les vicissitudes des rapports humains seront vécues sur un mode d'abandon (relations dites anaclitiques). On retrouve d'ailleurs chez nombre de toxicomanes une succession d'épisodes de placements-rejets-reprises qui conduisent à des perturbations sévères de ce que Winnicott qualifiait de « *sentiment continu d'exister* ».

FACTEURS DECLENCHANTS

Les bouleversements pubertaires de l'adolescence obligent les adolescents à reconstituer une image de leurs corps dans toutes ses dimensions (physique, libidinale et symbolique) lui permettant d'assumer ses propres pensées, désirs et actions. L'abandon du statut de l'enfance (et des sentiments de toute puissance et de complétude imaginaire qui la caractérisent), à un moment où se conflictualisent les liens de dépendance, représente une période charnière pour l'adolescent, et nécessite l'acquisition préalable d'un bon équilibre narcissique. C'est le deuxième temps de la phase de séparation-individuation.

On comprend bien que les adolescents démuni narcissiquement, qui abordent cette période dans une dépendance extrême à leur entourage le plus proche, soient rapidement confrontés à une véritable impasse, écartelés qu'ils sont entre leurs légitimes revendications d'autonomie et leur besoin vital de ceux dont ils cherchent, pendant le même temps, à se séparer : c'est ce que Jeammet a décrit sous le terme d'antagonisme narcissico-objectal, pour désigner le fait que les besoins relationnels viennent menacer l'intégrité du sentiment d'exister et des limites propres.

La rencontre avec l'objet de l'addiction paraît être pour le sujet une solution de dégagement d'un processus impossible pour lui. Le recours au comportement et aux limites du corps devient pour les adolescents une façon de se soustraire à un vécu d'emprise mentale dans leurs relations à ceux qui les entourent, une façon aussi de contrer l'angoisse insupportable de l'impermanence du lien (la drogue est ainsi un objet toujours satisfaisant et sécurisant).

C'est dans cette mesure que la solution addictive peut être resituée comme une tentative paradoxale de survie psychique, un compromis acrobatique entre revendication d'autonomie et nécessité de l'esclavage de la dépendance, au prix d'un déni du vécu de celle-ci. On peut parler d'auto-traitement de substitution d'une dépendance inélaborable à l'entourage proche.

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

FACTEURS D'ENTRETIEN

Comme nous l'avons vu, les conduites addictives ont pour particularité leur forte propension à s'auto-entretenir et s'auto-renforcer. Celle-ci, à côté de facteurs biologiques et physiopathologiques qui traduisent l'empreinte que laisse la répétition comportementale, peut également être imputée à un certain nombre de facteurs psychologiques.

Parmi ceux-ci, on citera en particulier :

- l'effet réorganisateur que joue la répétition de la conduite sur un mode de plus en plus invariable et mécanisé, au niveau d'une personnalité en cours de construction à cet âge. La spirale de la mise en acte comme modalité de plus en plus univoque de décharge de la tension interne en est l'illustration la plus évidente. L'appauvrissement progressif de la vie imaginaire et fantasmatique s'y associe, dont on mesure les effets d'auto-entretien réciproques.
- le fait que l'addiction puisse servir de prothèse identitaire, d'identité d'emprunt, sur le mode du « je suis toxicomane...ou anorexique... » pour des jeunes justement en quête identitaire majeure, est un autre facteur d'entretien souvent constaté en clinique.
- il faut aussi faire une place aux effets psychiques ou somato-psychiques propres de la répétition de la conduite dans sa dimension de régulation narcissique.

CONCLUSION

L'addictologie, qui s'est imposée en tant que discipline à part entière, a répondu à une perspective d'unification de l'ensemble des comportements d'abus et de dépendance ayant des conséquences dommageables pour les sujets, qu'il s'agisse pour les plus jeunes d'un blocage des processus de construction psychique ou pour les autres d'une impossibilité d'évolution personnelle. Ainsi, l'objet de l'addictologie n'est donc pas seulement une compilation de problèmes envisagés de façon morcelée, mais bien une approche globale s'intéressant spécifiquement au lien entre un sujet et une source pulsionnelle de nature toxicomaniaque ou comportementale pure. Dans la découverte de cette source de satisfaction, autant que dans son mode d'utilisation, les facteurs de hasard et les facteurs sociologiques jouent évidemment un plus grand rôle. Par contre, l'investissement par lequel elle perd sa contingence d'avec son milieu d'origine semble exprimer un besoin de prolonger physiquement un lien perdu, insécure ou en tout cas insatisfaisant. C'est précisément de cette pathologie du lien dont souffrent tous nos patients et qu'ils semblent exprimer de façon si différente, et parfois même totalement opposée. Mais ces oppositions si franches, si systématiques, ne seraient-elles pas simplement des modes de résolution différents d'un même problème ? A travers l'hypercontrôle (observé par exemple dans l'anorexie mentale) ou la transgression (notamment chez les usagers d'opiacés), n'est ce pas son rapport à la loi (et à travers elle, à une instance paternelle), à la limite qu'on interroge ? Les *binge drinkers* ou les joueurs intensifs ne recherchent-ils

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

pas une forme de dissociation induite permettant d'élargir leurs possibilités, d'ouvrir le champ des possibles ?

L'identification de structures biologiques intervenant dans le phénomène d'addiction n'a fait que confirmer les observations cliniques déjà anciennes. Elle fournit en outre des pistes de recherche intéressantes, et permet de mieux saisir certains concepts comme la dépendance (manifestation somatopsychique et non « manque physique » pur).

L'approche de l'addiction ne peut se réduire à un seul paradigme, qu'il soit scientifique, social, moral ou psychologique. Il mérite d'être analysé et réinterprété en permanence pour intégrer les nouveaux savoirs médicaux, les évolutions éthiques, les transformations sociales, etc... C'est ce qui permettra d'optimiser la prise en charge des patients souffrant d'addiction.

ANNEXE 1 :

CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC DE TROUBLE ADDICTIF (GOODMAN, 1990)

Echecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.

Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.

Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.

Sentiment de perte ou de contrôle pendant la réalisation du comportement.

Au moins cinq des items suivants :

Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.

Fréquence du comportement plus importante ou sur une période plus longue que celle envisagée.

Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.

Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.

Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.

D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.

Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.

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.

Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.

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

PRINCIPES ET PROBLEMES DE POLITIQUE CRIMINELLE

ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ABUS DE SUBSTANCE PSYCHOACTIVE (APA, 1994)

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 l'une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze 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.

ANNEXE 3 :
CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DEPENDANCE A UNE SUBSTANCE
PSYCHOACTIVE
(APA, 1994)

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 douze mois :

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

epreuves 25 juin 09

Liste des communications

Communication 1

Dépendance aux BZD chez les sujets âgés : mythe ou réalité ?

Guillou Landreat M.

Communication orale

Congrès de l'Albatros, juin 2008, Paris

Communication 2

Evaluation de la dépendance aux BZD chez les sujets âgés : un enjeu de santé publique

Guillou Landreat M., victorri Vigneau C., Hardouin JB., Grall Bronnec M., Venisse JL., Jolliet P.

communication affichée

Congrès de l'Encéphale

Communication 3

Mécanismes des addictions chez les adolescents

Guillou Landreat M.

Communication orale,

Forum des Pharmaciens, Nantes, novembre 2008

Communication 4

Facteurs à risque de toxicomanies chez les adolescents

Guillou Landreat M.

Communication orale

APPRI , Sables d'Olonne

2008

Communication 5

Mésusage d'antalgiques opiacés chez les adolescents

Guillou Landreat M., Grall Bronnec M., Venisse JL.

Communication affichée

Congrès de l'Encéphale, 21-23/01/09, Paris

Communication 6

Intérêt d'un suivi systématique en addictologie à l'aide d'une base de données informatisée

Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Birot C., Venisse JL., Jolliet P.

Communication affichée

Congrès de l'Encéphale, 21-23/01/10

Communication 7

Profils de patients pharmacodépendants à partir d'un outil de gestion informatique

Guillou Landreat M., Grall Bronnec M., Victorri Vigneau C., Venisse JL., Jolliet P.

Communication affichée et commentée

Congrès français de Psychiatrie, 2-5 décembre 2009, Nice

Communication 8

Analyse des polyconsommations chez des sujets dépendants aux substance psychoactives consultant en addictologie

Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Birot C., Grall Bronnec M., , Venisse JL., Jolliet P.

Communication affichée

Congrès de l'Encéphale, 21-23/01/10, Paris

Communication 9

Caractérisation des sujets dépendants à la cocaïne en demande de soins en addictologie à partir d'une base de données

Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Birot C., Grall Bronnec M., Venisse JL; Jolliet P.

Communication affichée

Journée de l'Albatros, 12 juin 2009, Paris

Communication 10

Compliance of opiate addicted patients treated with buprenorphine

Guillou Landreat M., Sebillé Rivain V., Foucher Y.,

Communication affichée

18ème European Congress of Psychiatry. February 27, March 2, 2010 - Munich, Germany

Communication 11

Intérêt de prescription de buprénorphine dès la première consultation

Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Birot C., Grall Bronnec M., Venisse JL., Jolliet P.

Communication affichée

Congrès THS, Biarritz, 13-16 octobre 2009

Communication 12

Evolution des modes de consommation des opiacés en addictologie : à partir d'une base de données informatisée

Guillou Landreat M., Victorri Vigneau C., Grall Bronnec M., Birot C., Venisse JL., Jolliet P.

Communication affichée

Congrès THS, Biarritz, 13-16 octobre 2009

Communication 13

Le dosage urinaire : un outil indispensable au suivi des traitements de substitution

Guillou Landreat M., Louvigné C., Victorri Vigneau C., venisse JL., Jolliet P.

Communication affichée

Congrès de l'Encéphale, 19-21/01/11, Paris

Évaluation de la dépendance aux benzodiazépines chez les sujets âgés

Un enjeu de santé publique en addictologie

Morgane GUILLOU-LANDREAT⁽¹⁾, Caroline VICTORRI-VIGNEAU⁽²⁾, Marie GRALL-BRONNEC⁽¹⁾, Pascale JOLLIET⁽²⁾, Jean-Luc VENISSE⁽¹⁾

(1) Médecin service d'addictologie, CHU Nantes

(2) Centre d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance, Nantes

INTRODUCTION

Les sujets âgés de 65 ans ou plus sont les plus consommateurs de benzodiazépines et d'apparentés en France. Leur consommation est chronique et augmente avec l'âge. Les effets secondaires psychomoteurs et cognitifs de ces consommations sont connus. Mais la dépendance, qui est une des conséquences grave des consommations de benzodiazépines, a très rarement été évaluée chez les sujets de 65 ans ou plus. Afin de caractériser la dépendance aux benzodiazépines chez les sujets de 65 ans ou plus, nous avons réalisé une étude prospective.

METHODE

Nous avons construit en comité de pilotage un hétéroquestionnaire à partir des critères DSM IV de la dépendance aux substances. Les étudiants de sixième année de pharmacie, formés à ce questionnaire, étaient les investigateurs. Chaque pharmacie incluait les 5 premiers patients remplissant les critères d'inclusion (âge > 65 ans, traitement chronique par benzodiazépine(s) et/ou apparenté(s), consentants, sans critère d'exclusion).

RESULTATS

Nous avons recueilli 176 questionnaires.

35,2 % des sujets étaient dépendants, c'est à dire répondaient à au moins trois critères du DSM IV.

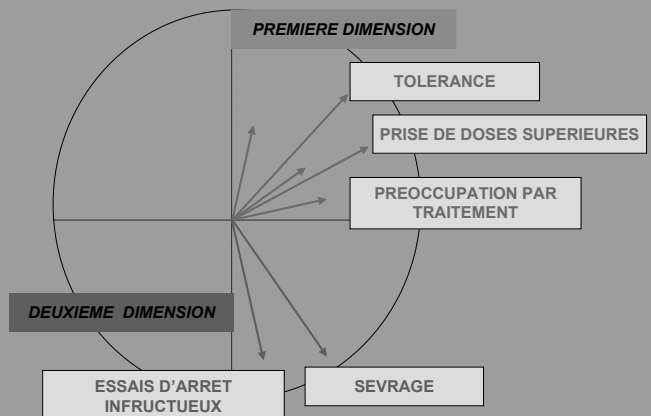
Quatre molécules représentaient les ¾ des prescriptions: bromazépam, lorazépam, zopiclone et zolpidem.

Il existait des associations de BZD chez 20.5% des sujets, et les posologies prises étaient supérieures aux posologies recommandées pour 30% des patients.

Les sujets dépendants avaient significativement plus d'antécédents psychiatriques et d'antécédents de consommations problématiques d'alcool.

L'analyse en composante principale retrouvait un concept de dépendance bidimensionnel dans notre population. La première dimension est représentée par la tolérance et les prises de doses supérieures et la deuxième dimension est représentée par les signes de sevrage et les essais d'arrêt infructueux.

Analyse en composante principale



DISCUSSION

Nous avons retrouvé 35.2 % de sujets dépendants dans notre population de consommateurs réguliers de benzodiazépines ou apparentés. Le concept de dépendance est bidimensionnel dans cette population. Il existe des consommations à des doses supérieures avec une tolérance, sans perception des conséquences négatives des consommations. De plus, il existe une forte perception des signes de sevrage qui sont associés aux essais d'arrêt infructueux et liés au statut de dépendance. Nous pouvons donc parler de double conditionnement, qui représente un barrage à la motivation à l'arrêt.

Or dans le contexte actuel, diminuer les consommations de BZD ou apparentés est un enjeu actuel de santé publique. Le coût social et financier de ces consommations est très élevé. La moitié des sujets de 65 ans et plus sont consommateurs de benzodiazépines ou apparentés. Ces consommations sont clairement associées à des risques psychomoteurs et cognitifs sévères.

Donc il est essentiel de prendre en compte les résultats de cette étude pour toute prescription de benzodiazépines et apparentés chez les sujets âgés et avant toute décision d'arrêt de ces molécules chez ces sujets. En effet, l'existence d'une dépendance, présente chez 35.2% des sujets dans notre étude, va conditionner les modalités de prise en charge et les chances de réussite de l'arrêt de ces molécules.

CONCLUSION

Nous recommandons donc d'informer les patients de 65 ans et plus à l'instauration du traitement par benzodiazépines et apparentés des risques de dépendance et des modalités d'arrêt et de proposer précocement un arrêt progressif des molécules si elles ne sont plus indiquées. De plus, il est clair que les prescripteurs doivent être attentifs au risque plus élevé de dépendance chez les patients ayant des antécédents psychiatriques ou de consommation problématiques d'alcool.

Chez les patients âgés consommant régulièrement des BZD ou apparentés, les intervenants de soins (médecins, pharmaciens) doivent dépister les comportements de surconsommation et l'existence de signes de sevrage, fortement associés au statut de dépendant dans notre étude.

MESUSAGE D'ANTALGIQUES OPIACES CHEZ LES ADOLESCENTS

M. GUILLOU-LANDREAT⁽¹⁾, M. GRALL-BRONNEC⁽²⁾, J.L. VENISSE⁽²⁾

1 Service d'Addictologie, CH Pays de Morlaix

2 Service d'addictologie, CHU Nantes

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études rapportent une diminution de la prévalence des consommations de substances psychoactives illicites chez les adolescents aux Etats-Unis (1, 2). Mais parallèlement sont apparus de plus en plus de mésusages médicamenteux (3). Les antalgiques opiacés en particulier sont les plus mésusés dans cette population (12-17 ans) (2,3). La définition du mésusage n'est pas consensuelle, et dépend du point de vue pharmacologique que l'on prend. Mais il peut être défini pour les antalgiques opiacés comme un usage hors du cadre habituel de prescription (RCP). Ce cadre implique : un prescripteur et une ordonnance aboutissant à une délivrance à un patient nommé. On considère aussi comme mésusage le détournement d'usage, c'est à dire la recherche d'un effet différent de celui normalement attribué au médicament : recherche d'un effet psychoactif autre que l'effet antalgique. Nous avons mené une analyse de la littérature (medline) depuis 10 ans concernant l'épidémiologie, la clinique et les motivations du mésusage d'antalgiques opiacés chez les adolescents.

RESULTATS

Motivations

Le contrôle de la douleur ou la recherche d'états de conscience modifiés peuvent entraîner des mésusages d'antalgiques opiacés. L'effet recherché est le plus souvent (4) :

- ✦ **Autothérapeutique**, le plus fréquent
- ▶ Pour contrôler la douleur « douleurs menstruelles, migraines... »
- ▶ Pour effet sédatif, hypnotique, anxiolytique
- ✦ **Récréationnel**
- ▶ Effet de « high »
- ▶ Besoin d'expérimentation

Disponibilité et mésusage

La disponibilité croissante des traitements est un des facteurs favorisant la croissance des mésusages (5). Le taux de prescriptions d'antalgiques opiacés a augmenté de 222 % aux USA en 10 ans. Une étude menée en milieu scolaire chez des adolescents retrouvait que le mésusage de stimulants était directement corrélé au nombre de prescriptions médicales de stimulants dans la classe (4).

L'entourage proche joue un rôle actif dans l'automédication. Le mésusage se fait souvent sur conseil de l'entourage familial pour « aider l'inconfort » de l'adolescent.

Les traitements sont obtenus majoritairement via la famille dans plus d'1/3 des cas et ensuite par des amis et finalement plus rarement par des moyens autres.

Facteurs prédictifs

Les facteurs prédictifs positifs les plus fréquents sont : une attitude positive envers les drogues, la présence de pairs consommateurs, des parents distants ou l'usage d'autres drogues.

Les mésusages de médicaments antalgiques opiacés sont très souvent corrélés à un usage de substances illicites (THC, cocaïne), et à de nombreuses conduites à risque (abus d'alcool etc.)

	Population	Prévalence mésusage vie entière (%)
Boyd et al., 2006	Collège	16
Mc Cabe et al., 2005	Lycée	7 à 10
Mc Cabe et al., 2007	Université	17.7

Tableau 1. prévalence des mésusages de traitements antalgiques opiacés

Principaux antalgiques opiacés mésusés

Hydrocodone

Codéine

Oxycodone

Propoxyfène

DISCUSSION

Il existe un mésusage des traitements antalgiques opiacés touchant plus particulièrement les jeunes adolescents. Les consommations débutent précocément. Les populations de sujets scolarisés à l'Université consommant des antalgiques opiacés déclarent dans 2/3 des cas les avoir débutées au collège.

Plusieurs points méritent d'être soulignés. Tout d'abord, les médicaments proviennent majoritairement de l'entourage. La responsabilisation des patients à qui sont prescrits ce type de traitement est essentielle. L'information sur les risques encourus à donner le traitement à autrui peut permettre une réduction des mésusages. De plus, on remarque que la codéine est parmi le traitement le plus mésusé, or elle est en vente libre en France. Le pharmacien a donc un rôle central dans l'information sur les indications du traitement et sur les risques inhérents au mésusage.

Ensuite, face à un mésusage médicamenteux chez un adolescent, il est très important de distinguer les motivations des adolescents à mésuser ces traitements. Une partie des motivations sont liées à la gestion de la douleur, il faudrait dans cette situation pouvoir évaluer et prendre en charge de manière adéquate la douleur ressentie. Mais les adolescents dont la motivation au mésusage est autre qu'antalgique sont à risque au niveau addictif. Tous les auteurs s'accordent pour dire qu'il y a un degré de gravité supplémentaire quand l'effet recherché au mésusage de traitements antalgiques opiacés est un effet autre qu'antalgique. Les adolescents cherchant un effet récréationnel, ou de « high » sont plus volontiers consommateurs de substances psychoactives illicites et ont plus de conduites à risque, en particulier d'abus d'alcool.

Pour conclure, il serait intéressant de pouvoir mener des études épidémiologiques sur ce sujet en France, car la plupart des données disponibles actuellement sont nord américaines.

1. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, 2007. Monitoring the Future National Survey results on drug Use? 1975-2006, volume II: college students and adults ages 19-45. national Institute on Drug abuse, Bethesda, MD(NIH publication 07-6206)

2. Mc Cabe SE, Boyd CJ, Teter CJ, 2009. Subtypes of non medical prescription drug misuse. Drug and alcohol dependence, 102 (2009) 63-70

3. Kuehn BM. Many teens abusing medications. JAMA, February 14, 2007, vol. 297,6

4. Boyd CJ, McCabe SE, Cranford JA, Young A. Prescription drug abuse and diversion among adolescents in a southeast Michigan school district. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007 Mar;161(3):276-81.

5. Kuehn BM. Prescription drug abuse rises globally. Jama. 2007 Mar 28;297(12):1306.

Intérêts d'un suivi systématique en addictologie à l'aide d'une base de données informatisée

Morgane GUILLOU-LANDREAT⁽¹⁾, Caroline VICTORRI VIGNEAU⁽³⁾, Charlotte BIROT⁽³⁾, Jean-Luc VENISSE⁽²⁾, Pascale JOLLIET⁽³⁾

(1) Médecin service d'addictologie, centre hospitalier des pays de morlaix

(2) Médecin, addictologie, CHU Nantes

(3) Pharmacologue, CHU Nantes



INTRODUCTION

Les addictions sont désormais reconnues comme des pathologies chroniques caractérisées par une alternance de périodes d'abstinence et de rechutes. La durée de la prise en charge thérapeutique est longue et la phase d'aide au maintien de l'abstinence essentielle. Le suivi longitudinal des parcours des sujets dépendants est difficile pour de multiples raisons : la chronicité des troubles, les rechutes pouvant interrompre les prises en charge et le nomadisme médical. Ainsi afin de connaître le parcours longitudinal des patients dépendants à une ou plusieurs substances psychoactives, le service de pharmacologie clinique et d'addictologie du CHU de Nantes ont créé une base de données informatisée dans un objectif clinique et de recherche clinique.

LA BASE DE DONNEES

Nous avons suivi une cohorte de patients traités pour une dépendance à une ou plusieurs substances psychoactives de 1998 à 2007. Les variables sociodémographiques, médicales et liées au traitement étaient saisies en temps réel par le médecin en consultation. Des analyses transversales et longitudinales ont été menées. 752 sujets ont été inclus en 10 ans de consultations. Le nombre moyen de consultations par sujet est de 25 [1-139].

EXPLOITATION DES DONNEES

En clinique, cette base de données permettait un suivi longitudinal du parcours des patients et un suivi de l'observance médicamenteuse.

En recherche clinique, de cet outil nous avons extrait de nombreux résultats.

- Nous avons identifié des profils médicosociaux différents des patients consultant en addictologie en fonction des substances psychoactives motivant les demandes de soins (cannabis, opiacés, alcool, BZD, cocaïne).

- Nous avons également noté une évolution longitudinale des demandes de soins et des consommations de substances psychoactives, avec la mise en évidence en particulier d'une importante demande de soins concernant les traitements opiacés (antalgique pallier II et III)

- Nous avons par ailleurs mis en évidence des polyconsommations chez 79 % des patients consultant en addictologie.

Enfin, en ce qui concerne les traitements de substitution aux opiacés, les données obtenues nous ont permis une analyse des prescriptions de TSO et une étude sur l'observance de la buprénorphine. Nous en avons conclu que l'observance des traitements par buprénorphine était bonne chez les patients suivis.

Enfin, ces données nous permettent de mettre en corrélation les évolutions des demandes de soins en fonction des politiques de santé publique.

QUELQUES LIMITES

Plusieurs limites existent dans cette base de données. Tout d'abord, la plus importante est que le patient en sort quand il quitte l'hôpital et se fait suivre en libéral. De plus, les données analytiques de dosage urinaire n'étaient pas incluses et un outil d'évaluation de la sévérité de l'addiction annexée aux données existantes aurait probablement été intéressant.

CONCLUSION

Cette approche systématique à l'aide d'une base de données informatisée a un double intérêt collectif et individuel. Au niveau collectif, les profils des patients consultant en addictologie évoluent en fonction de nombreux facteurs de société. L'approche systématique permet une objectivation de ces changements et aide à l'adaptation de l'offre de soins.

D'autre part, au niveau individuel, une base de données permet le suivi rapproché du parcours des patients et il serait très intéressant de bénéficier de ce type de base de données dans le cadre de réseaux ville-hôpital dans le domaine des addictions, comme cela peut déjà se faire pour d'autres pathologies chroniques.

Cette étude a été réalisée avec le soutien d'un financement MILDT INSERM



Profils de patients pharmacodépendants

A partir d'un outil de gestion informatique



Morgane GUILLOU-LANDREAT⁽¹⁾, Marie GRALL-BRONNEC⁽²⁾, Caroline VICTORRI VIGNEAU⁽³⁾, Jean-Luc VENISSE⁽²⁾, Pascale JOLLIET⁽³⁾

(1) Médecin service d'addictologie, centre hospitalier des pays de morlaix

(2) Médecin, addictologie, CHU Nantes

(3) Pharmacologue, CHU Nantes

INTRODUCTION

Toutes les dépendances partagent un socle commun clinique, génétique, environnemental et neurobiologique. Cependant au-delà de ces similitudes, il existe des spécificités liées aux objets de dépendance, qu'il s'agisse de substances ou de comportement. Nous avons émis l'hypothèse que les profils des sujets consultants en addictologie différaient en fonction de la substance psychoactive (SPA) principale motivant la demande de soins.

RESULTATS

752 sujets ont été inclus au total. Nous avons pu identifier des différences significatives entre 5 profils différents selon la SPA principale motivant la demande de soins: cannabis, opiacés, alcool, médicaments (BZD et apparentés) et cocaïne.

METHODE

Nous avons recueilli les données de consultation en temps réel concernant les caractéristiques à la première consultation ainsi que des données collectées prospectivement, avec le consentement oral des sujets. Cette base de données a été déclarée à la CNIL.

Les données sont anonymisées. Nous avons inclus les patients consultant en addictologie entre 1998 et 2007 pour une dépendance à une ou plusieurs SPA.

L'analyse descriptive comporte des estimations ponctuelles, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyennes [min - max] pour les variables quantitatives. Le test du Chi-deux sont utilisés pour les analyses comparatives univariées.

Les résultats sont présentés sous forme de figure récapitulative de l'analyse comparative.

Substances illicites

Cannabis

N=322

Sujets jeunes
Sexe masculin
Polyconsommateurs
Dépendance matérielle
vis à vis des parents

Cocaïne

N=23

Sujets jeunes
Sexe masculin
Polyconsommateurs (cannabis ++)
Comorbidités somatiques (VHC)
Comorbidités judiciaires
Peu insérés professionnellement

Opiacés

N=239

Sujets d'âge moyen
Sexe masculin
Polyconsommateurs (cannabis, cocaïne)
Comorbidités somatiques (hépatite C)
Comorbidités judiciaires

Substances licites

Alcool

N=89

Age moyen
Sex ratio=1
Antécédents familiaux
Addictions conjoint
Polyconsommations: tabac++
Inserés professionnellement

Médicaments (BZD, apparentés)

N=50

Sujets d'âge moyen
Sexe féminin
Antécédents psychiatriques
Codépendances comportementales

Evolution en Age

Figure 1. Profils des sujets selon la SPA principale motivant la demande de soins

DISCUSSION

Notre étude permet de conclure que différents profils médicosociaux se distinguent en fonction des substances psychoactives motivant les demandes de soins. Les profils diffèrent selon l'âge, le sexe, l'insertion socioprofessionnelle, mais également au niveau médical concernant les comorbidités. Le profil qui se distingue le plus est le profil des sujets dépendants aux benzodiazépines et apparentés. Il s'agit majoritairement de femmes, et elles ont de fréquentes addictions comportementales, essentiellement des troubles du comportement alimentaire, et des antécédents psychiatriques. Les prises en charges thérapeutiques doivent donc pouvoir s'adapter à ces spécificités s'appuyant sur le socle commun des prises en charge thérapeutiques en addictologie.

CONCLUSION

La saisie systématique des données sur une base informatique permet donc une meilleure connaissance des profils des patients consultant dans une structure de soins. En dépit des nombreux points communs que partagent les sujets dépendants aux substances, il existe des différences fondamentales de profils médicosociaux. Ces différences doivent conduire les cliniciens à adapter leurs modalités de prise en charge, en fonction de la SPA principale du sujet et en fonction des dommages présentés et facteurs de motivation.

Analyse des polyconsommations chez des sujets dépendants aux substances psychoactives consultant en addictologie

M. GUILLOU-LANDREAT⁽¹⁾, C. VICTORRI-VIGNEAU⁽²⁾, C. BIROT ⁽²⁾, M. GRALL-BRONNEC⁽¹⁾, J.L. VENISSE⁽¹⁾, P. JOLLIET⁽²⁾

(1) Service d'Addictologie, CHU de Nantes

(2) Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, CHU de Nantes



INTRODUCTION

Les dépendances aux substances psychoactives (SPA) sont étudiées du point de vue pharmacologique substance par substance. Mais il ne s'agit que d'un reflet partiel des modes de consommations des sujets dépendants dans la réalité. Les polyconsommations de SPA sont cliniquement extrêmement fréquentes avec des motivations très variables. La polyconsommation étant définie par l'HAS comme la consommation simultanée ou rapprochée de minimum 2 SPA, nous avons émis l'hypothèse que la large majorité des sujets dépendants consultant en addictologie étaient polyconsommateurs.

METHODE

Nous avons mené une analyse descriptive des polyconsommations de sujets consultant en addictologie à partir d'une base de données informatisée. Les données des patients ont été saisies prospectivement de 1998 à 2007 en temps réel. Nos objectifs étaient de mesurer la prévalence des polyconsommations dans notre population, et de décrire les consommations associées.

RESULTATS

752 sujets consultant pour une dépendance à une ou plusieurs SPA sujets ont été inclus.

Les polyconsommations concernaient 79.1% des sujets consultant quelque soit la SPA principale motivant la demande de soins. Parmi ces polyconsommations, le tabac était l'unique SPA associée à la SPA principale dans 15.1 % des cas. Le tableau 1 résume les polyconsommations en fonction des SPA principales motivant les demandes de soins

	N	%
Polyconsommations selon SPA principale		
Cannabis	268	83,2
Opiacés	191	79,9
Dont Cocaïne	114	47,7
Dont Cannabis	131	54,8
Alcool	71	79,8
Dont tabac seul	31	34,8
Médicaments	31	59,6
Cocaïne	18	78,3
Dont cannabis	16	69,6
Dont héroïne	9	39,1

Tableau 1. Polyconsommations en nombre absolu et en pourcentage selon les SPA principales motivant les demandes de soins

DISCUSSION

Les sujets dépendants aux substances psychoactives sont majoritairement polyconsommateurs. Le cannabis est la SPA la plus fréquemment retrouvée en consommation associée et les sujets dépendants au cannabis sont les plus polyconsommateurs. On note en particulier la fréquente association cannabis / cocaïne. Plusieurs explications sont possibles. Ces deux SPA sont très disponibles en particulier pour les populations les plus expérimentatrices (jeunes garçons), et leur représentation sociale est moins stigmatisée que pour d'autres SPA [2]. Par ailleurs, l'objectif de cette association cocaïne/cannabis peut être de contrôler les effets négatifs de la cocaïne, c'est à dire en atténuer la montée ou en adoucir la descente [1].

La perception globale des conduites addictives et des polyconsommations est essentielle. Dans l'histoire addictive des sujets, les risques de compensation ou d' « autosubstitution » d'une SPA par une autre sont très élevés. Les intervenants en addictologie doivent avoir conscience de ces risques. Lors des demandes de soins concernant une SPA principale, nous devons essayer en cas de polyconsommation, de promouvoir un sevrage de toutes les SPA ou si possible au moins un contrôle ou une réduction des consommations associées.

1. Haute Autorité de santé. « Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins », mai 2007

2. OFDT, Drogues, chiffres clés, 2nd édition, juin 2009

Caractérisation des sujets dépendants à la cocaïne en demande de soins en addictologie à partir d'une base de données

M. GUILLOU-LANDREAT⁽¹⁾, C. VICTORRI-VIGNEAU⁽²⁾, C. BIROT⁽²⁾, M. GRALL-BRONNEC⁽¹⁾, J.L. VENISSE⁽¹⁾, P. JOLLIET⁽²⁾

(1) Service d'Addictologie, CHU de Nantes

(2) Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, CHU de Nantes

INTRODUCTION

La consommation de cocaïne est en nette augmentation en France ces dernières années selon de nombreux indicateurs (saisies, trafic, délinquance). Or la cocaïne a un potentiel addictif important, du fait de ses effets immédiats avec un renforcement positif très important. Elle est d'ailleurs la substance psychoactive la plus problématique aux Etats Unis depuis longtemps. Mais en France, les demandes de consultation pour le motif de dépendance à la cocaïne restent faibles en pourcentage dans les centres de soins spécialisés en addictologie.

METHODE

Nous avons mené une analyse descriptive transversale et longitudinale des patients ayant consulté pour le motif principal de dépendance à la cocaïne de 1998 à 2007. Les données étaient saisies en temps réel en consultation grâce à un outil informatique. L'objectif était de caractériser cette population de dépendants et secondairement de comprendre les raisons de leur faible accès aux soins.

RESULTATS

23 sujets ont consulté en ambulatoire pour le motif principal de dépendance à la cocaïne. La majorité était de sexe masculin (82.6%). La moyenne d'âge était de 29.2 ans (17-46.3).

La voie d'administration principale était la voie nasale (47.8%), puis la voie IV (34.8%) et enfin le crack par voie fumée (13%).

26.1 % des sujets avaient une sérologie positive pour l'hépatite C; parmi eux les 2/3 utilisaient la voie d'administration IV.

Les variables descriptives sont présentées dans le tableau 1.

Les co-dépendances concernaient majoritairement le cannabis (69.6%) et l'héroïne (39.1%).

Parmi les antécédents judiciaires, 47.8% concernaient de antécédents d'incarcération.

L'analyse longitudinale a montré que le nombre de nouvelles demandes par an pour le motif principal de dépendance à la cocaïne est resté stable ($n < 5/\text{an}$) de 1998 à 2007.

	N	%
Antécédents psychiatriques	4	17.4
Codépendance SPA	18	78.3
Activité salariée	7	30.4
Antécédents judiciaires	15	65.2
Couverture sociale CMU	8	34.8
Célibataire	12	52.2
Sans enfants	15	65.2
Antécédents familiaux de dépendances (parents)	17	73.9

Tableau 1. Analyse descriptive des variables (N, %)

DISCUSSION

Dans notre étude, les sujets consultant pour un motif principal de dépendance à la cocaïne cumulent de nombreux facteurs de sévérité de dépendance. Ils présentent des antécédents familiaux de dépendances très fréquents et les co-dépendances, en particulier au cannabis sont présentes chez 8 patients sur 10. De plus au niveau socio familial et judiciaire, leur situation est particulièrement précaire : 70% n'ont pas d'activité salariée et la moitié ont déjà été incarcérés. De plus, les demandes de soins pour dépendance à la cocaïne ont peu évolué en 10 ans, malgré une probable augmentation de la prévalence des consommations. L'accès aux soins semble se faire dans un contexte de conséquences sévères, en particulier judiciaires. L'accès aux soins surviendrait donc tardivement dans le parcours de dépendance. Nous pouvons émettre l'hypothèse d'une mauvaise perception des dommages par les sujets dépendants à la cocaïne, contrebalançant tardivement le renforcement positif lié aux effets psychoactifs.

CONCLUSION

La gestion de données de consultations d'addictologie par un outil informatique permet une meilleure connaissance des populations en soins de façon transversale et une analyse de l'évolution des demandes de façon longitudinale. Ainsi, dans le cas des dépendances à la cocaïne, nous avons pu identifier que les patients accédant aux soins ont des degrés de sévérité de dépendance élevés et que l'accès aux soins, tels que nous le proposons en consultation, se fait tardivement à un stade avancé de conséquences. Un travail de prévention et de sensibilisation aux risques liés à la consommation de cocaïne pourrait aider à l'évolution des représentations de la cocaïne. De plus, le développement de soins spécifiques pour la dépendance à la cocaïne pourrait faciliter les démarches d'accès aux soins.

COMPLIANCE OF OPIATE ADDICTED PATIENTS TREATED WITH BUPRENORPHINE

M. Guillou Landreat¹, V. Sebillé Rivain², C. Victorri Vigneau², Y. Foucher³, M. Grall Bronnec², J.L. Venisse², P. Jolliet²

¹Addictology, CH Pays De Morlaix, Morlaix, ²Medicine Faculty, ³Université de Nantes, Nantes, France

Background: The French experience regarding treatment of opiates addiction with buprenorphine is exceptional. However drug compliance is one of the most important prognostic factors for this treatment efficacy, but there are very few data on the subject in literature.

Purpose: The main purpose of our study was to analyze the compliance of opiate-addicted patients treated with buprenorphine.

Method: We have carried out a forecast study on drug compliance of buprenorphine treatments on a 10-year period using a software specifically designed to that end. We have performed a statistical analysis of the conditions and transitions of opiate-addicted patients treated with buprenorphine along appointments.

Results: We have shown that there was a good compliance to buprenorphine treatments in our population. Moreover, we have identified factors linked to a development towards bad compliance, such as criminal records or addictive behaviors among the patient's social circle.

Conclusion: Our results allow a better understanding of the factors of compliance in treated opiate-addicted patients and allow to debate ways to improve this compliance.

This study was supported by a grant from the French MILDT.



Intérêt d'une prescription de buprénorphine dès la première consultation

M. GUILLOU LANDREAT (1), C. VICTORRI VIGNEAU (2), C. BIROT (2), M. GRALL BRONNEC (1), J.L. VENISSE (1), P. JOLLIET (2)



(1) Service d'addictologie, CHU Nantes

(2) Service de pharmacologie clinique, CHU Nantes

INTRODUCTION

La buprénorphine est le traitement de la dépendance aux opiacés le plus prescrit en France. Elle est considérée par de nombreux auteurs comme un traitement chronique de la dépendance aux opiacés, nécessitant un suivi au long cours. Il n'existe pas de référentiel des conditions d'instauration du traitement. Dans la littérature, il n'existe pas en particulier d'études précisant si la date d'initiation de la buprénorphine a un impact sur le devenir du suivi.

METHODE

Nous avons suivi une cohorte de patients traités par buprénorphine pour une dépendance aux opiacés de 1998 à 2007 pour comparer les patients ayant eu une unique consultation médicale et ceux ayant eu n consultations (avec $n > 1$). Notre objectif principal était d'analyser si la date d'initiation de la buprénorphine avait un impact sur l'adhésion au suivi dans le service d'addictologie.

RESULTATS

162 sujets répondent aux critères d'inclusion, 28.4% ($n=46$) des sujets ont eu une seule consultation. Le nombre moyen de consultations des sujets revenant à n consultations ($n > 1$) est de 22 consultations. Les deux groupes (groupe avec 1 consultation et groupe avec n consultations avec $n > 1$) sont comparables au niveau sociodémographique : l'âge moyen des 2 groupes est de 32 ans, le sex ratio hommes/femmes est de 3/1 dans les 2 groupes et ils sont comparables au niveau socioprofessionnel. Cependant, ils diffèrent significativement au niveau des modes d'administration des opiacés et de la prévalence des addictions dans l'entourage (tableau 1). L'analyse comparative montre que les conclusions médicales à la fin de la première consultation diffèrent entre les 2 groupes (tableau 2). Les sujets revenant à n consultations (avec $n > 1$) ont un taux de prescription médicamenteuse à la fin de la première consultation significativement supérieur à celui des sujets venus à une seule consultation. En particulier, le taux de délivrance de buprénorphine à la fin de la première consultation est significativement supérieur chez les patients revenant à n consultations (avec $n > 1$).

	1 consultation N	consultations (n>1)	p
Nombre de sujets	45	114	
Administration voie Intraveineuse ou voie nasale	95.3	74.8	0.0037
Addictions chez le conjoint	6.5	31.6	0.0225

Tableau 1. Analyse comparative des variables

	1 consultation N	consultations (n>1)	p
Nombre de sujets	45	114	
Conclusion de consultation (%)			
Prescription de psychotropes	2.2	6.1	> 0.05
Prescription de traitement de substitution	24.4	44.7	0.0181
Pas de prescription	73.3	49.1	0.0056

Tableau 2. Analyse comparative des conclusions de la première consultation

DISCUSSION

Nous montrons dans cette étude que la prescription de buprénorphine à la première consultation n'est pas associée à un moins bon suivi ultérieur. Il semble qu'au contraire les sujets revenant en consultation sont ceux ayant eu une délivrance de buprénorphine à la première prescription.

Cependant, il semble que les sujets ayant des conduites addictives plus sévères avec des comportements d'injection bénéficient moins d'une prescription précoce et reviennent moins en consultation. Deux hypothèses peuvent être émises: il peut s'agir d'une réticence des prescripteurs face à la prescription de BHD aux injecteurs ou il peut s'agir d'une mauvaise adhésion aux soins du patient ayant des conduites addictives sévères. Or ce sont des patients que l'on souhaiterait prioritairement revoir en suivi.

En conclusion, il semble que l'instauration précoce du traitement de substitution peut être un très bon moyen d'alliance thérapeutique avec le sujet dépendant. Nos résultats vont d'ailleurs à l'encontre de nombreux protocoles qui exigent du patient plusieurs évaluations et consultations avant l'accès à un traitement de substitution. Mais il faudrait étudier plus précisément l'impact d'instauration précoce de traitement, en particulier chez les sujets les plus sévères.

Cette étude a été réalisée avec le soutien financier de la Mission Interministérielle de Lutte contre les drogues et Toxicomanies (MILDT).

A partir d'une base de données informatisée

M. GUILLOU LANDREAT (1), C. VICTORRI VIGNEAU (2), M. GRALL BRONNEC (1),
C. BIROT (2), J.L. VENISSE (1), P. JOLLIET (2)

(1) Service d'addictologie, CHU Nantes

(2) Service de pharmacologie clinique, CHU Nantes

INTRODUCTION

La dépendance aux opiacés est une pathologie chronique concernant environ 150 à 180 000 sujets en France. L'opiacé le plus fréquemment en cause est l'héroïne, et le plus souvent par voie intraveineuse. Mais nous assistons à une évolution des modes de consommation des opiacés, parallèle à une évolution de la représentation de ces substances au sein de la population générale. Nous avons conduit une étude descriptive afin d'analyser les types et les modes de consommation d'opiacés chez les sujets consultant en addictologie.

METHODE

Nous avons mené une analyse descriptive transversale et longitudinale des patients ayant consulté pour une dépendance aux opiacés entre 1998 et 2007 grâce à une base de données informatisée permettant une saisie des données de consultation en temps réel. L'objectif était de décrire les substances opiacées à l'origine de dépendance et de décrire leurs modes de consommation.

RESULTATS

239 sujets ont consulté pour une dépendance aux opiacés. La substance principalement en cause était l'héroïne dans 67 % des cas. Toutefois les demandes concernaient aussi des mésusages de substances opiacées médicamenteuses dans plus de 30 % des cas : codéine, buprénorphine et morphine, à proportions égales (Tableau 1.). Les demandes de consultation pour dépendance à l'héroïne ont diminué de 1998 à 2004 puis augmentent régulièrement depuis 2004. Mais les demandes pour les substances opiacées médicamenteuses sont stables depuis 10 ans.

47% des patients rapportaient un mode de consommation par voie veineuse, 35.5% par voie nasale et 15.5% par voie fumée. La voie intraveineuse était majoritaire pour la morphine (80%), alors qu'elle représentait la moitié des modes d'administration choisis par les patients consommant de l'héroïne ou de la buprénorphine (Figure 1). L'analyse longitudinale montrait une évolution des modes de consommation de l'héroïne depuis 10 ans : la proportion de consommateurs par voie veineuse est passée de 80% en 1998 à 25% en 2007.

	N	%
Héroïne	160	67
Médicaments opiacés	79	33
codéine	29	12.1
buprénorphine	25	10.5
Morphine	24	10.0
Méthadone	1	0.4

Tableau 1. Analyse descriptive des substances opiacées motivant des demandes de consultation

Voie d'administration et produits

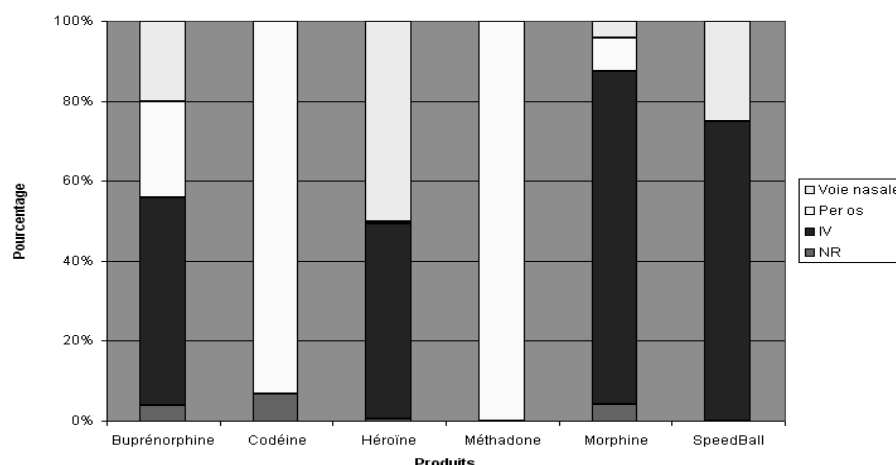


Figure 1. Analyse descriptive des modes de consommation selon les substances opiacées motivant des demandes de consultation

DISCUSSION

Nous avons montré dans cette étude l'évolution des modalités de consommation des opiacés chez les patients consultant en addictologie. Tout d'abord, l'évolution de la représentation de l'héroïne, secondaire en partie à l'introduction des traitements de substitution aux opiacés en France se retrouve dans les consultations : le nombre de demandes de soins pour dépendance à l'héroïne est en augmentation depuis 2004. De plus, les modes de consommation évoluent, avec des consommations majoritairement par voie nasale à l'heure actuelle, qui tendent à être considérée « moins à risques » par les consommateurs. D'autre part, nous avons montré que 30% des demandes de soins pour opiacés concernent des substances opiacées médicamenteuses. Ces évolutions doivent être enregistrées par les autorités de santé et donc conduire à des modifications des discours de prévention et des adaptations suivies des modalités de prise en charge.

Cette étude a été réalisée avec le soutien financier de la Mission Interministérielle de Lutte contre les drogues et Toxicomanies (MILDT).

LE DOSAGE URINAIRE

UN OUTIL INDISPENSABLE AU SUIVI DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS

Morgane GUILLLOU-LANDREAT^(1,3), LOUVIGNE C.⁽²⁾, VICTORRI VIGNEAU C.^(2,3), SEBILLE RIVAIN V.⁽³⁾, VENISSE JL.⁽⁴⁾, JOLLIET P.⁽²⁾



(1) Médecin service d'addictologie, CH Morlaix

(2) Service de pharmacologie clinique, CHU Nantes

(3) EA 4275, Faculté de médecine et de pharmacie de Nantes

(4) Service d'addictologie, CHU Nantes



INTRODUCTION

En France, le nombre de personnes suivant un traitement de substitution aux opiacés est estimé aux alentours de 120 000 personnes (2007). Les traitements disponibles sont la buprénorphine et la méthadone. Les cadres de prescription sont différents, mais le dosage urinaire est une variable à suivre dans le cadre des deux traitements. Néanmoins, la systématisation de dosages urinaires est souvent critiquée et le rythme du suivi n'est pas consensuel.

OBJECTIF ET METHODE

L'objectif de notre étude était de confronter les données de consommations de substances psychoactives autodéclarées et les dosages urinaires dans la cohorte de patients dépendants aux opiacés ayant un traitement de substitution et suivis au CHU de Nantes. Nous avons mené une étude de cohorte monocentrique descriptive ; avec un recueil de données de consommations de SPA (enquête OPPIDUM) et une analyse toxicologique urinaire après consentement écrit des patients.

RESULTATS

Nous avons inclus 30 patients : 19 patients sous méthadone, 11 sous buprénorphine. Les caractéristiques sociodémographiques sont comparables aux données nationales. Les deux groupes ne présentent pas de différences socio-démographiques. Il s'agit d'une population principalement masculine (69,0%) et assez jeune (moy=33,3 ans), majoritairement bien insérés. Les posologies moyennes de méthadone étaient de 61.8 mg/j. et de 8.6mg/j. pour la BHD. Le Tableau 1 rapporte la concordance entre les données anamnestiques et analytiques. La concordance était parfaite en ce qui concerne les traitements de substitution en eux même. Dans 50% des cas, nous observons une sous déclaration. Les SPA concernées sont essentiellement le cannabis, les BZD et la BHD. Dans 27% des cas, nous retrouvons une surdéclaration. La surdéclaration concerne majoritairement les traitements psychotropes (BZD, neuroleptiques, antidépresseurs).

	N	%
Concordance parfaite	11	37
SPA non déclarées retrouvées	15	50
SPA déclarées non retrouvées	8	27
TSO déclaré et retrouvé	30	100
TSO non déclaré retrouvé	3 (BHD chez 3 sujets sous methadone)	

Tableau 1. Concordance entre données anamnestiques et analytiques

DISCUSSION

Les résultats de notre étude sont originaux et très intéressants. Nous observons, un phénomène de **sous déclaration** des consommations de SPA, déjà décrit dans la littérature. Mais on observe que ce phénomène ne concerne pas majoritairement les opiacés, SPA censés être les plus problématiques chez les patients sous traitements de substitution, mais il concerne aussi les consommations associées. Le phénomène de **surdéclaration** est assez surprenant. Cette surdéclaration semble correspondre en partie à une mauvaise observance des traitements psychotropes, contrairement aux traitements de substitution dont l'observance semble bonne selon nos données et selon une précédente étude que nous avons menée dans cette population sur l'observance de la buprénorphine (1). Mais nous pouvons également émettre l'hypothèse que cette surdéclaration peut correspondre à un besoin des patients de montrer qu'ils ne vont pas bien voire parfois d'obtenir indirectement des augmentations de posologies de leurs traitements de substitution.

CONCLUSION

Nous soulignons l'**absolue nécessité d'un suivi régulier par dosage urinaire** chez les patients sous traitements de substitution, qu'il s'agisse de méthadone ou de buprénorphine. Les consommations autodéclarées sont essentielles, mais elles ne sont pas représentatives des consommations de SPA des patients. Le suivi des dosages urinaires permet une évaluation globale des consommations de SPA, en dehors des opiacés et s'intègre dans le suivi des risques de transfert de dépendance d'une SPA à une autre. De plus il permet une adaptation thérapeutiques des posologies au plus près de la réalité des consommations des patients, en complémentarité des consommations autodéclarées. Cette étude nous amène enfin à nous interroger sérieusement sur l'**observance des traitements psychotropes chez les patients substitués**. La représentation de ses traitements et la perception des bénéfices est probablement mauvaise. Nous devons nous interroger dans le cadre de suivis intégrés psychiatriques/addictologiques sur la façon dont nous suivons les prescriptions de psychotropes associés aux traitements de substitution.

ANNEXES

ANNEXE 1. QUESTIONNAIRE

Questionnaire sur la consommation de Benzodiazépines et apparentés chez les sujets de plus de 65 ans

Ceci est un hétéro questionnaire sous forme d'entretien semi-dirigé anonyme.

Il entre dans le cadre d'une étude en cours sur les consommations de médicaments psychotropes et en particulier de benzodiazépines ou apparentés (hypnotiques) chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Age :

Sexe : H / F

Mode de vie :

1. Vivez vous seul(e) ou accompagné(e) ?
2. Vivez vous en ville ou à la campagne ?
3. Dans la vie quotidienne, vous considérez vous autonome ou vous sentez vous plutôt dépendant(e) d'autre(s) personne(s) ?
4. En ce qui concerne votre traitement médicamenteux, le gérez vous seul (e) ?
Etes vous autonome pour aller le chercher à la pharmacie par exemple ?

Antécédents

- I. Au cours de votre vie, quels problèmes de santé avez-vous eus ? (avez-vous été opéré(e) de quelque chose ? ou hospitalisé(e))

Antécédents médicaux

Antécédents chirurgicaux

- II. Avez-vous eu des problèmes psychologiques ou psychiatriques ?
Si oui, lesquels ?

- III. Avez-vous déjà eu des problèmes de consommation d'alcool ?

- IV. Avez-vous fumé et /ou fumez vous actuellement du tabac ?

Traitement actuel

(Liste de tous les traitements pris par le sujet)

1. Noter la posologie prescrite des benzodiazépines et apparentés (hypnotiques).
2. Quel(s) médecin(s) vous prescrivent votre traitement ? (généralistes, spécialistes)
3. En dehors des traitements prescrits par votre ou vos médecins, prenez vous régulièrement d'autres « médicaments », comprimés ou gélules par exemple ?

Maintenant je vais vous poser des questions concernant uniquement vos traitements par benzodiazépines et apparentés, hypnotiques *(Les citer aux patients nominativement)*.

Parmi ces traitements là, à chaque question, dites nous si ce sont des problèmes que vous avez déjà observés vous-même ou si votre entourage vous les a déjà faits remarquer.

1) Avez-vous eu l'impression que ce traitement est moins efficace qu'avant et avez-vous eu besoin d'augmenter les doses pour avoir le même effet ?

OUI NON NSP

2) Avez-vous eu envie d'arrêter ce traitement, sans réussir à y parvenir ?

OUI NON Jamais d'arrêt NSP

3) Prenez vous parfois des doses supérieures ou pendant plus longtemps que ce que vous a prescrit votre médecin ?

OUI NON NSP

4) Si vous ne prenez pas ce traitement, avez-vous des problèmes de type tremblements, sueurs, anxiété ou accès d'angoisse, irritabilité ou insomnie ?

OUI NON Jamais d'arrêt NSP

5) Etes vous préoccupé(e) par votre traitement, par le fait d'en manquer par exemple ?

OUI NON NSP

Si oui, à quelle fréquence ?

-quotidienne ?

-hebdomadaire ?

-mensuelle ?

6) Est il arrivé que votre médecin limite la prescription de votre traitement ?

OUI NON NSP

7) Si c'est le cas ou si vous manquez de traitement pour une autre raison, avez-vous eu le besoin de contourner la prescription médicale ou avez-vous cherché à vous procurer des médicaments autrement ?

Si oui, de quelle manière avez-vous procédé pour cela ?

8) Avez-vous eu des problèmes de santé qui pourraient peut-être être liés à la prise de votre médicament, tels que des troubles de mémoire ou des chutes ?

OUI NON NSP

9) La prise de ces médicaments vous a-t-elle causée des problèmes avec votre entourage ?

OUI NON NSP

Attention, cette dernière question concerne tous vos traitements

10) Parmi tous les traitements que vous prenez régulièrement y en a-t-il qui vous ont posé ou vous posent des problèmes, à titre personnel ou de façon soulignée par votre entourage ?

Si oui, pouvez vous préciser quels traitements et quels types de problèmes

ANNEXE 2. CORRESPONDANCES ENTRE LES CRITERES DE DEPENDANCE ET QUESTIONS

Définie par la présence de 3 ou plus des manifestations suivantes ; à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants ☐ *Question 1*
 - a. Besoins de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
2. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes ☐ *Question 4*
 - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - b. La même substance (ou substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

☐ Ces deux critères définissent la « dépendance physique » ; mais ne suffisent pas à diagnostiquer une dépendance
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ☐ *Question 3*
4. Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ☐ *Question 2*
5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (ex : consultation de nombreux médecins, déplacement sur de longues distances..), à utiliser le produit (ex : fumer sans discontinuer) ou à récupérer des effets. ☐ *Question 5*
6. Des activités sociales, professionnelles, ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ☐ *Question 6 et 8*
7. L'utilisation de la substance est 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. ☐ *Question 9*

NOM : GUILLOU LANDREAT

PRENOM : MORGANE

Titre de thèse

**CARACTERISATION DE PROFILS DE PHARMACODEPENDANCES AUX
SUBSTANCES ILLICITES ET AUX MEDICAMENTS A L'AIDE D'UN OUTIL
ORIGINAL :**

Le suivi systématisé à partir d'une base de données informatique

RESUME

La pharmacodépendance aux substances illicites et aux médicaments représente un vaste problème de santé publique. Les CEIP-A sont missionnés pour l'évaluation de ces phénomènes et les services d'addictologie sont des lieux de soins dédiés à ces problématiques. A Nantes, le CEIP-A et le service d'addictologie ont travaillé en étroite collaboration pour la construction d'une base de données informatique dans un objectif de recherche clinique. L'objectif de ce travail est de caractériser des profils cliniques de pharmacodépendances aux substances illicites et aux médicaments.

Nous avons saisi des données de consultations de 1998 à 2007. Nous avons inclus 752 sujets. Nous avons mené une analyse descriptive transversale et longitudinale des données recueillies. Nous avons également mené une étude sur l'observance des traitements par buprénorphine à partir de données de délivrance des traitements.

Nous mettons en évidence cinq profils de pharmacodépendances significativement différents en fonction des substances psychoactives problématiques : cannabis, opiacés, alcool, benzodiazépines et cocaïne. Nous mettons en avant des modifications des modes de consommation des substances psychoactives illicites, en particulier des opiacés.

Nous retrouvons des profils de vulnérabilité plus spécifiques chez les adolescents et les sujets âgés. Nous retrouvons enfin une très bonne observance des traitements par buprénorphine et une bonne rétention en soins dans notre population.

Ce travail très original par sa méthodologie apporte des informations essentielles sur les pharmacodépendances aux substances illicites et aux médicaments. Les structures de soins et les autorités sanitaires doivent tenir compte des évolutions mises en évidence et des particularités des profils de pharmacodépendance.

MOTS CLES

Dépendance, Substance psychoactive , opiacés, cocaïne, cannabis, benzodiazépines,
substitution