

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

---

ANNÉE 2008

N°11

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
par  
**Claire LUCAS**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2008.*

**COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DE LA  
DÉPENDANCE À DIFFÉRENTES SUBSTANCES :  
APPORT DU SCORE DE GRAVITÉ DU CEIP DE  
NANTES.**

Président : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie thérapeutique, Nantes.

Membres du jury : Mme Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie, Nantes.  
Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Pharmacien, Nantes.  
Mme Morgane GUILLOU, Psychiatre, Nantes.  
Mme Hélène MARINUCCI, Pharmacien, Saint Marc/Mer.  
Mme Pascale RAIMBAULT, Pharmacien, Château Gonthier.

# INTRODUCTION

## PARTIE I : Généralités.

<b>I.</b>	<b>DEPENDANCE EN GENERAL : ASPECTS PHYSIQUES ET COMPORTEMENTAUX.....</b>	<b>7</b>
I.1	DEFINITION.....	7
I.2	DONNEES NEUROBIOLOGIQUES ET DONNEES COMPORTEMENTALES .....	10
I.2.1	<i>Fonctionnement neuropsychologique du cerveau du sujet addict.....</i>	<i>10</i>
I.2.2	<i>Le triangle de OIVENSTEIN : Facteurs de risques, de vulnérabilité et de gravité.....</i>	<i>20</i>
I.3	DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES .....	25
I.3.1	<i>Les sexes.....</i>	<i>25</i>
I.3.2	<i>L'âge.....</i>	<i>26</i>
I.4	PROBLEMES SOCIOPROFESSIONNELS ET JUDICIAIRES .....	26
I.5	PROBLEMES DE SANTE LIES A LA CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES .....	27
<b>II.</b>	<b>SUBSTANCES ET DEPENDANCE .....</b>	<b>28</b>
II.1	L'ALCOOL.....	28
II.1.1	<i>Définition.....</i>	<i>28</i>
II.1.2	<i>Données sociodémographiques.....</i>	<i>28</i>
II.1.3	<i>Les signes physiques et compulsifs de la dépendance.....</i>	<i>29</i>
II.1.4	<i>Les conséquences dommageables de la dépendance.....</i>	<i>32</i>
II.2	LE CANNABIS .....	38
II.2.1	<i>Définition.....</i>	<i>38</i>
II.2.2	<i>Données sociodémographiques.....</i>	<i>39</i>
II.2.3	<i>Les signes physiques et compulsifs de la dépendance.....</i>	<i>40</i>
II.2.4	<i>Les conséquences dommageables de la dépendance.....</i>	<i>42</i>
II.3	LES BENZODIAZEPINES ET LEURS APPARENTES.....	50
II.3.1	<i>Définition.....</i>	<i>50</i>
II.3.2	<i>Données sociodémographiques.....</i>	<i>51</i>
II.3.3	<i>Les signes physiques et compulsifs de la dépendance.....</i>	<i>53</i>
II.3.4	<i>Les conséquences dommageables de la dépendance.....</i>	<i>55</i>
II.4	LES OPIACES.....	59
II.4.1	<i>Définition.....</i>	<i>59</i>
II.4.2	<i>Données sociodémographiques.....</i>	<i>60</i>
II.4.3	<i>Les signes physiques et compulsifs de la dépendance.....</i>	<i>61</i>
II.4.4	<i>Les conséquences dommageables de la dépendance aux opiacés.....</i>	<i>63</i>
<b>III.</b>	<b>EVALUATION EN FRANCE .....</b>	<b>69</b>
III.1	CEIP.....	69
III.2	NECESSITE D'UN OUTIL COMMUN D'EVALUATION DE LA GRAVITE DE PHARMACODEPENDANCE.....	71
III.3	LA GRILLE D'EVALUATION DE LA GRAVITE DES PHARMACODEPENDANCES. ....	72
III.3.1	<i>Contenu .....</i>	<i>72</i>
III.4	OBJECTIF DU TRAVAIL : PARTICIPER A LA VALIDATION DU QUESTIONNAIRE EN EFFECTUANT UNE ETUDE QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. ....	80

## PARTIE II : Les résultats.

<b>I.</b>	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>82</b>
I.1	MODE DE RECUEIL DES CAS DU CEIP DE NANTES UTILISES POUR L'ETUDE .....	83
I.1.1	<i>Recueil ambulatoire</i> .....	83
I.1.2	<i>Recueil hospitalier</i> .....	84
I.2	CHOIX DES SUBSTANCES ETUDIEES.....	86
I.2.1	<i>Choix d'un témoin positif</i> .....	86
I.2.2	<i>Choix des substances étudiées</i> .....	87
I.3	LOGICIEL DE SAISIE ET D'ENREGISTREMENT DES DONNEES .....	90
I.4	TESTS STATISTIQUES UTILISES .....	91
I.5	DONNEES CHIFFREES UTILISEES.....	91
I.5.1	<i>Le Score renseigné</i> .....	91
I.5.2	<i>Le Score de gravité de dépendance</i> .....	92
I.5.3	<i>Le Rapport G</i> .....	92
<b>II.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>93</b>
II.1	ETUDE QUANTITATIVE .....	93
II.2	ETUDE QUALITATIVE .....	94
II.2.1	<i>Etude de la variation des scores</i> .....	94
II.2.2	<i>Analyse des réponses données aux items de la grille d'évaluation selon différentes substances</i> ..	98
<b>III.</b>	<b>COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS AVEC DIFFERENTES SUBSTANCES .....</b>	<b>129</b>

## **PARTIE III : Discussion et Conclusion.**

### **BIBLIOGRAPHIE**

### **INDEX des tableaux et des figures**

### **LISTE DES ANNEXES**

# **INTRODUCTION**

En France, l'évaluation de la pharmacodépendance est une des missions de l'AFSSAPS. Celle-ci pour la mener à bien, s'est munie d'un réseau de 11 CEIPs dont la mission principale est le recueil et l'évaluation des cas de dépendance. La déclaration de ces cas constitue une obligation pour tous les professionnels de santé. Les cas sont ainsi recueillis régionalement par chaque CEIP qui effectue leur évaluation.

La question à laquelle doivent pouvoir répondre les CEIPs est en effet : Ce médicament ou cette substance a-t-elle un potentiel de dépendance ? Lorsque une enquête est ouverte pour un produit, le CEIP va colliger l'ensemble des cas recueillis sur le territoire national et les analyser. Une harmonisation de la lecture de ces cas est nécessaire et alors indispensable.

Le CEIP de Nantes a conçu et réalisé un outil permettant d'attribuer un score de gravité au cas de pharmacodépendance notifiés par les professionnels de santé : La grille d'évaluation de gravité de pharmacodépendance.

Cet outil est en cours de validation nationale et ce travail se propose d'apporter des éléments à cette validation en étudiant les scores obtenus pour des notifications de dépendance à certaines substances choisies.

Dans une première partie, nous décrirons à partir d'une analyse de la littérature la dépendance à l'alcool, au cannabis, aux benzodiazépines et aux opiacés.

La deuxième partie est constituée d'une étude quantitative et qualitative d'après des cas colligés dans la base du CEIP de Nantes ainsi que des cas cliniques colligés à l'hôpital Saint Jacques de Nantes spécifiquement pour ce travail.

Dans cette dernière, nous testons la sensibilité du score de gravité de pharmacodépendance en fonction des substances et en fonction du mode de recueil hospitalier ou ambulatoire des cas notifiés.

L'étude quantitative compare les scores de gravité obtenus avec différentes substances choisies à ceux obtenus pour un témoin positif choisi pour cette analyse.

L'étude qualitative met en évidence les différences de résultats obtenues sur la grille d'évaluation entre le milieu hospitalier et le milieu ambulatoire pour une même substance, ainsi que les différences de répartition des items de la grille obtenues avec l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines.

Nos résultats seront confrontés aux données de la littérature.

# Partie I :

# Généralités

# **I. Dépendance en général : aspects physiques et comportementaux**

## **I.1 Définition**

La caractéristique essentielle de la dépendance à une substance est 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. Il existe un mode d'utilisation répétée qui conduit, en général, à la tolérance, au sevrage et à un comportement de prise compulsive. [1]

La définition de la dépendance selon le DSM-IV-TR est la suivante :

La dépendance : 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 :
  - 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. [1]

Un diagnostic de dépendance à une substance peut s'appliquer à toutes les classes de substances à l'exception de la caféine.

Il est habituel de distinguer :

**-la dépendance psychique** définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit ( le sevrage « psychique »). Cette dépendance psychique a pour traduction principale le craving ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable ;

**-la dépendance physique** définie par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (besoin d'augmenter les doses pour obtenir l'effet recherché ou effet diminué pour une même dose de substance). Cette dépendance physique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic. [2]

## **I.2 Données neurobiologiques et données comportementales**

### **I.2.1 Fonctionnement neuropsychologique du cerveau du sujet addict**

Les caractéristiques du fonctionnement du sujet addict sont désormais bien décrites. La neuropsychologie, la neurobiologie, et l'imagerie permettent d'objectiver le fait que le cerveau addict ne fonctionne pas selon la norme. Il ne s'agit pas là simplement d'une question de volonté mais bien d'une altération des mécanismes cérébraux qui explique la difficulté que les personnes concernées ont à contrôler leurs comportements de consommation, ainsi que les difficultés qui existent à les traiter : leurs mécanismes de régulations intimes, neurobiologiques sont clairement réorganisés de façon pathologique, et les mécanismes altérés sont des mécanismes vitaux primordiaux : ceux de la gestion du plaisir et de la souffrance, et ceux de la gestion des émotions.[3]

#### ***I.2.1.1 Altérations neurobiologiques des addictions***

Les altérations neurobiologiques, qui sous-tendent les comportements addictifs, empruntent le circuit du plaisir et de la gestion des émotions. Elles se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique. Ce système est celui qui gère nos désirs, nos plaisirs et nos émotions.

Depuis le plus jeune âge, c'est lui qui permet d'analyser et de répondre aux différentes émotions positives ou négatives ressenties. On sait désormais

que c'est en agissant sur les voies neuronales de ce système et en forçant les neurones dopaminergiques, directement ou indirectement (par l'intermédiaire d'interneurones GABAergiques, opioïdiques, par les récepteurs cannabinoïdiques ou par l'intermédiaire d'une hyperactivité de l'axe cortico-hypothalamo-corticosurrénalien), que les différentes « drogues » arrivent à rendre l'homme ou l'animal dépendants. [4,5]

### ***1.2.1.2 Rôle de la dopamine***

La dopamine est le neurotransmetteur clef du système de récompense. Les récompenses naturelles dont les aliments et les boissons ainsi que la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique. En effet, ils en stimulent la libération par les neurones de l'aire tegmentale ventrale dans le noyau accumbens. La littérature souligne la notion de seuil dopaminergique variant en fonction de la récompense :

Il augmente dans l'anticipation, l'attente de la récompense du plaisir.

Il augmente encore lors de la récompense. Le taux de dopamine ne retourne à son état basal qu'à l'obtention de cette récompense.

Son absence, malgré le signal annoncé, fait que l'activité dopaminergique sera en dessous de ce seuil, ce qui entraînera, au niveau clinique une sensation de mal-être, d'anxiété, d'irritabilité.[5,6]

### ***1.2.1.3 Description neuroanatomique du système de récompense***

Les sources du plaisir sont les récompenses naturelles : nourriture, boisson, sexe, affection. Selon le principe des processus opposants, le plaisir ne peut être séparé de son contraire, l'aversion ou la douleur. Le système de récompense/punition est un circuit anatomique correspondant au système mésocorticolimbique. Le circuit mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques situé, dans le tronc cérébral, au niveau de l'ATV qui projettent, via le faisceau médian, vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe.

Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, dans la mémoire et dans les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin, d'affection et de relation, mais aussi de drogues.

Le circuit mésocortical inclut des projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et, en ce qui concerne la prise de drogues, dans la recherche compulsive de ces drogues au détriment des autres intérêts et désir. [7,8]

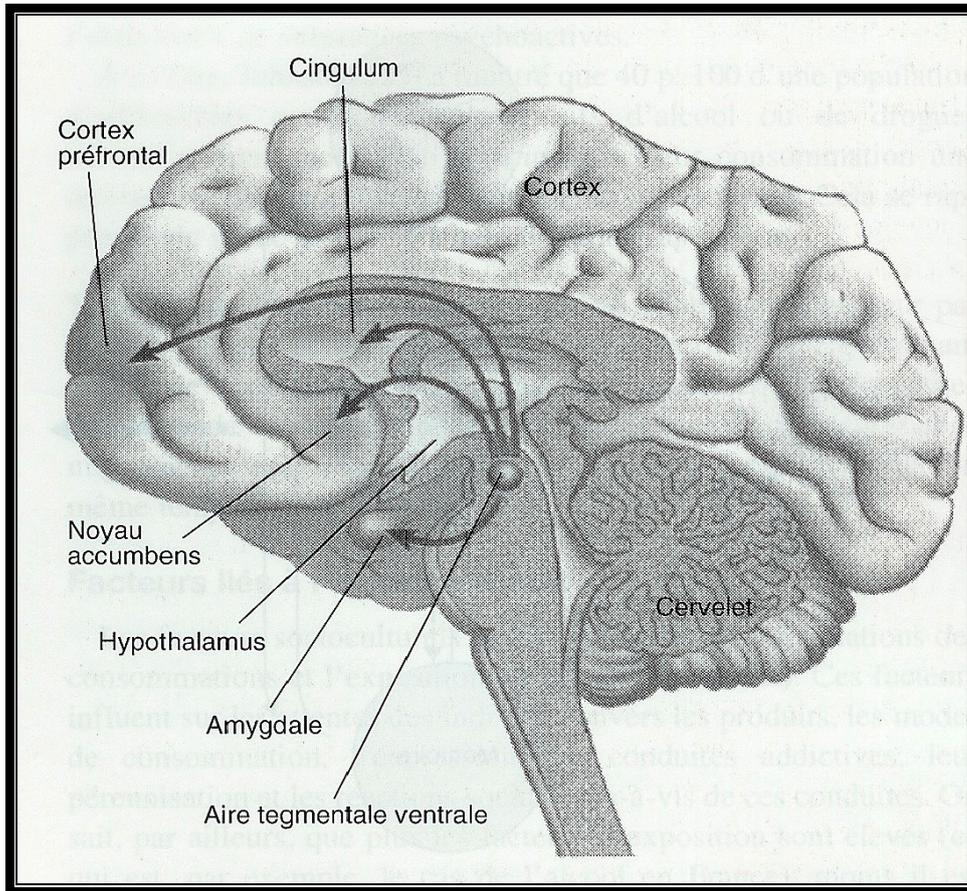


Figure 1 : Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales.

#### ***1.2.1.4 Dérèglement du système dopaminergique de récompense : installation de l'addiction***

Des données récentes définissent l'addiction comme un trouble caractérisé par un processus récurrent, comprenant l'intoxication répétée puis l'installation progressive d'une dépendance s'accompagnant d'une tolérance et se traduisant pas des signes de sevrage et d'un besoin compulsif de consommer. On peut décrire les mécanismes d'installation des addictions comme la prise chronique de drogues entraînant une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique. Pour compenser cette sur-stimulation répétée, des systèmes de compensation sont activés, c'est ce que l'on appelle classiquement les mécanismes opposants. [7,9]

De plus, la réponse à la prise de drogues n'est pas influencée par un phénomène d'habituation à l'opposé de la réponse à des récompenses naturelles. Chaque nouvelle prise de produit entraînera une libération dopaminergique.

C'est cette sur-stimulation anormale et répétée qui entraînera les processus d'adaptation et la mise en route de ce que l'on appelle les systèmes opposants, afin d'essayer de réduire les effets de cette sur-stimulation.

En général, les récepteurs aux drogues psychoactives (tels que les récepteurs opioïdes, les récepteurs cannabinoïdes, les récepteurs GABAergiques, les récepteurs cholinergiques) ont été découverts avant les neuromédiateurs endogènes correspondants à ces récepteurs (enképhalines, GABA, glutamate, acétylcholine, endocannabinoïdes...).

Nous ne possédons pas, contrairement à ce que l'on n'a pu croire à un moment, de récepteurs prévus pour les drogues ; bien au contraire, les drogues viennent s'immiscer et altérer le fonctionnement des récepteurs en mimant l'action de nos neuromédiateurs et neurotransmetteurs naturels. Les drogues

agissent comme un leurre pharmacologique, elles touchent à des mécanismes fondamentaux de gestion du plaisir et de la souffrance, du bien-être et du mal-être, de l'approche et de l'évitement.[9]

Volkow a proposé un schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict. En situation normale, quatre circuits interagissent :

- Le circuit de la récompense.
- Le circuit de la motivation et du sens.
- Les voies de la mémoire.
- Le contrôle cortical et intellectuel.

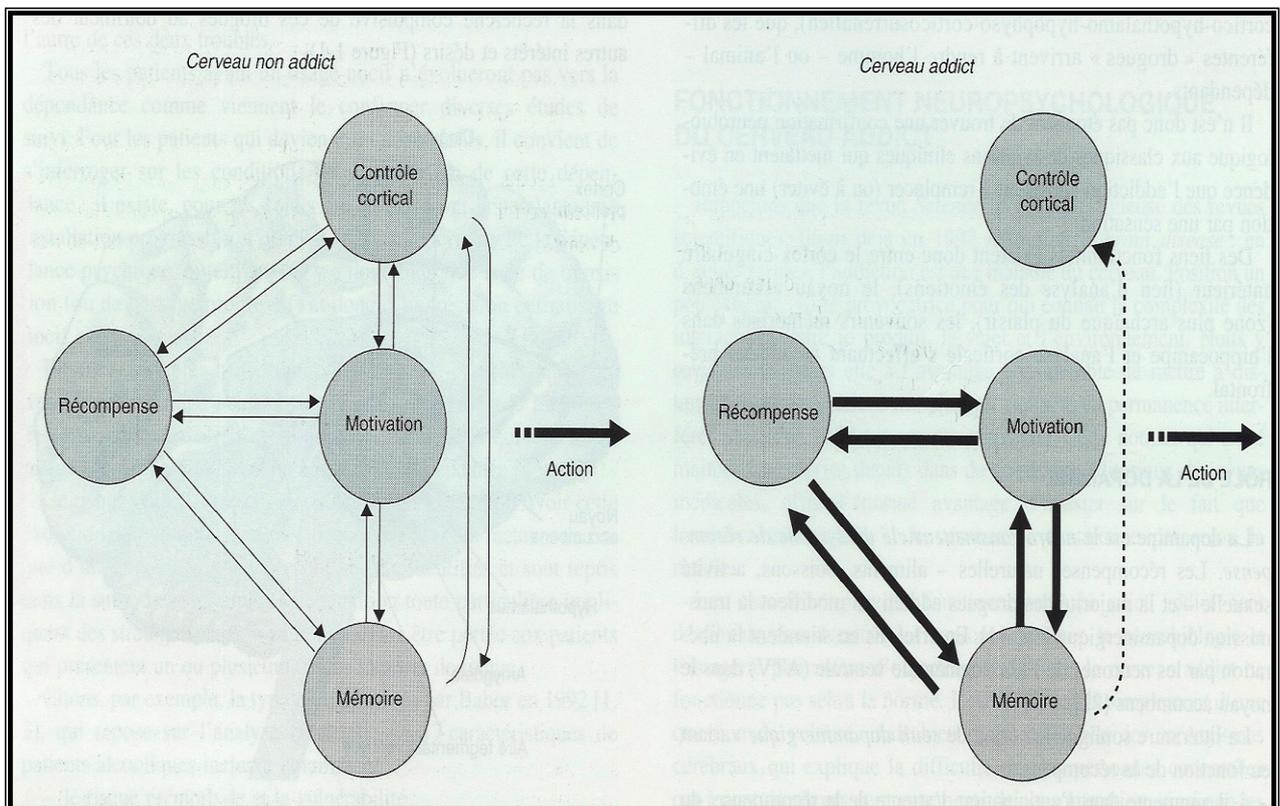


Figure 2 : Schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict.

L'équilibre entre ces quatre circuits aboutit aux actions adaptées à notre situation émotionnelle ou de besoin. Chacun de ces circuits est lié à des éléments extrêmement importants. Le circuit de la récompense donne la saillance et la valeur d'un besoin, celui de la motivation répond aux états internes, celui de la mémoire met en jeu les associations apprises et celui de contrôle permet de résoudre les conflits.

En cas d'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit, aussi bien par la survalorisation du besoin (la saillance) que dans la motivation à s'en procurer, 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 devient hypersensibilisé à la drogue et aux stimuli environnementaux qui lui sont associés, accorde beaucoup moins d'importance aux autres intérêts, objectifs et motivations devenus secondaires par rapport au besoin obsédant du produit.[10,11,12]

### ***1.2.1.5 Circuits principaux impliqués dans la prise de drogue et l'addiction***

Les éléments neuronaux communs à toutes les théories neurobiologiques de l'addiction incluent trois subcircuits interconnectés (Figure 3):

1. Un circuit intégrant les processus de récompense/plaisir et du stress ;
2. Un circuit gérant la sortie comportementale, en particulier les conduites compulsives ;
3. Un circuit pouvant rendre compte des mécanismes sous-jacents au besoin impérieux de consommer, déclenché notamment par des stimulus et indices antérieurement associés à la drogue. [13]

Un rôle important est attribué, pour certains éléments des processus de récompense, à l'ATV, au striatum ventral (noyau accumbens) et souvent au noyau central de l'amygdale ; d'autres auteurs attribuent un rôle essentiel à une région large du cerveau basal-antérieur, appelée amygdale élargie, associant fonctionnellement et anatomiquement la partie externe du noyau accumbens et l'amygdale. La boucle striato-pallido-thalamique est classiquement impliquée dans la translation des états de motivation vers l'action.

Le cortex préfrontal aurait un rôle essentiel dans la reprise de drogue provoquée par un contact même minime avec la drogue ; ce serait le cas aussi de l'amygdale lors de la présentation de signaux et indices associés à la drogue d'abus. Le neurocircuit du stress constitué de la boucle tronc-cérébral-prosencéphale basal est impliqué non seulement dans les états affectifs négatifs associés aux abstinences aiguës ou prolongées, mais aussi aux états de stress associés à la rechute.

Ces trois ensembles évoluent avec le développement de l'état de la maladie. Les effets renforçant aigus des drogues correspondant au stade d'absorption massive, débridée, et d'intoxication impliquent le système de récompense, en particulier l'amygdale élargie, l'ATV, le noyau arqué de l'hypothalamus et des boucles striatum ventral-pallidumventral-cortex.

Les symptômes du sevrage aigu, importants dans la spirale menant à la dépendance, tels l'anxiété et les états affectifs négatifs, sont dus à une réduction des fonctions du système de récompense et de l'amygdale élargie et un recrutement du circuit du stress. Le stade de préoccupation, anticipation du besoin impérieux de consommer et le rétablissement de ce dernier, impliquent des afférences sur la région amygdale élargie-noyau accumbens, notamment en provenance du cortex préfrontal, lorsque le stimulus réenclenchant provient de la drogue d'abus elle-même, ou en provenance de l'amygdale basolatérale lorsque des indices associés à la drogue sont en cause.

Initialement, l'activation de l'amygdale élargie et des boucles striatum ventral-pallidum ventral-thalamus sous-tend des renforcements positifs, mais la spirale pathologique progressant, les renforcements négatifs dominant de plus en plus avec un recrutement des circuits du stress. Il devient important de comprendre comment s'effectuent, d'une part, ce passage et les désadaptations neuronales au sein de l'amygdale ayant pour conséquences la motivation accrue à consommer et, d'autre part, l'accroissement d'un état de renforcement négatif sous-jacent. Cependant les effets renforçants aigus des drogues autres que les sympathomimétiques indirects (les psychostimulants) sont indépendants du système mésocorticolimbique. Les rongeurs continuent de réagir positivement aux effets de l'alcool, de l'héroïne, de la nicotine en dépit de l'inactivation de la transmission dopaminergique. D'autres éléments neuronaux sont impliqués dans l'activation du système de récompense, tels les interneurons qui interagissent avec les neurones à dopamine ou avec les neurones épineux de taille moyenne dans le noyau accumbens, post-synaptiques.

Au niveau moléculaire, l'exposition prolongée ou chronique aux drogues produit des changements à court et long termes dans les systèmes de seconds messagers, les facteurs de transcription, l'échangeur cystine-glutamate, les protéines en relation avec la neurotransmission glutamatergique et impliquées dans la protéine Homer et la signalisation par les protéines G. Dans ce domaine, les systèmes autres que dopaminergiques ont été peu explorés et les relations causales entre ces changements et des mesures réelles de la dépendance n'ont pas été démontrées.[13,14]

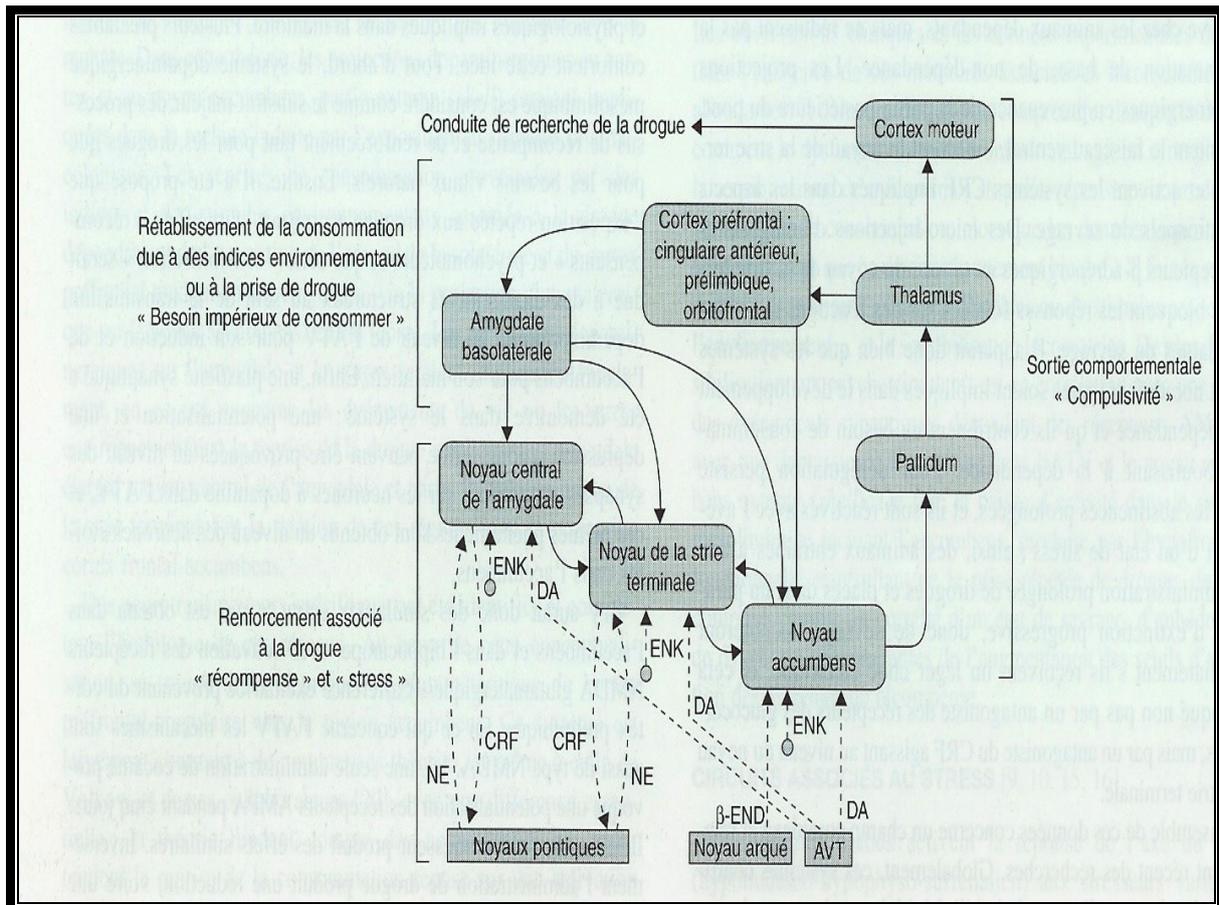


Figure 3 : Circuits principaux impliqués dans la prise de drogue et l'addiction. Trois circuits essentiels sont identifiés : un circuit, essentiellement l'amygdale étendue, est impliquée dans les processus de renforcement, récompense, stress (*reward, stress*) et inclut le noyau central de l'amygdale, le noyau de strie terminale et la partie périphérique de l'accumbens (*shell*). Un grand nombre de neurotransmetteurs modulent ce circuit, en font partie et proviennent de l'aire tegmentale ventrale (ATV) du noyau arqué de l'hypothalamus, de noyaux pontiques. L'amygdale joue un rôle dans l'intégration des stimuli de récompense ou des stimuli ayant une valence incitative positive ou aversive négative. Durant l'intoxication aiguë, les stimuli sont évalués en raison de valeurs positives, mais au fur et à mesure que la dépendance se développe, les stimuli à valence aversive dominant ; un deuxième circuit est impliqué dans le rétablissement de la consommation après abstinence, la rechute et dans le besoin impérieux de reprendre de la drogue (*craving*) déclenché par un indice ou un stimulus environnemental, ou une prise même faible du produit. Ce circuit comprend certaines régions du cortex préfrontal (cingulaire antérieur, prélimbique, orbitofrontal) pour la prise de la drogue et la région basolatérale de l'amygdale, pour le traitement des associations avec les stimuli environnementaux. L'imagerie cérébrale a bien identifié le rôle du cortex préfrontal dans les situations de besoin impérieux de consommer ; enfin, un troisième circuit rend compte des conduites compulsives. Il comprend l'accumbens, le pallidum ventral, le thalamus, le cortex orbitofrontal ; cette boucle est connectée à une sortie motrice pour organiser la recherche et la consommation de drogue. L'hippocampe, très important pour les mémoires contextuelles, n'est pas représenté. La dopamine (DA) et noradrénaline (NE) projettent sur les autres régions corticales et sous-corticales. (D'après Koob GF, Le Moal M, *Neurobiology of addiction*. Amsterdam, Elsevier, 2005:415. ENK: enképhaline; CRF: Facteur de libération de la corticolibérine; β-END : β-endorphine.

## **I.2.2 Le triangle de OIVENSTEIN : Facteurs de risques, de vulnérabilité et de gravité**

L'addiction serait la résultante de l'interaction de plusieurs facteurs :

Il s'agirait :

Des facteurs de risque liés aux produits ;

Des facteurs individuels de vulnérabilité ;

Des facteurs de risque environnementaux ;

L'existence de ces facteurs, lorsqu'elle est conjointe à la consommation de produits psychotropes, laisse fortement présager l'installation d'un usage nocif, puis d'une dépendance. [15]

### ***I.2.2.1 Facteurs individuels de vulnérabilité***

#### **➤ Tempérament**

Le tempérament serait un ensemble d'attitudes, de conduites et de comportements stable dans le temps, et certains se révéleraient particulièrement prédictifs de la survenue d'un trouble lié à l'utilisation d'alcool et de drogues à l'adolescence. [16,17]

- Un niveau élevé de recherche de sensations
- Un niveau élevé de recherche de nouveautés
- Un faible évitement du danger

- Un niveau élevé d'activités comportementales associées à de faibles capacités attentionnelles
- Un niveau élevé de réactivité émotionnelle
- Un retour lent à l'équilibre après un stress
- La faible estime de soi
- L'auto dépréciation
- La timidité
- Les réactions émotionnelles excessives
- La difficulté à faire face aux événements et à établir des relations stables et satisfaisantes
- Les difficultés à résoudre les problèmes interpersonnels

➤ **Comorbidité psychiatrique**

L'association de troubles psychopathologiques aux conduites addictives, notamment chez les enfants et les adolescents qui présentent un abus à l'alcool et aux drogues, est soulignée par de nombreuses études.

La survenue précoce de ces troubles psychiques peut, selon les études, multiplier par deux le risque de développer un abus ou une dépendance. Dans les deux tiers des cas environ, ces troubles précèdent l'apparition de l'abus de substances. [18,19]

- Troubles de la personnalité :

Les éléments psychopathologiques sous-jacents liés à un trouble de la personnalité faciliteront l'accès aux conduites déviantes et à l'abus nocif de substances psychoactives. [20]

- Troubles de l'humeur :

Le délai d'apparition de troubles de l'humeur par rapport à l'utilisation de substances psychoactives diverge suivant le type de trouble : si des dysthymies précèdent le plus souvent les conduites de consommations et les usages nocifs, des dépressions majeures et des troubles bipolaires peuvent survenir avant, en même temps ou postérieurement. [21]

### ***1.2.2.2 Facteurs liés à l'environnement***

Les facteurs socioculturels interviennent dans les régulations des consommations et l'exposition du produit. Ces facteurs influent sur les attentes des individus envers les produits, les modes de consommation, l'expression des conduites addictives, leur pérennisation et les réactions sociales vis-à-vis de ces conduites.

On sait, par ailleurs, que plus les facteurs d'exposition sont élevés (ce qui est, par exemple, le cas de l'alcool en France), moins il est nécessaire d'avoir une forte vulnérabilité. A l'inverse, lorsque l'exposition est faible (pour l'héroïne, par exemple), on retrouvera d'importants facteurs de vulnérabilité.

- ***Facteurs culturels et sociaux***

Le facteur d'exposition varie selon les quantités consommées d'un produit donné dans une société donnée. [17]

- **Facteurs familiaux**

Le fonctionnement intrafamilial, les liens familiaux et le style d'éducation parentale( permissif ou négligeant), joue un rôle important dans l'installation d'une conduite addictive. De plus, il existe des liens étroits entre une histoire familiale de dépendance à l'alcool ou à d'autres produits psychoactifs et un âge de début précoce des consommations nocives.

- **Rôles des amis**

Le rôle des amis (ou pairs) est indiscutable dans l'initiation d'une consommation de tabac, de cannabis, d'alcool ou d'autres drogues. La dimension de transgression des règles prend ici toute sa valeur, et le choix du groupe des pairs, chez lesquels certaines substances sont disponibles, peut jouer un rôle renforçateur. [22,23]

- **Rôles de l'environnement**

La perte des repères sociaux (chômage, précarité, cellule familiale éclatée, absence de valeurs morales) est un facteur de risque majeur.

La rupture ou l'exclusion scolaire, l'absence d'encadrement pédagogique laissent l'enfant ou l'adolescent livré à lui-même. [24]

### ***1.2.2.3 Facteurs de risque liés au produit***

#### ➤ **Risque de dépendance**

Le niveau de dépendance, défini selon le DSM-IV ou la CIM-10, varie selon les substances psychoactives [1]. Les trois substances ayant un pouvoir addictif puissant sont le tabac, l'héroïne et la cocaïne. Pour une faible consommation de ces produits, il est retrouvé une dépendance moyenne ou forte chez 50 à 62 % des usagers, alors que pour l'alcool, le cannabis et les amphétamines, le syndrome de dépendance ne concerne que 10% des usagers.

#### ➤ **Risque de complications somatiques, psychologiques et sociales**

Tous les produits psychoactifs entraînent des complications somatiques, psychologiques, sociales à court et à long terme.

Certains produits comme l'alcool, la cocaïne, le cannabis peuvent être à l'origine de dommages psychiatriques, somatiques et sociaux rapidement. [25]

#### ➤ **Statut social du produit**

Le statut social du produit dépend du caractère licite ou illicite. Un produit comme l'héroïne ou le crack peut entraîner une marginalisation, une désocialisation et une délinquance liées aux difficultés à se procurer le produit. La cocaïne est classiquement consommée et acceptée socialement dans certains milieux de la nuit. Enfin, l'acceptation sociale de l'alcool facilite et encourage sa consommation. [26]

### ➤ *Précocité des consommations*

Il est clairement démontré que plus une consommation de substance démarre tôt dans la vie, plus le risque d'apparition d'abus et/ou d'un syndrome de dépendance est important. [27]

### ➤ *Polyconsommations*

Les polyconsommations sont un facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives. Par exemple, les consommations fréquentes de cannabis sont, en général, associées et ont été précédées par la consommation de tabac et d'alcool. [28]. Le risque est dès lors à la fois pharmaco-biologique et psychosocial.

## **I.3 Données sociodémographiques**

### **I.3.1 Les sexes**

La consommation de drogues est globalement un comportement plutôt masculin, notamment lorsque cette consommation est régulière. Néanmoins, il existe certaines disparités selon les produits consommés. Les consommations régulières d'alcool et surtout de cannabis concernent nettement plus les hommes que les femmes. L'usage de médicaments psychotropes s'observe beaucoup plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. On note les mêmes différences par sexe chez les jeunes à 17-18 ans avec quelques nuances : les

écarts entre les sexes sont plus importants que chez les adultes pour l'alcool et les psychotropes, moins importants pour le cannabis. [29, 30, 31,32]

### **I.3.2 L'âge**

La consommation régulière d'alcool et de médicaments psychotropes s'accroît fortement avec l'âge. A l'inverse, celle du cannabis est plus fréquente chez les jeunes et diminue ensuite au cours de la vie. [31,32, 33]

L'expérimentation des principaux produits qui sont consommés régulièrement par les Français se déroule au cours de l'adolescence, pour certains très tôt, mais en majorité aux âges de fréquentation du collège [30,34].

Pour l'alcool il est difficile de déterminer le moment précis du premier verre. Le premier joint est fumé peu après 15 ans et le premier médicament psychotrope consommé vers 16 ans. [30,34]

## **I.4 Problèmes socioprofessionnels et judiciaires**

Les consommateurs d'alcool ou de drogues illicites vivent dans des conditions sociales plus précaires que celles dans lesquelles vit l'ensemble de la population française. On peut également établir un lien entre une consommation problématique d'alcool et de drogues illicites et l'exclusion sociale. [35, 36,37]

Sur le plan judiciaire, les principaux problèmes rencontrés sont, d'une part, les infractions relatives à l'usage et au trafic de stupéfiants et, d'autre part,

les délits routiers liés à l'alcool. En 2003, on comptabilise plus de 108 000 interpellations pour infraction à la législation sur les stupéfiants, dont 84% concernent des délits d'usage, principalement de cannabis. [38]

## **I.5 Problèmes de santé liés à la consommation de substances psychoactives**

Tous les produits psychoactifs entraînent des complications somatiques, psychologiques, sociales à court et à long termes. Certains produits comme l'alcool, la cocaïne, le cannabis peuvent être à l'origine de dommages psychiatriques, somatiques et sociaux beaucoup plus rapidement. [25]

## **II. Substances et dépendance**

### **II.1 L'alcool**

#### **II.1.1 Définition**

Le syndrome d'alcoolisme dépendance constitue le modèle clinique de l'addiction. Le DSM-IV et la CIM-10 ont des critères propres mais proches.

La dépendance est un état physiologique de neuroadaptation produit ici par la prise répétée d'alcool avec nécessité de la poursuivre pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage. Elle se traduit par l'apparition d'une tolérance, de signes de sevrage à l'arrêt du produit et d'une consommation parfois compulsive.

#### **II.1.2 Données sociodémographiques**

En population générale, de grandes enquêtes nationales comme la National Longitudinal Alcohol Epidemiological Survey [39] estiment la prévalence combinée et vie entière des diagnostics d'usage nocif (abus du DSM-IV) et d'alcoolisme-dépendance (critères DSM-IV) aux alentours de 7 % des sujets d'âge supérieur à 18 ans ; plus de la moitié d'entre eux sont alcoolisme-dépendants (4 %). Dans la clientèle de médecine générale, les prévalences estimées vont de 5.2 à 7.9 %. [40]. Celles évaluées chez des sujets hospitalisés, dans deux

enquêtes françaises sont aux alentours de 20% et la moitié d'entre eux sont alcoolo-dépendants.[41,42]

Dans une enquête réalisée en médecine du travail chez des salariés consultant pour la visite annuelle, la prévalence estimée était de 3.7 %.

Dans les grandes enquêtes, le sexe ratio est de 4 hommes pour une femme. [43]

La prévalence de l'alcoolo-dépendance augmente avec l'âge, témoignant de la progressivité de la maladie.

## **II.1.3 Les signes physiques et compulsifs de la dépendance**

### ***II.1.3.1 La tolérance***

La tolérance est définie par l'un des symptômes suivants :

1. besoin de quantités notablement plus fortes d'alcool pour obtenir une intoxication ou l'effet recherché.
2. effet significativement diminué alors que l'alcool est consommé de manière continue dans les mêmes quantités. [1]

On considère qu'une tolérance à l'alcool se développe lors d'usage prolongé et chronique.

### ***II.1.3.2 Symptômes de sevrage***

Le sevrage est caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

1. Existence d'un syndrome de sevrage caractéristique
2. L'alcool est pris pour atténuer ou éviter les symptômes de sevrage. [1]

La symptomatologie du syndrome de sevrage alcoolique (SSA) regroupe divers signes peu spécifiques dont l'intensité variable peut être très rapidement progressive. Les premiers symptômes surviennent habituellement dans les 24 heures qui suivent la consommation du dernier verre de boisson alcoolique et très rarement au delà de 72 heures. [42]

➤ **Les symptômes sont variablement regroupés dans 3 pôles syndromiques :**

- Un syndrome adrénérgique  
associant des tremblements intéressant initialement les extrémités et qui ont tendance à se généraliser à l'ensemble du corps, une tachycardie et une hypertension artérielle ;
- Des troubles neurovégétatifs  
associant sueurs, nausées, vomissements, voire hyperthermie dans les formes plus sévères ;
- Des troubles neuropsychiatriques  
qui évoluent des formes mineures (anxiété, irritabilité, insomnie, inversion du cycle nyctéméral, déambulation, illusions transitoires) à des formes plus

sévères (attaque de panique, confusion, agitation, troubles de la perception : hallucinations sensorielles, visuelles et/ou auditives). Dans les formes abouties, la composante délirante figure sur le devant du tableau, constituant la forme clinique du delirium tremens. [42]

### ***II.1.3.3 Les quantités consommées***

Le verre d'alcool standard contient 10 g d'alcool pur ou encore 1,25 centilitre d'alcool pur quel que soit le produit alcoolisé.

Lorsqu'on boit de l'alcool, plus on dépasse les limites indiquées (augmentation des quantités et fréquences de consommation), plus le risque est important.

D'après l'OMS et le MILDT voici les recommandations relatives aux consommations d'alcool :

➤ **Pour une consommation régulière sans risque :**

Les recommandations établissent les quantités suivantes :

- *pour les femmes en dehors de la grossesse* : pas plus de deux verres standard par jour ;
- *pour les hommes* : pas plus de trois verres standard par jour ;
- au moins un jour par semaine sans aucune boisson alcoolisée.

➤ **Pour une consommation occasionnelle sans risque :**

Les recommandations définissent les quantités suivantes :

- exceptionnellement, pas plus de quatre verres standards en une seule occasion. [44]

## **II.1.4 Les conséquences dommageables de la dépendance**

Les conséquences des comportements de consommation excessive d'alcool sont aujourd'hui considérées en France comme un problème majeur de santé publique et de sécurité routière.

Cause importante de mortalité prématurée pour les hommes et cause d'implication dans les accidents de la route, la mortalité et la morbidité dues à des usages excessifs d'alcool sont sans cesse réaffirmées. La croissance exponentielle du risque d'accident en fonction de l'alcoolisme a été clairement mise en évidence il y a maintenant 40 ans. [45]

### ***II.1.4.1 Les problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation d'alcool***

Dans le domaine de la sécurité routière pour lequel on dispose de données très précises, il s'avère que la conduite sous influence de l'alcool est l'un des principaux facteurs mis en cause dans les accidents : ainsi près de 30% des décès sur la route sont attribuables à l'alcool [45, 46]

Dans un rapport de la National Highway Safety Administration (NHTSA), Moskowitz et Robinson [47] ont proposé une première revue des principaux résultats de la littérature traitant des effets de l'alcool sur les performances de conduite. Sur les 177 études examinées, 21% des études rapportent une dégradation de la performance à 0.4 g/l de sang, 34% à 0.5 g/l, 66% à 0.8 g/l et pratiquement toutes à 1 g/l.

En résumé, Les expérimentations font apparaître des perturbations de l'activité de conduite pour des alcoolémies faibles ou modérées, ces perturbations touchant plutôt les activités les plus élaborées de traitement de l'information et de prise de décision. La validité de ces résultats pour l'accidentologie reste questionnable en raison notamment de l'absence de risque réel dans les situations expérimentales. [47,48] Près de 234 000 infractions de sécurité routière liées à l'alcool ont été constatées en 2005. [49]

Pour Facy, l'étude de la population accueillie par les centres de cure ambulatoire en alcoologie et l'Association nationale de prévention en alcool et addictologie (ANPA) en 2002-2003, soit 22 169 consultants, montre que 48% d'entre eux ont une activité professionnelle, que 20 % sont adressés pour conduite en état alcoolique (CEA) ; 8.8 % par le médecin généraliste et 2.2 % par le médecin du travail. 38 % des personnes adressées par le médecin du travail disent que les difficultés rencontrées au travail sont le principal problème. [50]

### ***II.1.4.2 Les problèmes de santé causés par la consommation d'alcool***

L'alcool est directement à l'origine d'un certain nombre de pathologies telles que la cirrhose du foie et le syndrome d'alcoolisation fœtale. Il est également impliqué plus ou moins directement dans la survenue d'un grand nombre d'autres dommages : cancers des voies aérodigestives, maladies de l'appareil circulatoire (coresponsabilité du tabac pour ces deux groupes de pathologies), cancer du foie, névrite optique, polynévrite, troubles psychiques, accidents (de la route, domestiques, du travail) et suicides. [51]

Le nombre de décès annuels attribuables à l'alcool en France est évalué à 45000 [52]. Les hommes sont 4 fois plus concernés que les femmes. [53,54]

Globalement, la mortalité masculine française liée au tabac et à l'alcool est l'une des plus élevée d'Europe. [55]

#### **1. Les signes de consommation excessive :**

##### **➤ Modifications progressives du fonctionnement et du comportement**

Les troubles relationnels avec l'entourage familial ou professionnel apparaissent précocement et sont favorisés par une loquacité inappropriée, une familiarité excessive, une irritabilité inhabituelle et une tendance à la fuite des situations confrontantes. Des céphalées et des troubles du sommeil, des troubles des fonctions supérieures et des troubles digestifs sont des éléments très peu spécifiques, mais dont l'association avec des signes aponévrotiques, cutanés, nerveux ou endocriniens peut contribuer au diagnostic.[51,56]

➤ Signes cutanés et aponévrites

Le visage peut être blafard avec un teint cireux. Parfois, il a un aspect plus coloré avec des télangiectasies intéressant principalement les ailes du nez, les pommettes et les téguments des oreilles.

Une acné rosacée de la face peut donner un visage rouge et se compliquer chez l'homme d'une inflammation profonde chronique des tissus conjonctifs du nez et de l'hyperplasie des glandes sébacées, appelées rhinophyma. Une rétraction progressive et bilatérale de l'aponévrose palmaire irréversible des doigts. Dans sa forme caractérisée, elle constitue le syndrome de Dupuytren dont l'étiologie alcoolique constitue la cause la plus fréquente. [51,56]

➤ Signes nerveux

Des tremblements fins des extrémités, réguliers, permanents sont fréquemment observés en dehors des situations de sevrage. Une démarche maladroite doit faire envisager l'existence d'un syndrome cérébelleux. [51,56]

➤ Signes endocriniens

Deux atteintes endocriniennes non spécifiques sont souvent rencontrées chez les malades de l'alcool : une gynécomastie, plus caractéristique de son étiologie alcoolique lorsqu'elle est bilatérale, et une hypertrophie parotidienne bilatérale pouvant donner au visage un aspect « bouffi ». [51,56]

## **2. Alcoolopathies somatiques :**

La durée, habituellement, longue et la persévérance de la consommation excessive chez l'alcoolodépendant expose au développement de troubles intéressants de nombreux systèmes. [51,56]

### ➤ Système digestif

La consommation excessive d'alcool peut altérer tout le tube digestif, mais principalement deux organes cibles : le foie et le pancréas.

Les maladies alcooliques du foie (stéatose, hépatite alcoolique aiguë, fibrose extensive et cirrhose) sont des grandes pourvoyeuses d'hospitalisation. Les pancréatites aiguës et chroniques se rencontrent chez des sujets plus jeunes.

### ➤ Système nerveux

Une consommation importante aiguë d'alcool peut entraîner un coma éthylique sans signe neurologique en foyer, ni syndrome méningé. L'arrêt brutal d'une consommation excessive peut engendrer un syndrome de sevrage dont une complication sévère est l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke par lésion des corps mamillaires.

Ce trouble aigu peut lui-même être compliqué d'un syndrome de Korsakoff. Les atteintes peuvent être centrales (atrophie cérébelleuse, encéphalopathie hépatique, accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crâniens, crises convulsives généralisées, démences, maladie de Marchiafava-bignami, myélose centropontine) ou périphériques tronculaires comme la névrite optique rétrobulbaire, ou encore axonales comme la polynévrite des membres inférieurs.

## ➤ Cancers

La consommation excessive d'alcool est très largement impliquée dans la survenue de deux types de cancer : ceux des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, œsophage) et ceux du foie. Les experts s'accordent à attribuer une relation causale à la consommation excessive d'alcool dans près d'un cancer sur trois. [51]

### **3. Alcoolopathies psychiques et psychiatriques:**

La consommation excessive d'alcool peut engendrer des troubles psychiques banals comme l'anxiété, l'irritabilité, une insomnie et des variations importantes de l'humeur. Très souvent associée à des pathologies mentales autonomes (dépression, troubles anxieux, schizophrénie, etc...), l'alcoolodépendance en complique l'évolution, bien souvent par une péjoration des réponses aux traitements ou une compliance médiocre à ceux-ci. [51,56]

### **4. Alcoolopathies relationnelles et sociales :**

L'alcoolodépendance altère considérablement le fonctionnement relationnel du patient. Le conjoint, les enfants, la famille, les amis, les collègues de travail doivent s'adapter aux modifications comportementales. Une fois la maladie installée, l'entourage développe des troubles relationnels caractérisés par des attitudes de suspicion permanente, de honte vis-à-vis des autres, voire de mensonge et de dissimulation, appelés « codépendance ».[51,56]

### ***II.1.4.3 Le comportement de transgression***

Les consommations problématiques d'alcool peuvent être appréciées par référence à une norme standard maximale de verres d'alcool consommés chaque jour sans risque pour la santé. Cette norme a été explicitée précédemment.

En 2002, 18 % des hommes et 6 % des femmes ont consommé la veille un nombre de verres supérieur aux seuils recommandés [57]

En 2000, il est estimé (test DETA) que 4 million de personnes environ (13% des hommes et 4 % des femmes de 12 à 75 ans), peuvent être classés comme consommateurs d'alcool à risque (actuel ou passé) de dépendance.

## **II.2 Le cannabis**

### **II.2.1 Définition**

L'abus de cannabis (DSM-IV) est caractérisé par les dommages psychoactifs et sociaux de ces consommations répétées, sans atteindre les critères de dépendance au cannabis :

- incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison ;
- conduite de véhicules motorisés sous l'emprise de cannabis ;
- problèmes judiciaires ;
- problèmes interpersonnels familiaux ou sociaux.

La dépendance au cannabis se traduit par :

- L'apparition d'une tolérance ;
- Des signes de sevrage à l'arrêt du produit ;
- Un comportement de consommation compulsif ;
- Des dommages graves qui l'accompagnent souvent. [58]

## **II.2.2 Données sociodémographiques**

La France est désormais le premier pays consommateur de cannabis en Europe ; La consommation de cannabis a doublé en France entre les années 1990 et 2000 : on considère désormais que plus de 50% des jeunes de 18 ans ont expérimenté le cannabis et que 20% environ sont des fumeurs réguliers. Si l'expérimentation est maximale chez les 15-25 ans, elle décroît régulièrement avec l'âge, puisqu'elle ne concerne que 10% des plus de 40 ans. [58,59]

Selon les données de l'OFDT, en 2005 la France compte 1,2 million de consommateurs réguliers de cannabis (10 fois ou plus au cours des 30 derniers jours), dont 550 000 consommateurs quotidiens parmi les 12-75 ans. Le cannabis est, de loin, le produit illicite le plus consommé par la population française, en particulier chez les jeunes, et surtout les garçons.

Parmi les jeunes de 17 ans en 2005, 33% des garçons et 22 % des filles déclarent avoir consommé du cannabis au moins une fois durant les 30 derniers jours. 5 % des garçons et 6 % des filles déclarent consommer du cannabis régulièrement (10 fois ou plus au cours des 30 derniers jours).

À 17 ans, un jeune sur deux déclare avoir fumé du cannabis au moins une fois dans sa vie. C'est le produit illicite le plus précocement expérimenté.

L'expérimentation se fait en moyenne vers 15 ans et les garçons sont davantage concernés et commencent plus jeunes.

Parmi les adultes de 18 à 64 ans en 2005, 32% déclarent avoir consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie. 12% des hommes et 7 % des femmes déclarent avoir consommé du cannabis durant l'année précédente.

Parmi les personnes accueillies dans les centres spécialisés en 2003, le cannabis est à l'origine de **27 à 29% des demandes** de soins en centres spécialisés.

## **II.2.3 Les signes physiques et compulsifs de la dépendance**

### ***II.2.3.1 La tolérance***

La tolérance est définie par l'un des symptômes suivants :

1. besoin de quantités plus fortes ou changement du mode de consommation : douille au lieu de joints pour obtenir une intoxication identique.
2. effet diminué alors que le cannabis est consommé de manière identique.

Le développement d'une tolérance lors de la consommation de cannabis serait variable, puisque divers facteurs se conjuguent comme l'habileté de l'utilisateur à inhaler plus intensément le produit, l'induction enzymatique diminuant les taux de THC mais augmentant ceux de son métabolite actif (11-hydroxy-THC) et la diminution de la sensibilité des récepteurs aux

cannabinoïdes. Dans les études expérimentales chez l'homme [60,61] un phénomène de tolérance au cannabis a été observé. [62]

### ***II.2.3.2 Symptômes de sevrage***

Les études chez des volontaires rapportent un syndrome débutant après 12 à 24 heures d'abstinence (compte tenu de la rémanence importante du THC dans l'organisme dont la demi-vie est proche de 8 à 10 jours), le pic d'intensité étant maximal après 2-4 jours, et diminuant après 7 jours.

Ce syndrome se caractérise par une anxiété, une irritabilité, une agitation, une insomnie, une anorexie, une hyperactivité, et une altération transitoire de l'état général dans un syndrome pouvant rappeler un épisode grippal. [58,62]

### ***II.2.3.3 Les quantités consommées***

La consommation de cannabis est surtout une consommation de type « occasionnel », rencontrée principalement chez les adolescents et les jeunes adultes mais son usage régulier concerne une population importante (850 000 personnes, estimation 2003).

Les consommateurs réguliers de cannabis ont majoritairement une consommation intensive (plusieurs joints par jour), plutôt en fin de semaine, en soirée avec des amis, mais les contextes de consommation peuvent aussi être beaucoup plus divers. Les usagers ont recours à de multiples formes de produit (résine, herbe de façon équivalente) et modes de consommation.

Les motifs de consommation peuvent aussi varier : certains à tonalité « conviviale » (se relaxer, faire la fête...) d'autres plus « problématiques » (se défoncer, dormir...) [63].

## **II.2.4 Les conséquences dommageables de la dépendance**

Les consommateurs réguliers de cannabis déclarent majoritairement avoir rencontré au moins une fois un problème durant un épisode de consommation de ce produit : trouble de mémoire, reproche de l'entourage et autres problèmes tels que de mauvais résultats scolaires ou des disputes avec des amis.

Il est cependant très rare que ces difficultés se répètent chez une même personne. En 2003, on estime (test CAST = Cannabis Abuse screening test) que 6 % des filles et 14 % des garçons âgés de 17 à 18 ans peuvent être concernés par un usage problématique de cannabis. [64]

### ***II.2.4.1 Les problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation de cannabis***

La consommation de cannabis peut induire de graves dommages sanitaires [59]. C'est le cas dans le domaine des accidents de la circulation. [65] Le nombre annuel de victimes imputable au cannabis (sur la période 2001-2003), soit directement par une responsabilité plus fréquente de l'accident, soit

indirectement par une plus grande vulnérabilité, serait de l'ordre de 230 tués. [66]

La capacité de contrôle d'une trajectoire est amoindrie, le temps de décision est allongé, les mécanismes d'attention sont en déficit et la réponse en situation d'urgence est détériorée ou inappropriée. [67,59]

#### ***II.2.4.2 Les problèmes de santé causés par la consommation de cannabis***

Le cannabis peut être impliqué dans la survenue de certaines pathologies respiratoires et les cancers pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures. De même, le cannabis pourrait être impliqué dans certaines pathologies vasculaires et psychiatriques. [59,68]

##### **1. Altérations cognitives et consommation chronique de cannabis**

Les différents domaines explorés sont liés à l'apprentissage de données, la mémoire, l'attention, le raisonnement abstrait et les fonctions exécutives comme l'inhibition de réponse ou la prise de décision. [59,68]

##### **➤ Principaux déficits cognitifs :**

- des dysfonctionnements mnésiques
- des anomalies de la poursuite oculaire, de la phase d'alerte, du temps de réaction et des déficits dans l'estimation du temps.

- des anomalies du raisonnement abstrait, de la fluence verbale.
- des effets neuropsychologiques résiduels, à l'arrêt de la consommation, à type de persévérations et de trouble de l'apprentissage des mots.
- des déficits spécifiques touchant la balance récompense/punition.

➤ **Conséquences cliniques et sociales des troubles cognitifs :**

- ***clinique :***

Le syndrome amotivationnel a été constaté en pratique clinique. Il associe un déficit des activités professionnelles ou scolaires favorisant ou amplifiant la désinsertion, des troubles du fonctionnement intellectuel, des difficultés de concentration, attentionnelles et mnésiques, une pauvreté idéatoire et une indifférence affective avec rétrécissement de la vie relationnelle.[69]

- ***conséquences sociales :***

Les possibilités d'accomplissement scolaire à long terme semblent réduites chez les adolescents fumeurs chroniques de cannabis et touchent surtout l'apprentissage de données nouvelles. [70,71]

- ***persistance des troubles cognitifs à long terme:***

Pope et Yurgelunn-Todd (1996) ont mis en évidence des altérations attentionnelles, mnésiques spécifiques et des fonctions exécutives chez les collégiens usagers chroniques de marijuana. La majorité des travaux actuels

semble s'orienter actuellement vers la réversibilité globale des effets cognitifs à long terme avec cependant la persistance d'altérations subtiles avec les années d'usage cumulées. [73] En résumé, des études récentes mettent en évidence des déficits neuropsychologiques, des troubles mnésiques, des troubles de l'apprentissage et des retentissements sur la mémoire de travail et la mémoire épisodique. [72]

## **2. Troubles dépressifs et anxieux**

Il est difficile de déterminer avec exactitude la nature de l'association entre cannabis et troubles dépressifs, causale ou fortuite.

Les études transversales en population générale sont en faveur d'une association entre cannabis et troubles dépressifs. [74,75]

Deux hypothèses ressortent :

- Le cannabis est considéré comme un facteur de risque d'épisode dépressif.
- La dépression favorise une consommation auto thérapeutique de cannabis.

Classiquement, les usagers rapportent euphorie et bien être, mais l'expérience clinique et certains aspects du syndrome amotivationnel démontreraient que le cannabis serait un facteur de risque de dépression.

D'autre part, la clinique constate que l'humeur est souvent aggravée par le cannabis.

L'hypothèse de facteurs de confusion, simultanément corrélés avec la dépression et la consommation de cannabis, est plausible : les consommations,

la précarité sociale, les dysfonctionnements familiaux, les antécédents psychiatriques parentaux, sont constatés dans les deux troubles.

De plus, il faut prendre en compte l'impact de la génétique avec une héritabilité partagée entre 45 et 62 %. Les psychopathies expliqueraient 58 % de la variance génétique de la dépendance au cannabis et 38 % pour l'épisode dépressif majeur. Le cannabis pourrait a priori majorer une dépression et être un facteur de résistance au traitement, son arrêt devra donc être encouragé.

Les troubles anxieux sont probablement la complication la plus fréquemment rapportée par les usagers de cannabis. On peut distinguer les troubles aigus (les attaques de paniques, la dépersonnalisation/déréalisation, le sevrage chez le sujet dépendant souvent associé à une anxiété) en général aversif lors d'une expérimentation, et les troubles chroniques.

### **3. Schizophrénie et cannabis**

Une revue de la littérature a été publiée dans « The Lancet » en juillet 2007 [76] présente une méta-analyse montrant une augmentation nette de l'incidence des évolutions psychotiques chez les personnes qui ont consommé du cannabis.

L'analyse groupée révèle une augmentation de l'incidence de 40 % chez les personnes ayant consommé au moins une fois du cannabis, tandis que cet accroissement peut atteindre 50 à 200% suivant les études lorsque l'usage de cannabis est plus fréquent. Il existerait donc un effet dose-réponse en fonction de l'exposition au cannabis.

#### **4. Effets somatiques liés à la consommation de cannabis.**

Les effets somatiques du cannabis sont essentiellement dus aux effets du tétrahydrocannabinol (THC), même si d'autres constituants de la plante *Cannabis sativa* peuvent être responsables de certains effets néfastes.

##### ➤ Intoxication aiguë au cannabis et « ivresse cannabique ».

Les effets de l'intoxication sont essentiellement « centraux », neuropsychiatriques, et apparaissent ou sont majorés avec l'augmentation de la dose de THC. Le délai de survenue des effets est rapide quand le cannabis est fumé, alors qu'il est retardé et variable, selon les individus, quand il est ingéré.

Sous sa forme mineure, l'intoxication cannabique aiguë provoque une ivresse légère, euphorique et onirogène associée à une somnolence. Il peut s'y associer des crampes épigastriques, une hyperhémie conjonctivale. Il s'agit, après la phase de bien-être, de perceptions accentuées, d'illusions sensorielles et d'éventuelles hallucinations ; une phase de sensation de calme, suivie d'endormissement, apparaît secondairement. Un trouble de l'évaluation de l'écoulement du temps est fréquent. A ce tableau clinique peuvent s'ajouter une anxiété initiale, une irritabilité majorée par des troubles mnésiques ou une désorientation temporospatiale.

Pour un niveau modéré d'intoxication, le sujet présente une désinhibition, une labilité de l'humeur avec des accès de rires pouvant s'assortir d'éléments hypomaniaques. Parfois, ces accès peuvent être suivis de manifestations dépressives. Les perturbations du calcul mental et de la mémoire sont corrélées avec des concentrations plasmatiques de THC.

Lorsque l'intoxication est plus importante, apparaissent une dysphorie, des troubles du langage avec dysarthrie, une bradypnée, une atteinte de la coordination motrice et une faiblesse musculaire associée ou non à des tremblements, ainsi que des secousses myocloniques.[77]

➤ Circonstances cliniques pour lesquelles la consommation de cannabis peut être recherchée

• Troubles cardiovasculaires.

Les manifestations cardiovasculaires varient en fonction de la concentration de THC : dix minutes après la prise de cannabis, la fréquence et le débit cardiaque et cérébral augmentent : la tachycardie. La pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée. En revanche, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées. Une prise prolongée de quantités importantes de THC peut entraîner une hypotension et une bradycardie. [78]

• Bronchites et troubles respiratoires.

Une consultation médicale pour une bronchite aiguë ou une bronchite chronique peut être l'occasion de la découverte d'un cannabisme chronique actif chez un patient.

L'exposition chronique chez les gros fumeurs de cannabis entraîne des perturbations bronchiques indiscutables :

- ✓ Une bronchite chronique, une toux chronique.
- ✓ Une expectoration.
- ✓ Des râles sibilants perçus à l'auscultation thoracique.

- Perturbations cognitives.

En cas de difficultés scolaires ou professionnelles, il est difficile de déterminer la part des effets cognitifs ou psychiatriques du cannabis et celle des facteurs environnementaux indépendants du cannabis.

Chez le grand fumeur de cannabis, les effets cognitifs lors d'un usage répété se traduisent par des troubles de la mémorisation et de l'attention et par une atteinte de l'intégration des informations complexes, de l'apprentissage et du rappel de listes de mots [78].

- Troubles du comportement alimentaire.

Le cannabis ou le THC augmente l'appétit, comme cela a été démontré expérimentalement : cet effet orexigène a été utilisé chez les patients sidéens cachectiques. Il explique *a contrario* les essais cliniques des antagonistes des récepteurs au cannabinoïdes comme anorexigènes chez les obèses. [79]

- Accidents sur la voie publique.

Le cannabis affecte le contrôle de la trajectoire automobile en augmentant les fluctuations du contrôle latéral (écart à la bordure de la voie). Il augmente la distance de freinage. Le cannabisme augmenterait d'après diverses études épidémiologiques le risque relatif de survenue d'accident de la voie publique. [80]

- Autres effets chroniques décrits.

- ✓ Sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire.
- ✓ Troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale.

- ✓ Plus rarement, vomissements et diarrhées lors d'une prise importante de cannabis.
- ✓ Une rétention vésicale.
- ✓ Une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée.

### ***II.2.4.3 Le comportement de transgression***

Le cannabis est une substance illicite d'où le caractère de transgression dès que quelqu'un consomme du cannabis.

## **II.3 Les Benzodiazépines et leurs apparentés**

### **II.3.1 Définition**

Les benzodiazépines comprennent les substances sédatives, hypnotiques ou anxiolytiques et des produits benzodiazépines-like comme le zolpidem<sup>®</sup> et le zopiclone<sup>®</sup>.

Des niveaux très significatifs de dépendance physiologique, marquée par une tolérance et un sevrage, peuvent se développer avec ces médicaments.

L'évolution dans le temps et la sévérité du syndrome de sevrage vont différer selon la substance, sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie. Par exemple, le sevrage de substances à demi-vie plus courte, peut débuter dans les heures qui suivent la dernière prise ; le sevrage de substances à demi-vie longue, peut ne pas apparaître avant un ou deux jours.

Un diagnostic de dépendance à une substance ne doit être envisagé que si, en plus d'une dépendance physique, le sujet qui utilise la substance présente de nombreuses autres difficultés (par exemple, un sujet dont le comportement de recherche de drogues s'est développé au point que des activités importantes sont abandonnées ou réduites pour obtenir la substance). Le sujet peut manquer le travail, l'école, négliger ses tâches domestiques, ou se disputer avec son conjoint ou ses parents à propos des épisodes d'utilisation de la substance. Quand ces problèmes sont accompagnés par des manifestations de tolérance, de sevrage, ou d'un comportement compulsif en relation avec l'utilisation de sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques, le diagnostic de dépendance doit être envisagé.[1]

## II.3.2 Données sociodémographiques

Consommés pour l'essentiel dans un cadre thérapeutique, ces médicaments peuvent donner lieu à des usages problématiques ou à risques. Les usages des benzodiazépines et apparentés sont en France plutôt féminins et augmentent avec l'âge.

### 1. Estimation du nombre d'usagers de benzodiazépines et apparentés en France métropolitaine pour les 12-75 ans :

- Consommateurs occasionnels : 8,9 millions

*Occasionnels : consommateurs dans l'année*

- Consommateurs réguliers : 3,8 millions

*Réguliers : au moins 1 usage dans la semaine pour les adultes, au moins 10 fois par mois pour les adolescents[81]*

## **2. Consommation de benzodiazépines et apparentés en population adolescente.[81]**

La prise de benzodiazépines au cours des trente derniers jours (sans qu'il soit précisé s'il s'agit d'usages prescrits ou non) est déclarée par un peu moins d'un jeune de 17 ans sur dix. La consommation de ces produits concerne plus souvent les filles (11,8% vs 3,7%).

En 2003, l'expérimentation semblait de plus en plus se diffuser parmi les jeunes de 17 ans. Un quart des jeunes en a déjà fait l'expérience, contre un sur cinq en 2000. L'usage régulier est augmenté parmi les filles (5% contre 3%), marquant un écart plus net avec les consommations des garçons. [81]

## **3. La consommation de benzodiazépines et apparentés chez les adultes**

L'usage de médicaments au cours de l'année 2005 concerne 14 % des hommes et 25 % des femmes. 6 % des hommes et 12 % des femmes ont fait usage de benzodiazépines au cours de l'année, ces chiffres étant respectivement de 12 % et 20 % pour la catégorie comprenant les anxiolytiques et les hypnotiques. La prise d'anxiolytiques au cours de l'année augmente avec l'âge, passant de 7 % entre 18 et 25 ans à 11 % chez les plus de 55 ans pour les antidépresseurs et de 9 % à 23 % pour les tranquillisants et somnifères.

## **II.3.3 Les signes physiques et compulsifs de la dépendance**

### ***II.3.3.1 La tolérance***

La tolérance aux effets des benzodiazépines et apparentés est difficile à évaluer. Elle est principalement liée à une augmentation de la biotransformation par le foie, mais l'âge semble également être un facteur de tolérance [82].

Pas toujours considérée comme une pharmacodépendance à part entière, la consommation au long cours de benzodiazépines entraîne une dépendance psychique et physique forte. La tolérance est rare en thérapeutique, beaucoup plus fréquente chez des sujets polytoxicomanes. [83]

### ***II.3.3.2 Symptômes de sevrage***

Les benzodiazépines et apparentés peuvent provoquer un syndrome de sevrage, difficile à distinguer d'un phénomène de rebond lié à la reprise de la pathologie anxieuse. Cependant, il semblerait que le rebond de la pathologie, ou « pseudo-sevrage », apparaisse dès l'arrêt du traitement et régresse en quelques jours, tandis que le syndrome de privation n'apparaît qu'en 2 ou 4 jours en fonction de la demi-vie de la molécule. Ces rechutes anxieuses expliqueraient les reprises de traitement et la difficulté qu'ont certaines personnes à arrêter la prise de benzodiazépines. Le syndrome de sevrage serait présent chez plus d'un tiers des patients traités par benzodiazépines. [82]

Le syndrome de sevrage est marqué par une recrudescence des troubles du sommeil, de l'anxiété, et l'apparition de tremblements, de douleurs musculaires, et parfois d'hallucinations visuelles. La prévention du syndrome de sevrage

nécessite le plus souvent une réduction très progressive de la posologie en particulier, lorsque le traitement a duré plusieurs mois [62].

Une étude a montré que la nuit suivante l'arrêt du médicament on observe une aggravation de l'insomnie plus importante avec le zolpidem qu'avec un placebo. [84]

### ***II.3.3.3 Les quantités consommées***

Dans l'ensemble de la population les benzodiazépines et les apparentés sont reçus sur prescription, même s'ils n'ont pas toujours été prescrits au consommateur lui-même. Comme pour l'ensemble de la population, les usagers de drogues en contact avec le système sanitaire ou social obtiennent principalement les médicaments psychotropes par prescription (entre 81 à 92 % selon la substance à l'exception du flunitrazépam ou ROHYPNOLI<sup>®</sup>, 60 % seulement), les autres s'approvisionnant sur le marché illicite [85]. L'usage de la « polyprescription » fait l'objet d'une surveillance de plus en plus active de la part de l'Assurance Maladie.

Les médicaments sont généralement pris suite à une prescription médicale et, face à la persistance des souffrances ou à l'apparition de symptômes nouveaux, l'escalade médicamenteuse s'installe. [44]

La pharmacodépendance aux BZD et apparentés est probablement la plus répandue en France. Devant ce problème majeur de santé publique, la durée de prescription des BZD a été limitée il y a plusieurs années (4 semaines pour les benzodiazépines hypnotiques, 12 semaines pour les anxiolytiques), sans que cette mesure n'ait eu d'effet positif (durée de prescription ne veut pas dire durée de traitement).

Deux molécules commercialisées comme hypnotiques et apparentées aux benzodiazépines, le zolpidem et la zopiclone, parfois considérées comme moins à risque de dépendance que les benzodiazépines, sont dans certains cas l'objet d'une consommation massive, certains sujets consommant 40 à 60 comprimés par jour, voire plus. [83]

## **II.3.4 Les conséquences dommageables de la dépendance**

### ***II.3.4.1 Les problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation de benzodiazépines.***

L'effet de somnolence et la réduction de la capacité de réaction peuvent être gênants, voire même dangereux, lors de la conduite de machines ou de véhicules et peuvent entraîner des accidents de la circulation. "L'anesthésie émotionnelle", l'incapacité de ressentir du plaisir ou de la peine est une des plaintes les plus communes chez les consommateurs d'une benzodiazépine sur une longue période. [86]

### ***II.3.4.2 Les problèmes de santé causés par la consommation de benzodiazépines***

#### **➤ La sursédation.**

La sursédation est l'exagération de l'effet sédatif et hypnotique recherché par le patient consommant des benzodiazépines ou leurs apparentés. Les

symptômes incluent de la somnolence, des troubles de concentration, un manque de coordination, une faiblesse musculaire, des étourdissements et de la confusion mentale. Quand on consomme des benzodiazépines le soir au coucher, l'effet sédatif peut durer jusqu'au lendemain et provoquer des symptômes de "gueule de bois", surtout dans le cas des benzodiazépines à élimination lente.

La sursédation persiste plus longtemps et se révèle plus importante chez les personnes âgées lesquelles sont sujettes à des chutes et à des fractures car leurs capacités d'élimination par les émonctoires sont diminuées et comme ces molécules sont lipophiles, elles s'accumulent dans les adipocytes et sont relarguées dans la circulation sanguine plus lentement. Des états de confusion mentale aiguë sont apparus chez les personnes âgées même après l'absorption de faibles doses de benzodiazépines. La sursédation de benzodiazépines contribue aux accidents survenus à la maison et au travail. [83, 87,88]

#### ➤ **Les interactions avec les autres médicaments.**

Les benzodiazépines accentuent le risque de dépendance d'autres médicaments à action sédatif incluant les hypnotiques et quelques antidépresseurs comme l'amitriptyline et la doxépine ; les tranquillisants principaux ou les neuroleptiques, les anticonvulsivants comme le phénobarbital la phénytoïne et la carbamazépine, les sédatifs antihistaminiques comme la diphénhydramine, la prométhazine, les opiacés comme l'héroïne, la morphine et surtout l'alcool.

De plus, l'association des benzodiazépines avec des opiacés ou de l'alcool majore l'effet dépressif central, risque accru si la personne est âgée et souffre d'insuffisance respiratoire.

➤ **Les troubles de mémoire.**

Ces médicaments causent un déficit spécifique de la mémoire "épisodique", soit le souvenir d'événements récents, les circonstances dans lesquelles ils sont survenus et leur séquence dans le temps. Au contraire, les autres fonctions de la mémoire comme la mémorisation des mots, l'habilité à se souvenir d'un numéro de téléphone pendant quelques secondes ainsi que les souvenirs lointains ne sont pas touchés. Les troubles de mémoire épisodiques peuvent à l'occasion causer des trous de mémoire ou des pertes complètes de mémoire. [87,88]

➤ **Les effets stimulants paradoxaux.**

Parfois, les benzodiazépines causent à l'approche du sommeil une excitation paradoxale accompagnée d'un accroissement d'anxiété, d'insomnie, de cauchemars, d'hallucinations et d'une augmentation de crises chez les épileptiques. À moindre échelle, des états d'irritabilité sont beaucoup plus fréquents et sont souvent rapportés par les patients ou par leurs proches.

➤ **Les dépressions et les émotions émoussées.**

Les benzodiazépines peuvent à la fois causer ou aggraver la dépression, en réduisant la production cérébrale des neurotransmetteurs telles que la sérotonine et la norépinéphrine. Cependant, l'anxiété et la dépression sont souvent associées et les benzodiazépines sont fréquemment prescrites pour traiter l'anxiété et la dépression en même temps. Quelquefois, chez de tels patients, ces médicaments semblent précipiter leur tendance au suicide.

### ➤ **Les effets indésirables chez les personnes âgées.**

Le système nerveux central des personnes plus âgées est plus affecté par les effets dépressifs des benzodiazépines que celui des personnes jeunes. Les benzodiazépines peuvent causer une confusion, une amnésie, une ataxie (perte d'équilibre), des nausées et une pseudodémence chez les personnes âgées. Une des raisons serait qu'elles métabolisent les médicaments d'une façon moins efficace que les personnes plus jeunes. L'effet de ces médicaments dure donc plus longtemps formant une accumulation résiduelle plus importante à l'utilisation régulière. Les effets dépressifs des benzodiazépines augmentent chez les personnes âgées.

Il est donc généralement conseillé d'utiliser chez les gens âgés la moitié de la dose prescrite généralement pour les adultes. L'utilisation doit aussi être de courte durée seulement 2 semaines à peine. De plus, les benzodiazépines sans métabolites actifs (oxazépam, témazépam) sont mieux tolérées que les métabolites à élimination lente (chlordiazépoxyde, nitrazépam). [83, 87,88]

### ***II.3.4.3 Le comportement de transgression***

Le comportement de transgression se retrouve chez les patients qui pratiquent le nomadisme médical et ceux qui exagèrent leurs symptômes pour obtenir de leur médecin des renouvellements d'anxiolytiques et hypnotiques. De même, l'achat de médicaments dans la rue et l'utilisation d'ordonnance falsifiée sont illicites.

## **II.4 Les Opiacés**

Les opiacés comprennent les opiacés naturels (morphine), semi-synthétiques (héroïne), et des produits synthétiques ayant une action morphinique (codéine, hydromorphone, méthadone, oxycodone, mépéridine, fentanyl). De même, la pentazocine et la buprénorphine qui ont des effets opiacés agonistes et antagonistes, sont inclus dans cette classe car à petites doses, leurs effets agonistes produisent les mêmes effets physiologiques et comportementaux que les agonistes des opiacés classiques. Les opiacés sont prescrits comme analgésiques, antidiarrhéiques ou sédatifs de la toux. [1]

Les conséquences problématiques des usagers de drogues illicites restent largement dominées par la consommation d'héroïne en France, comme dans la plupart des pays de l'Union européenne [90]. Il s'agit du principal produit à l'origine des prises en charge sanitaires et sociales d'usagers de drogues illicites [91].

### **II.4.1 Définition**

La dépendance aux opiacés comprend des signes et des symptômes qui reflètent une administration prolongée et compulsive d'opiacés, utilisés sans raison médicale, ou, s'il existe une affection nécessitant un traitement par les opiacés, ils sont utilisés à des doses largement en excès par rapport à la quantité nécessaire pour soulager la douleur. Les personnes ayant une dépendance aux opiacés développent des modes d'utilisation réguliers, compulsifs, quotidiens de la drogue tels que, typiquement, les activités journalières sont organisées autour de l'obtention et de la consommation d'opiacés. [1]

L'héroïne est une substance addictive très puissante. Le risque de dépendance est majeur, survenant rapidement et après usages courts. Plus de 80% des sujets ayant consommé au moins 6 fois le produit développent une dépendance. L'héroïne induit une dépendance psychique et physique très forte. [92]

## **II.4.2 Données sociodémographiques**

C'est une population relativement jeune (autour de 30 ans) mais vieillissante, très fortement masculine (4 hommes pour 1 femme), souffrant de troubles psychiatriques et souvent en difficulté sociale [32, 93]

En 2003, environ 100 000 personnes ont bénéficié d'un traitement de substitution, 20% sous méthadone et 80% sous buprénorphine haut dosage. [44,81]

Parmi les jeunes de 17 ans en 2005, 0.8 % des garçons et 0.6 % des filles déclarent avoir consommé des opiacés au moins une fois dans leur vie. 0.3% des garçons et 0.2 % des filles déclarent avoir consommé au moins une fois durant les 30 derniers jours.

Comme pour les autres drogues illicites, l'expérimentation de l'héroïne dans la population adulte concerne surtout les personnes âgées de moins de 45 ans. Dans la population des adultes de 18 à 64 ans en 2005, 1.3 % des hommes et 0.4 % des femmes déclarent avoir consommé des opiacés au moins une fois dans leur vie.

Parmi les personnes prises en charge dans les centres spécialisés en 2003, l'héroïne est à l'origine de 35 à 40% des prises en charge et la majeure partie des personnes dépendantes à l'héroïne suit en effet un traitement de substitution à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et est ainsi suivie dans les centres spécialisés ou en ville.

Quatre-vingt-six cas de décès par sida ont été recensés en 2004 chez les consommateurs de drogues utilisant la voie injectable, en grande majorité des consommateurs d'héroïne ou d'autres opiacés. [44]

## **II.4.3 Les signes physiques et compulsifs de la dépendance**

### ***II.4.3.1 La tolérance***

Lorsqu'ils sont consommés chroniquement, les opiacés induisent une tolérance. En cas d'administration chronique, l'adaptation des récepteurs des opiacés apparaît très facilement.

Le premier signe est constitué par le besoin de prendre des doses de plus en plus importante afin de soulager une douleur ou de parvenir à l'euphorie recherchée. A la longue, la différence entre dose inductrice d'euphorie et overdose se réduit.

### ***II.4.3.2 Le sevrage***

La caractéristique essentielle d'un sevrage aux opiacés est la présence d'un syndrome de sevrage typique se développant après l'interruption (ou la réduction) d'une utilisation d'opiacés qui a été massive et prolongée. Les premiers signes consistent en des plaintes d'anxiété, de fièvre, et de « sensations douloureuses » souvent localisées au dos et aux jambes, accompagnées d'un désir d'obtenir des opiacés et d'un comportement de recherche de drogue, avec irritabilité et sensibilité accrue à la douleur.

Au moins trois des manifestations suivantes doivent être présentes pour que le diagnostic de sevrage aux opiacés puisse être porté : humeur dysphorique, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, dilatation pupillaire, piloérection, ou augmentation de la transpiration, diarrhée, bâillement, fièvre, et insomnie. La piloérection et la fièvre sont associés à un sevrage sévère.

Chez la plupart des sujets, qui sont dépendants à des produits à courte durée d'action comme l'héroïne, les symptômes de sevrage subviennent 6 à 12 heures après la dernière dose. Les symptômes peuvent n'apparaître qu'après 2 à 4 jours dans le cas de produits à demi-vie plus longue comme la méthadone. Pour un opiacé à courte durée d'action comme l'héroïne, les symptômes aigus de sevrage passent par un pic après 1 à 3 jours puis disparaissent progressivement en 5 à 7 jours. Des symptômes moins aigus peuvent durer des semaines ou des mois. Ces symptômes plus chroniques comprennent anxiété, dysphorie, anhédonie, insomnie, et appétence pour la drogue. Pratiquement tous les sujets atteints de dépendance aux opiacés rapportent une composante physique, 50% d'entre eux ayant éprouvé des symptômes de sevrage. [1]

### ***II.4.3.3 Les quantités consommées***

Il existe trois grands modes d'administration de l'héroïne : l'injection, le sniff et l'inhalation. En 2003, une enquête réalisée auprès d'usagers de structure de première ligne faisait apparaître que l'injection était la modalité d'usage encore la plus répandue devant le sniff et l'inhalation. Ainsi, 53 % des personnes ayant participé à cette enquête avait eu recours à l'injection au cours du mois écoulé contre 48 % au sniff et 27 % à l'inhalation. Toutefois, au sein de ce type de population, on note un phénomène générationnel qui fait que plus les usagers

sont jeunes plus ils ont tendance à avoir plutôt recours au sniff, ce mode d'administration étant le premier dans la tranche d'âge des 15-24 ans [64].

Dans les milieux festifs, le sniff d'héroïne est largement majoritaire. Près de 70 % des consommateurs d'héroïne ont recours au sniff tandis qu'à peine 6 % prennent de l'héroïne en injection [44, 81,94].

La Buprénorphine existe sous forme de comprimé sublingual, qu'il faut laisser fondre sous la langue. Il existe quatre dosages : 0,2 mg (Temgesic® utilisé comme antalgique) 0,4, 2 et 8 mg (Subutex® utilisé comme traitement substitutif aux opiacés). [95]

#### **II.4.4 Les conséquences dommageables de la dépendance aux opiacés**

La nature, l'intensité, la rapidité des effets psychomodificateurs provoqués par les opiacés et leur impact sur le fonctionnement psychosocial de l'utilisateur ont aussi des conséquences cliniques. [96]

##### ***II.4.4.1 Les problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation d'opiacés***

Le sujet sous l'effet du produit se sent à l'abri, invulnérable, protégé dans sa « planète », mais jamais de façon durable et sans pouvoir être tout à fait lui-même, en tout cas aux yeux d'autrui et notamment de ses proches, car lui se perçoit en paix avec lui-même et le monde, ce qui est source de conflits

généralement involontaires mais récurrents et de déficiences relationnelles et sociales. Les déficiences peuvent aussi affecter les opérations psychomotrices nécessaires à certaines activités professionnelles ou de conduite automobile par exemple. Elles affectent, à un moment ou un autre, la libido et la sexualité. [96,97]

La dépendance s'installe rapidement dans la majorité des cas. L'héroïnomane oscille alors entre des états de soulagement euphoriques (lorsqu'il est sous l'effet de l'héroïne) et des états de manque qui provoquent anxiété et agitation. La dépendance à l'héroïne entraîne presque toujours des risques importants de marginalisation sociale. [44]

#### ***II.4.4.2 Les problèmes de santé causés par la consommation d'opiacés.***

L'héroïne provoque très rapidement l'apaisement, l'euphorie et une sensation d'extase. Cet effet immédiat de plaisir intense est suivi d'une sensation de somnolence, accompagnée parfois de nausées, de vertiges et d'un ralentissement du rythme cardiaque. L'héroïne agit ponctuellement comme anxiolytique puissant et comme antidépresseur. Des troubles apparaissent très vite, dont l'anorexie et l'insomnie.

Le surdosage d'héroïne provoque une dépression respiratoire souvent mortelle. Elle peut aussi survenir avec des doses relativement faibles, notamment lors d'une reprise de consommation après une période d'abstinence.

La dépendance aux opiacés est habituellement associée à des antécédents criminels liés à la drogue (par exemple, détention ou fourniture de drogue, faux, vol, attaque à main armée, larcins ou recel des marchandises volées). Chez les

professionnels de santé, et les sujets qui ont un accès direct à des substances contrôlées, les modalités habituelles des activités illégales sont différentes, comportant des problèmes avec les ordres professionnels, le personnel médical des hôpitaux ou d'autres instances administratives. Divorce, chômage, ou travail irrégulier sont souvent associés, à la dépendance aux opiacés quelque soit le niveau socio-économique.

Les sujets qui présentent une dépendance aux opiacés ont un risque particulier de développer des épisodes dépressifs légers à modérés correspondant aux critères symptomatiques et de durée des troubles dysthymiques et parfois des troubles dépressifs majeurs. Ces symptômes peuvent représenter des troubles de l'humeur induits par les opiacés ou des exacerbations d'un trouble dépressif primaire préexistant. Les périodes de dépression sont particulièrement fréquentes au cours d'une intoxication chronique ou associées aux facteurs de stress psychosociaux liés à la dépendance aux opiacés. L'insomnie est habituelle, spécialement pendant le sevrage.

La personnalité antisociale est très fréquente chez les sujets dépendants. Les antécédents de trouble des conduites dans l'enfance ou l'adolescence ont été identifiés comme un facteur de risque significatif pour les troubles liés à une substance, spécialement la dépendance aux opiacés.

L'utilisation aiguë ou chronique d'opiacés est associée à un défaut de sécrétions causant une sécheresse buccale et nasale, un ralentissement de l'activité gastro-intestinale, et une constipation. Chez les sujets qui utilisent les opiacés par voie intraveineuse, des veines sclérosées (cordons) et des marques d'injection sur la partie inférieure des membres supérieurs sont habituelles. Les veines peuvent devenir tellement sclérosées que des oedèmes périphériques se développent. Quand ces veines deviennent inutilisables, les sujets font souvent l'injection directement dans le tissu sous-cutané, ce qui conduit à des cellulites,

des abcès et des cicatrices d'apparence circulaire témoignant des lésions cutanées guéries.

Le tétanos et les infections dues au *Clostridium botulinum* représentent des conséquences relativement rares mais extrêmement graves des injections d'opiacés, en particulier avec des aiguilles contaminées. Des infections peuvent survenir et comprennent une endocardite bactérienne, une hépatite, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la tuberculose.

Les personnes qui prennent de l'héroïne ou d'autres opiacés par voie nasale (sniffer) développent souvent une irritation de la muqueuse nasale, quelquefois accompagnée d'une perforation de la cloison. Les troubles de la fonction sexuelle sont fréquents.

De plus, la dépendance aux opiacés est associée à des taux de mortalité très élevés, atteignant 1,5 à 2% par an. La mort résulte, le plus souvent de surdosage, d'accident, de blessures, du SIDA, ou d'autres complications. Les accidents et les blessures dus à des violences en relation avec l'achat ou la vente de drogues sont habituels. [1, 97, 98, 99,100]

#### ***II.4.4.3 Comportement de transgression***

Les opiacés sont, en général, achetés sur le marché illégal mais peuvent aussi être obtenus auprès de médecins en simulant ou en exagérant des problèmes somatiques généraux ou grâce à des prescriptions simultanées de plusieurs médecins. Les professionnels de santé qui ont une dépendance aux opiacés les obtiennent souvent en rédigeant des ordonnances pour leur propre usage ou en détournant des opiacés prescrits pour des patients ou des réserves de la pharmacie. [1]

### ➤ L'héroïne

L'héroïne est une substance illicite d'où le comportement de transgression dès que quelqu'un consomme cette substance.

La voie d'administration de l'héroïne est classiquement intraveineuse mais elle est de plus en plus inhalée ou fumée.

### ➤ La buprénorphine

D'après le rapport de l' ANAES de juin 2004 pour réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés [101], l'utilisation de SUBUTEX® est dite mauvaise lorsqu'elle n'est pas conforme aux règles de bon usage définies par l'AMM et figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). La mauvaise utilisation est particulièrement visible pour la buprénorphine.

#### Les problèmes rapportés sont notamment :

- l'utilisation de la buprénorphine par injection IV (selon les études analysées 13 % à 46% des personnes traitées par la buprénorphine l'utilisent par injection IV) ;
- les complications générales et locorégionales dues à l'injection par voie IV ou pernasale ;
- les coprescriptions en général et en particulier de benzodiazépines (BZD), qui sont coprescrites avec la buprénorphine dans 22% à 56% des cas selon les études ;
- la dévalorisation du traitement pour la personne traitée et son entourage du fait de sa mauvaise utilisation ;

- l'émergence d'une dépendance primaire aux MSO (buprénorphine, voire méthadone).

Les comprimés de buprénorphine sont injectés par voie intraveineuse ou fumés. [102,103]. L'existence de pratiques d'injection de comprimés de Subutex® broyés et dilués et le détournement par une minorité d'utilisateurs revendant les comprimés hors du circuit des pharmacies ont conduit les pouvoirs publics à rechercher des dispositions nouvelles pour éviter ces pratiques dangereuses. [44,81,103]

## **III. Evaluation en France**

### **III.1 CEIP**

En France le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance médicamenteuse ou non, est une des missions de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Pour la mener à bien, l'Agence s'est dotée d'un réseau de 11 Centres d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (CEIP) implantés dans les CHU (Centres Hospitaliers Universitaires) et coordonnés par l'unité des Stupéfiants et Psychotropes. Les CEIP exercent trois rôles principaux : recueillir et évaluer les cas de pharmacodépendance, informer les professionnels de santé et mener des travaux de recherche.

Les CEIP ont développé au niveau national plusieurs sources d'informations originales pour répondre à leur mission d'évaluation :

- le recueil des notifications spontanées réalisées par les professionnels de santé (NotS pour « Notifications Spontanées ») ;
- La surveillance des ordonnances falsifiées par des réseaux de pharmaciens (OSIAP pour « Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible ») ;
- L'étude de la consommation de substances psychoactives par les patients pharmacodépendants pris en charge par des structures sanitaires, comme les Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes [CSST] ( OPPIDUM pour « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation Médicamenteuse ») ;
- L'analyse des décès liés à l'usage de drogues (DRAMES pour « Décès en Relation avec l'Abus de médicaments et Substances ») ;

- La base de données issue de l'analyse d'échantillons de substances provenant d'une part des collectes réalisées par les acteurs de prévention ou de soins dans divers milieux festifs et d'autre part des saisies effectuées par les services répressifs (SINTES pour Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) ;
- Un dispositif prospectif et permanent permettant de recenser tous les cas de soumission chimique enregistrés avec identification et dosage des substances impliquées mis en place depuis le 1er juillet 2003 par l'Afssaps ;
- L'utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie par les CEIP afin de compléter leurs outils de surveillance. Des études en population générale, des études de cohortes, et le développement d'indicateurs de mésusage ont été réalisés. [104]

Les outils précités permettent d'émettre des hypothèses lors des enquêtes ou points demandés par l'Afssaps afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de médicaments ou substances.

Les données émanant de l'ensemble des CEIP sont alors colligées et synthétisées par un CEIP rapporteur. Ce travail en réseau exige un recueil et une évaluation homogène dans le temps et par l'ensemble des CEIP. L'homogénéité du recueil et de l'analyse pour les outils OSIAP, OPPIDUM, DRAMES, SINTES et soumission chimique est obtenue grâce à l'application de procédures nationales établies afin que tous les centres réalisent les recueils de la même façon et sur les mêmes périodes. L'analyse des données est ensuite centralisée et effectuée par le centre « responsable » de l'outil.

## **III.2 Nécessité d'un outil commun** **d'évaluation de la gravité de** **pharmacodépendance**

Pour les notifications spontanées, il n'existe pas à ce jour de méthode permettant une évaluation commune aux différents centres. Chaque centre recueille les notifications des professionnels du territoire sur lequel il est implanté, et les évalue. Or une harmonisation de la lecture des cas et la mise en place d'une évaluation commune de la gravité des pharmacodépendances notifiées est indispensable. Il est nécessaire que tous les CEIP puissent extraire des notifications, qualitativement et quantitativement variables, qu'ils reçoivent des informations pertinentes et constituant un réel apport pour l'évaluation du potentiel de pharmacodépendance des médicaments et substances. Il ne s'agit pas, à partir des notifications, de réaliser une évaluation clinique du patient. En effet, 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.

Le CEIP de Nantes a créé pour l'analyse de ses dossiers une grille d'évaluation de gravité des pharmacodépendances que nous présentons ici. Une étude préliminaire d'utilisation de cet outil sur le site de Nantes a permis d'en évaluer sa faisabilité.

### **III.3 La grille d'évaluation de la gravité des pharmacodépendances.**

La grille établie au sein du CEIP permet d'homogénéiser et d'assurer la reproductibilité de l'évaluation de la gravité des pharmacodépendances recensées.

Son domaine d'application s'étend à l'ensemble du réseau des CEIP.

#### **III.3.1 Contenu**

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

Il est basé sur les informations colligées grâce au questionnaire.

Le questionnaire évalue d'une part les signes physiques et compulsifs de la dépendance (question 1 à 4) et d'autre part les conséquences dommageables de la dépendance (question 5 à 8).

Le calcul du score de gravité de la pharmacodépendance se fait de la manière suivante :

Questions 1, 2, 3, et 4 : pour chaque réponse positive, attribuer 1 point

Questions 5, 6, 7 et 8 : pour chaque réponse positive, attribuer 5 points.

Pour les questions 5 et 6, la réponse est positive dès lors qu'elle est différente de 0. La quantification des réponses aux questions 5 et 6 (niveau 1, 2 ou 3), qui est informative, permet de rendre les réponses objectives mais n'est

pas utilisée lors du calcul du score qui est binaire. Pour la question 8, la réponse est positive si au moins une des cases mésusage ou fraude est cochée « oui ».

Le score maximum est de 24 points.

Les scores de 1 point en cas de réponses positives aux 4 premières questions ont été choisis pour différentes raisons : les deux premières questions correspondent à la dépendance physique qui est médicalement acceptée dans le cadre d'un rapport bénéfice risque favorable. Les items 3 et 4 explorent la dimension compulsive du comportement du patient. Cette dimension est au cœur même du syndrome de dépendance mais elle est difficile à percevoir au travers des notifications.

L'attribution de 5 points pour les 4 dernières questions a été choisi pour permettre la différenciation des substances entraînant un score supérieur ou égal à 5 de celles entraînant un score inférieur ou égal à 4 (première partie). Ces items correspondent à ce que nous avons appelé des « conséquences dommageables » qui sont facilement objectivables dans les dossiers de notifications.

Si tous les items sont renseignés, le score prend la forme d'un nombre. Si des items sont cotés NR, le score prend la forme d'un ratio dont le dénominateur est le nombre de point total sur lesquels la notification est renseignée.

Exemple : item 1 tolérance NR, et item 6 problèmes relationnels NR : le total ne peut se faire que sur  $24 - (1 + 5) = 18$  le score s'exprimera donc sous la forme  $n / 18$ , n étant le score obtenu à partir des items renseignés.

Il est évident que l'idéal pour l'exploitation des notifications est que l'ensemble des items soit renseigné.

Ce score doit être établi indépendamment pour chaque substance, si possible. Les scores correspondants à chaque substance seront utilisés par les CEIP lors de l'évaluation du potentiel d'abus et/ou de dépendance des médicaments ou substances dans le cadre d'alerte ou pour les enquêtes. Le score

global du patient, qui correspond au score le plus élevé, caractérise la gravité du comportement et sera utilisé pour décider d'une orientation éventuelle.

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

Plusieurs problèmes se posent :

Quand la substance est illégale, il est difficile d'établir la tolérance (mélange, produit de coupe quantité ?) ; une consommation supposée importante avec peu de signes cliniques d'intoxication rend la tolérance probable mais pas certaine.

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

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

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

La cotation « oui » est utilisée quand il y a des signes supposés comme étant des signes de sevrage, ou quand il y a administration préventive de médicament à l'arrêt.

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

Un exemple de substance pour laquelle le syndrome de sevrage n'est pas décrit : le MEOPA, or nous avons eu le cas à Nantes d'un sujet ayant présenté des épisodes d'agressivité très importante nécessitant une contention et des phénomènes qualifiés d'hallucinations durant les 5 jours suivant l'arrêt après une utilisation massive et prolongée. Nous avons coté « oui » car les CEIP ont une mission de recherche et si nous attendons que les signes soient décrits et connus, nous ne serons pas en mesure de générer des alertes.

Les items suivants signent la compulsion (3 et 4) et les conséquences de cette compulsion (5, 6, 7 et 8).

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

Cet item est le plus souvent considéré comme positif pour les substances illicites lorsqu'il dépasse largement l'utilisation expérimentale ou festive en estimant qu'aucun sujet ne pouvait s'imaginer au départ obligé de consommer massivement une substance.

Pour les médicaments, il faut considérer le dépassement par rapport à l'indication : par exemple un hypnotique prescrit à l'origine pour une insomnie occasionnelle et continue des années entraîne une cotation positive. Les médicaments pour lesquels les pratiques professionnelles sont variées (traitements de substitution, antidépresseurs...) bénéficient souvent du doute et sont cotés négativement. Sinon la cotation est NR.

C'est la réponse à la question à poser au patient « comment envisagez-vous votre consommation au départ ? » lorsqu'il s'agit de substances illicites.

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

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

Cet item comporte deux notions, il suffit que l'une des deux soit présente pour qu'il soit positif : les tentatives infructueuses d'arrêt que le sujet a expérimenté ou le désir d'arrêt qui peut être objectivé par le fait que la notification provient d'une structure ou consultation spécialisée en addictologie

(le fait même que le patient consulte dans ce cadre prouve l'incapacité d'arrêt du patient seul).

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

**Item 5 : « beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex. fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets ».**

Il faut distinguer les substances illicites et les médicaments :

- pour les médicaments, le temps passé sera coté s'il existe un nomadisme pharmaceutique et/ou médical et ce temps sera quantifié selon l'importance du phénomène (plurimensuel, plurihebdomadaire ou quotidien).
- pour les substances illicites, le temps passé à obtenir la substance doit être renseigné par le notificateur sinon il est difficilement estimable. Le temps passé à consommer peut être estimé en fonction du nombre de prise (20 joints/j signifie forcément un temps important, de même un grand nombre d'injections...). Le « non » sera coché pour les utilisations festives ou occasionnelles.

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

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

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

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

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

Le point clé de ce critère n'est pas l'existence d'un problème mais plutôt l'incapacité du sujet à s'abstenir d'utiliser la substance bien qu'il ait conscience des difficultés qu'elle entraîne. Sur les dossiers il est parfois difficile de faire le lien entre l'utilisation de la substance. Ce lien doit être renseigné par le notificateur. Quant au degré de conscience du sujet de l'origine ou de l'aggravation des troubles, il est considéré que lorsque des problèmes sont mentionnés par le notificateur sur la notification comme étant liés à la consommation, c'est que ce dernier a clairement fait le lien et que le patient est

informé ; d'autant plus que en milieu hospitalier ce sont ces troubles qui justifient souvent la nécessité de l'arrêt de la consommation.

**Item 8 : Il qualifie un comportement de transgression**

Il est constitué de deux notions : si une de ces notions est répondue « oui », l'item est positif.

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

Ces deux notions ne sont pas séparées car elles signifient la même chose, la transgression et nous n'avons pas voulu créer un item qui serait systématiquement coté « non » pour les substances illicites comme cela est le cas du mésusage.

### **III.4 Objectif du travail : Participer à la validation du questionnaire en effectuant une étude qualitative et quantitative.**

Un plan de validation à l'aide d'un protocole hospitalier de recherche clinique national est en cours au CEIP de Nantes. Dans le cadre de cette validation, il est important de comparer les résultats obtenus en utilisant la grille d'évaluation de gravité de pharmacodépendance à ceux retrouvés dans la littérature.

# Partie II :

# Les résultats

Dans le cadre de la première étape de validation de la grille d'évaluation de gravité des pharmacodépendances, nous avons réalisé une étude des cas notifiés au CEIP de Nantes colligés sur une base de données ACCESS interne.

Cette étude des cas cliniques notifiés a pour objectif d'évaluer la variation du score de gravité obtenu avec la grille pour des substances choisies par rapport à celui obtenu avec un témoin positif choisi pour l'étude.

## **I. Matériel et Méthode**

Il s'agit d'une étude rétrospective sur base de données réalisée sur une période de 9 mois de septembre 2006 à mai 2007.

### *Etude quantitative*

L'étude quantitative repose sur la comparaison des scores de gravité obtenus pour différentes substances choisies avec les scores de gravité obtenus pour un témoin positif choisi pour cette étude pour une même gravité de pharmacodépendance (mode de recueil fixé : hospitalier)

## Etude qualitative

Dans un premier temps, nous avons comparé les scores de gravité de dépendance obtenus entre le milieu hospitalier et le milieu ambulatoire, pour une même substance.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé la répartition qualitative des items de la grille répondus positivement pour le témoin positif et pour les autres substances choisies.

## **I.1 Mode de recueil des cas du CEIP de Nantes utilisés pour l'étude**

### **I.1.1 Recueil ambulatoire**

Le recueil ambulatoire correspond aux cas cliniques qui émanent de différents professionnels de santé de ville.

- Conseil de l'ordre

Le conseil régional de l'ordre des pharmaciens, reçoit régulièrement des dépêches concernant des cas de dépendances ou d'abus vis à vis de diverses substances. Ce dernier fait ensuite parvenir ces dossiers au CEIP de la région concernée.

- Médecins dont les médecins conseil

Les médecins conseil sont chargés de recevoir en consultation des patients dont la consommation de médicament est problématique. Dans le domaine de la dépendance, ces médecins ont reçu une formation du CEIP en ce qui concerne l'utilisation de la grille. Une fois cette dernière remplie, ils la transmettent au CEIP et les données sont colligées dans la base de données.

- Pharmacien libéral

Au sein de son officine le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible et le plus proche des patients. Ainsi, ce dernier se doit d'être vigilant et de repérer les comportements d'abus et de dépendance aux médicaments. Le pharmacien doit transmettre au CEIP les cas d'abus et/ou de dépendance. [105]

## **I.1.2 Recueil hospitalier**

- Externe en pharmacie

Les cas cliniques sont recueillis par des externes en pharmacie qui se rendent deux fois par semaine à l'hôpital Saint Jacques dans le service d'addictologie. L'externe en pharmacie participe aux réunions avec les infirmières et les psychiatres et côtoie les patients au cours des groupes de

paroles ce qui lui permet de remplir précisément les questionnaires d'évaluation de la dépendance.

Pour réaliser l'étude suivante, nous avons retenu des dossiers de patients ayant été hospitalisés au sein de l'unité Guillaume Apollinaire de l'hôpital Saint Jacques.

Ces derniers sont hospitalisés à temps plein ou en hôpital de jour pour une durée variable de 15 jours à trois semaines. L'hospitalisation dans ce service se fait sur la base du volontariat, les patients étant libres de quitter le programme s'ils le désirent, même contre l'avis médical.

Dans le cadre de la prise en charge des pharmacodépendances, l'hospitalisation est justifiée par la gravité de la dépendance : les substances consommées par les patients sont diverses, mais leur parcours de dépendance est long et ils ont connu de nombreux échecs lors de leurs tentatives d'arrêt.

- *Service d'addictologie de liaison*

Quand un patient est admis à l'hôpital et qu'il est identifié un comportement de dépendance, le service dont il dépend peut faire appel à un psychiatre du service d'addictologie de liaison.

Ce dernier se déplace dans le service pour une consultation qu'il notifie ensuite au CEIP.

## **I.2 Choix des substances étudiées**

Les substances ont été choisies à partir de 2 critères :

- elles sont décrites dans la littérature comme posant de graves problèmes de santé publique.
- Elles sont pour certaines les plus fréquemment notifiées au CEIP de Nantes. [85]

### **I.2.1 Choix d'un témoin positif**

Le témoin positif que nous avons choisi est l'alcool.

L'alcool et le tabac sont les substances psychoactives les plus consommées. L'alcool est consommé, au moins occasionnellement, par une très large majorité de français et plus régulièrement par plus de 1 français sur 5. [32, 64,106]

Environ 14% des adultes de 18 à 75 ans (plus de 6 millions de personnes) déclarent consommer de l'alcool tous les jours. [38]

La dépendance à l'alcool est grave (Cf partie I, Paragraphe II.1.2) et est une des mieux décrite.

Ainsi, au vu des données épidémiologiques et de la fréquence avec laquelle les cas cliniques alcoolo-dépendants sont répertoriés dans la base du CEIP, nous avons jugé que l'alcool était un témoin positif adapté pour l'évaluation de la grille.

**Les CEIPs ne sont pas en charge de l'évaluation de la dépendance alcoolique. Un mode de recueil spécial a été mis en place au cours de la période. Afin de recueillir les cas, les externes de pharmacie en stage au CEIP de Nantes ont collecté ces cas à l'hôpital Saint-Jacques (service d'addictologie) et à l'Hôtel-Dieu (addictologie de liaison).**

## **I.2.2 Choix des substances étudiées**

### ***I.2.2.1 Le cannabis***

Selon les données de l'OFDT, en 2005 la France compte 1,2 million de consommateurs réguliers de cannabis (10 fois ou plus au cours des 30 derniers jours), dont 550 000 consommateurs quotidiens parmi les 12-75 ans. Le cannabis est, de loin, le produit illicite le plus consommé par la population française, en particulier chez les jeunes, et surtout les garçons. [44]

Nombreuses sont les mesures prises par les instances de santé contre la consommation de cette substance illicite. Cette dernière est fréquemment incriminée dans les cas de dépendance chez les jeunes. Il était tout légitime de l'intégrer à notre étude.

La croissance exponentielle de la consommation de cannabis en Europe, en particulier chez les adolescents, le situe au centre des préoccupations de santé publique

### ***1.2.2.2 Les benzodiazépines et apparentés***

La surconsommation de psychotropes en France est un problème majeur de santé publique. La France est un des pays où la consommation de benzodiazépines est la plus élevée. [107]

L'usage de médicaments psychotropes au cours de l'année concerne 14 % des hommes et 25 % des femmes.

Chez les adolescents âgés de 16 ans, la consommation de tranquillisants et de somnifères place la France parmi les tous premiers pays européens : avec 13 % des jeunes élèves Français qui déclarent au moins un usage de médicaments psychotropes sans ordonnance.

D'après l'OFDT, on estimerait en 2007 à 3.8 millions de consommateurs réguliers et 8.9 millions de consommateurs occasionnels. [81]

Les pharmacodépendances aux benzodiazépines sont analysées pour notre étude.

### ***1.2.2.3 La buprénorphine***

L'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) estime que le nombre de consommateurs de buprénorphine serait compris, en juin 2003, entre 73600 et 86600. Cela pourrait représenter la moitié ou plus des personnes dépendantes des opiacés relevant d'une prise en charge. [101]

D'après la conférence de consensus de juin 2004 de l' ANAES, les formes de mauvaises utilisations des traitements substitutifs sont nombreuses. C'est pourquoi, les comportements de dépendance et de mésusages de la buprénorphine sont au centre des discussions des différentes structures de santé publique. [102]

Nous avons donc décidé de retenir, pour l'étude, des patients souffrant d'une pharmacodépendance à la buprénorphine.

#### ***1.2.2.4 L'héroïne***

Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible. Il ne dépasse pas les 1 % que ce soit chez les 15-34 ans (0,9 %) ou les 35-64 ans (0,7 %).

Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 12-75 ans est estimé à 400 000 personnes.

Entre 1998 et 2002, la part des personnes prises en charge dans les CSST (Centres de soins spécialisés pour toxicomanes) pour consommation d'opiacés est passée de 63 à 51 %. La part de l'héroïne diminue sensiblement (de 51 à 42 %) notamment parmi les nouveaux patients (de 41 % en 1998 à 34 % en 2002). L'héroïne est le premier produit psychotrope ayant entraîné une dépendance pour 70 % des personnes pharmacodépendantes enquêtées auprès des structures de prise en charge sanitaires et sociales en 2004. [81]

## **I.3 Logiciel de saisie et d'enregistrement des données**

Tous les cas de dépendance et d'abus à une substance sont répertoriés dans la base de données interne ACCESS du CEIP. Cette base contient l'intégralité des informations inscrites dans le dossier patient.

Nous avons utilisé dans l'étude, les informations suivantes :

- le sexe et l'âge du patient
- L'historique et le parcours du patient
- Les antécédents addictologiques et médicaux
- La substance incriminée
- La description et le contexte du cas clinique
- Le score et les items des scores obtenus à la grille d'évaluation de la gravité des pharmacodépendances

## **I.4 Tests statistiques utilisés**

Nous avons réalisé un test statistique Z de l'écart réduit permettant de comparer deux pourcentages expérimentaux avec un n supérieur à 30. Pour analyser les résultats nous avons utilisé la table de la loi centrée réduite Z.

Pour comparer des moyennes expérimentales avec un  $n < 30$  ; nous avons d'abord utilisé un test F de Fisher, afin de tester l'égalité des variances. A l'aide de la variance commune, nous avons pu effectuer un test Z de l'écart réduit pour comparer nos moyennes expérimentales.

Afin de tester l'indépendance de notre tableau de contingence, nous avons utilisé un test du *Chi*<sup>2</sup>.

## **I.5 Données chiffrées utilisées**

### **I.5.1 Le Score renseigné**

Le score renseigné représente la somme des points correspondants aux questions ayant obtenues une réponse (qu'elle soit positive ou négative).

Exemple : 18/23 ; 23 représente le score renseigné.

## **I.5.2 Le Score de gravité de dépendance**

Le score de gravité est la somme des points correspondants aux questions ayant obtenu une réponse positive.

Exemple : 18/23 ; 18 représente le score de gravité

## **I.5.3 Le Rapport G**

Le rapport G représente le rapport de la somme des scores de gravité sur la somme des scores renseignés pour un ensemble de dossiers choisis. Il est exprimé en pourcentage.

Exemple : pour une substance donnée,

Patient 1 : 18/23

Patient 2 : 15/24

Patient 3 : 10/22

Le rapport G sera :  $(18+15+10) / (23+24+22) \times 100$

Il correspond au pourcentage de positivité des items renseignés.

## **II. Résultats**

### **II.1 Etude quantitative**

87 dossiers hospitaliers relatifs à la dépendance à l'alcool et 53 dossiers hospitaliers relatifs aux autres substances choisies ont été recueillis sur la période d'étude.

Les résultats du calcul du rapport G, pour l'alcool et pour les autres substances, sont présentés dans le tableau I :

Substances	Nombre de Nots	Somme des scores de gravité	Somme des scores renseignés	Rapport G %
Alcool	87	1932	1974	<b>97,90 %</b>
Autres substances	53	956	1080	<b>88,51 %</b>

Tableau I : Comparaison du rapport G relatif à l'alcool et relatif aux autres substances.

### ➤ Analyse statistique

Le test t comparant les deux pourcentages expérimentaux d'échantillons indépendants (rapport G relatif à l'alcool soit 97,90 % et le rapport G relatif aux autres substances soit 88,51 %), nous permet de conclure qu'au risque 1% la gravité de dépendance est plus forte chez des patients alcoolo dépendants que chez des patients dépendants d'une autre substance.

## **II.2 Etude qualitative**

### **II.2.1 Etude de la variation des scores**

#### ***II.2.1.1 En fonction du mode de recueil***

Nous avons comparé les scores de gravité obtenus pour des patients dépendants aux benzodiazépines en milieu hospitalier avec ceux obtenus pour des patients en ambulatoire.

Pour réaliser cette analyse, nous n'avons inclus que des dossiers ayant obtenu des scores renseignés de 24, c'est-à-dire des dossiers pour lesquels tous les items de la grille sont renseignés.

## ➤ Résultats

Le tableau II présente les caractéristiques des notifications en fonction du mode de recueil.

Mode de recueil	Nombre de Nots	Moyenne des scores de gravité	Etendue des scores de gravité
Recueil hospitalier	5	20.4	14-24
Recueil ambulatoire	84	9.96	3-24

Tableau II : Moyennes et étendues des scores de gravité obtenus pour les benzodiazépines selon le mode de recueil.

## ➤ Analyse statistique

Nous avons réalisé un test statistique Z pour comparer les moyennes.

Au risque 1 %, la moyenne des scores de gravité en milieu hospitalier, est significativement plus élevée que celle obtenue en ambulatoire.

## II.2.1.2 *En fonction des substances*

### ➤ Résultats

Le tableau III et la figure 4 présentent les caractéristiques des notifications de patients hospitalisés à l'hôpital St Jacques au sein de l'unité Guillaume Apollinaire.

Dans un souci d'homogénéité, seuls les cas cliniques dont les scores renseignés sont supérieurs à 20 ont été retenus. Ainsi les items concernant les conséquences dommageables sont renseignés.

	Nombre de Nots	Moyenne des scores de gravité	Etendue des scores de gravité
Cannabis	20	21,5	16-24
Buprénorphine	6	13,66	3-22
Héroïne	3	19,33	11-24
Benzodiazépines	7	22	14-24
Alcool	80	22,5	18-24

Tableau III : Moyennes et étendues des scores de gravité calculées pour chaque pharmacodépendance.

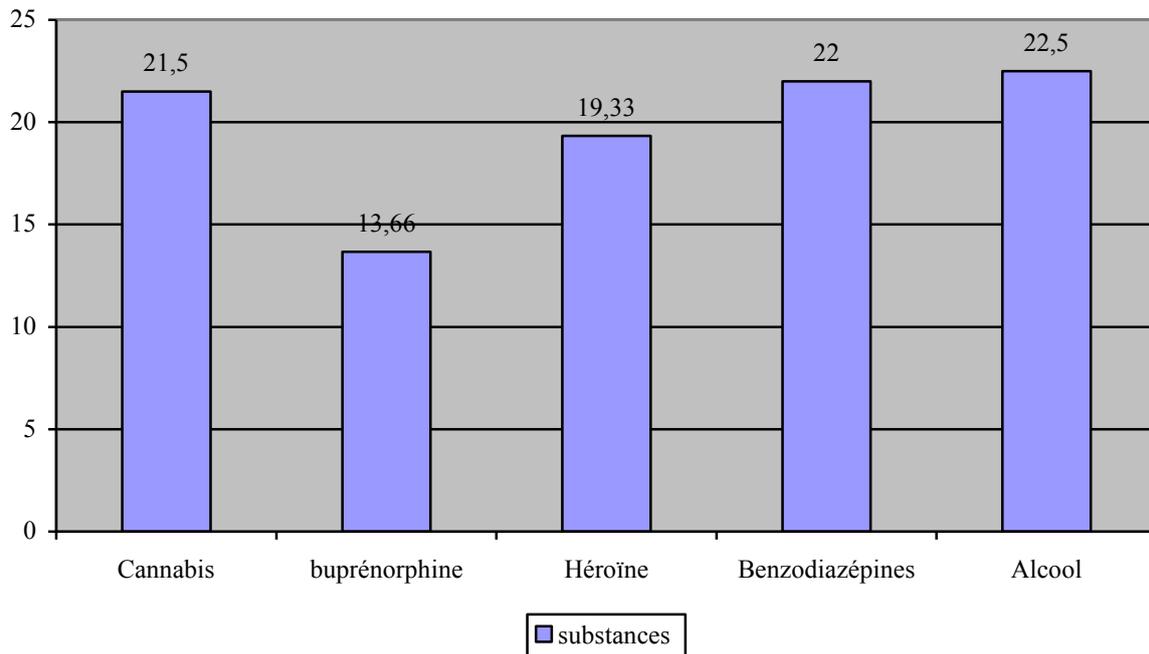


Figure 4 : Moyennes des scores de gravité obtenus pour les substances choisies.

### ➤ Analyse statistique

Les moyennes des scores de gravité sont différentes en fonction des substances mais la faiblesse du nombre de sujets ne rend pas la comparaison statistique possible par manque de puissance.

## **II.2.2 Analyse des réponses données aux items de la grille d'évaluation selon les différentes substances**

Le mode de recueil est hospitalier et cette analyse de la répartition des items positifs est réalisée pour l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines.

### ***II.2.2.1 Alcool***

Seuls les dossiers dont les scores renseignés excèdent 20 ont été retenus pour l'analyse : 81 cas venant de l'hôpital Saint Jacques ont été colligés durant la période d'étude.

#### ***II.2.2.1.1 Données sociodémographiques***

- *Répartition homme/femme*

79 % des patients hospitalisés dans le service d'addictologie pour sevrage alcoolique sont des hommes et 21 % sont des femmes. (N = 81)

- *Répartition par classe d'âge*

Moyenne d'âge : 44,28 ans

(N = 81)

L'histogramme suivant représente la répartition de la population étudiée selon l'âge.

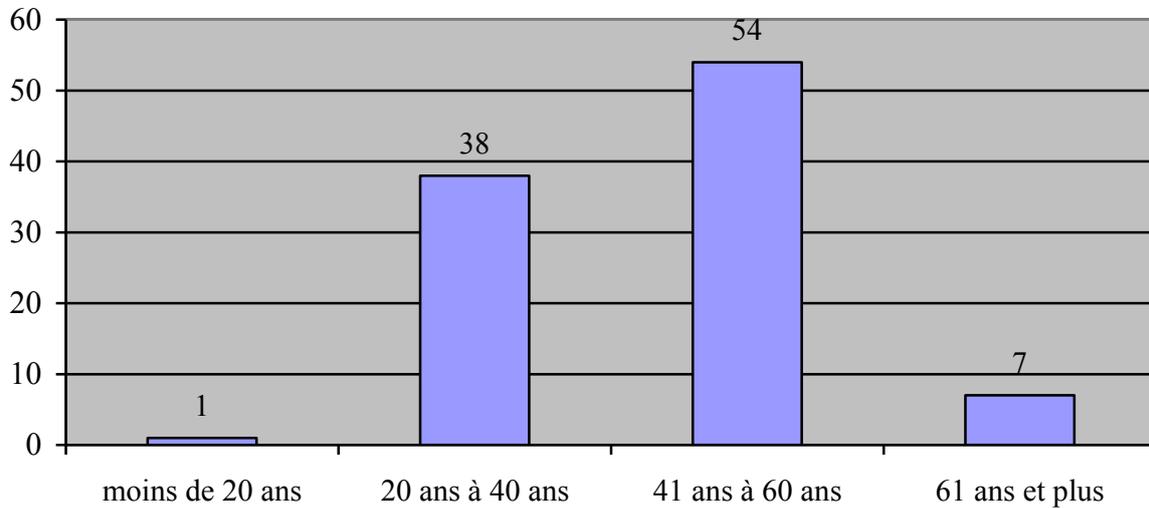


Figure 5 : Répartition en pourcentage des patients par classe d'âge.

- Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques

52 % des patients ont déclaré des antécédents psychiatriques et addictologiques. (N=42)

L'histogramme suivant représente le pourcentage de patient parmi ceux interrogés, présentant les antécédents les plus fréquemment rencontrés.

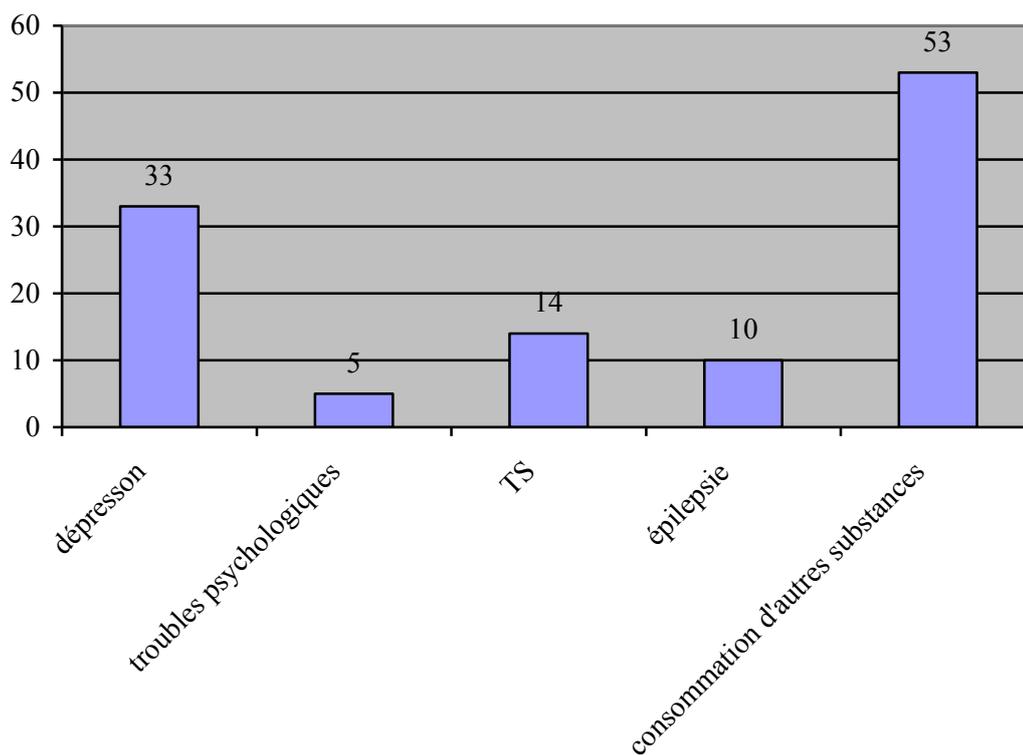


Figure 6 : Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques déclarés par les patients alcoolo dépendants.

#### ***II.2.2.1.2 Données relatives aux signes physiques et compulsifs de la dépendance***

- Répartition des items non renseignés :

77 % des items non renseignés correspondent à l'item n° 1 relatif à la tolérance.

13 % des items non renseignés correspondent à l'item n°2 relatif aux symptômes de sevrage.

2 % d'entre eux correspondent à l'item n°3 relatif aux doses utilisées.

8 % d'entre eux correspondent à l'item n°4 relatif au désir d'arrêter la consommation.

- Item n°1 : La tolérance

Seuls 20 des 81 dossiers sont renseignés pour cet item. (N = 20)

Les patients déclarent un phénomène de tolérance dans 95 % des cas où la question est renseignée.

- Item n°2 : Le sevrage

Tous les patients hospitalisés à Saint Jacques pour un sevrage alcoolique reçoivent dès leur entrée une prescription de Seresta® pour pallier les effets secondaires comme les crises d'épilepsie, les trémulations, les delirium tremens, les crampes et les états anxieux.

- Item n°3 : Doses supérieures ou durée supérieure

Cet item est renseigné dans 53 % des cas. (N=43)

Cet item est positif dans tous les cas quand la réponse est renseignée.

Pour classer les patients selon leur consommation d'alcool, toutes les informations recensées dans les dossiers (verres ou bouteilles, vin ou whisky...) ont été converties en grammes d'alcool pour qu'une comparaison des résultats soit possible. L'histogramme suivant présente la répartition de la population en pourcentage selon leur consommation d'alcool quotidienne.

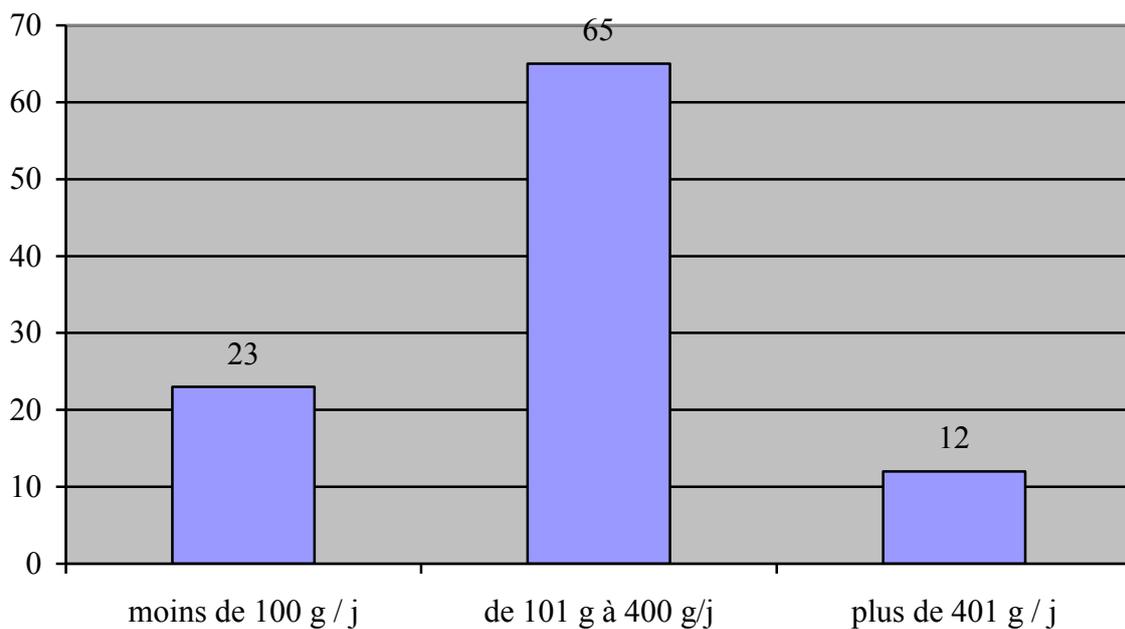


Figure 7 : Répartition de la population étudiée selon la quantité d'alcool consommée par jour.

*(Rappel : un verre d'alcool standard contient 10 grammes d'alcool pur ou encore 1,25 centilitre d'alcool pur quel que soit le produit alcoolisé.)*

- Item n°4 : désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

L'item n°4 renseigne si le patient désire arrêter la consommation d'alcool ou si ce dernier a déjà tenté un sevrage alcoolique sans succès. 75 patients ont répondu à cet item.

L'histogramme suivant permet de mettre en évidence le nombre de patients désirant ou ayant tenté d'arrêter de boire, ainsi que ceux n'éprouvant pas le désir d'arrêter dans la population étudiée. (N= 75)

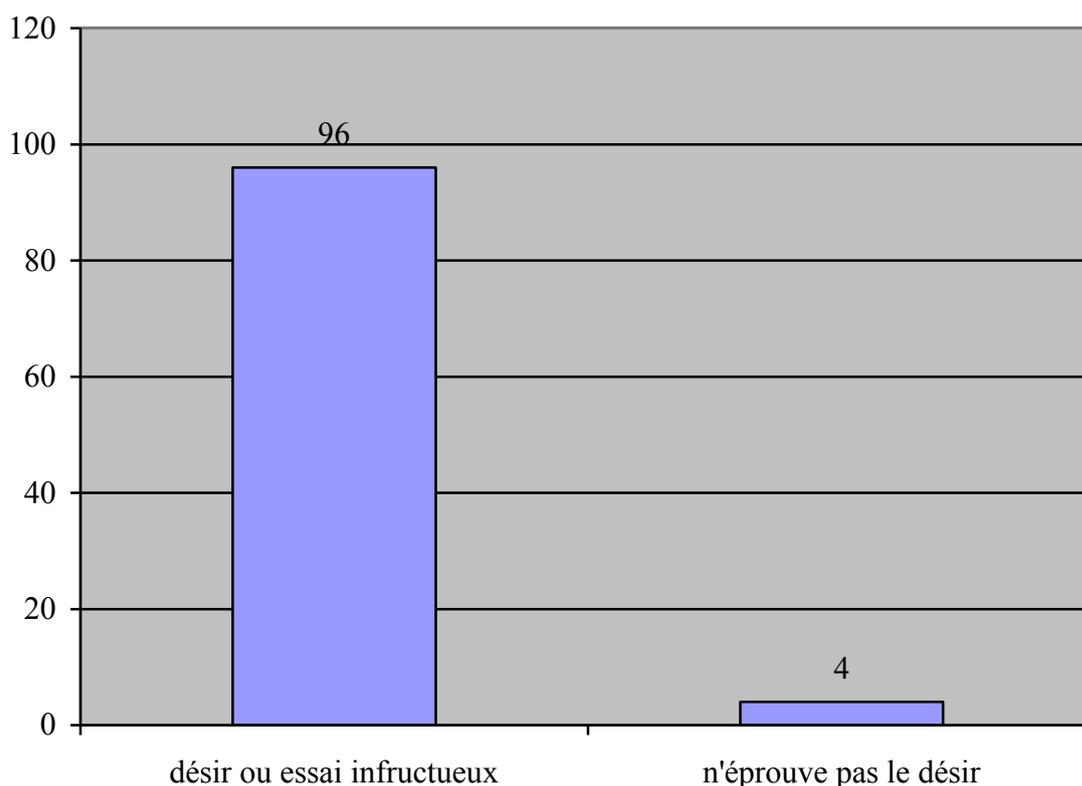


Figure 8 : Répartition en pourcentage de la population étudiée selon leur réponse à l'item n°4

### II.2.2.1.3 Données relatives aux conséquences dommageables de la dépendance

- Item n°5 : Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation de la substance.

Cet item est renseigné dans 95 % des cas. (N=77) et dans tous les cas le patient répond positivement à cet item. C'est-à-dire que tous les patients interrogés déclarent se préoccuper ou récupérer de leur consommation d'alcool, au moins une fois par mois.

Le graphique suivant représente la répartition des 77 patients ayant répondu à cet item selon le temps qu'ils consacrent à la consommation de l'alcool, voire à la récupération après la consommation.

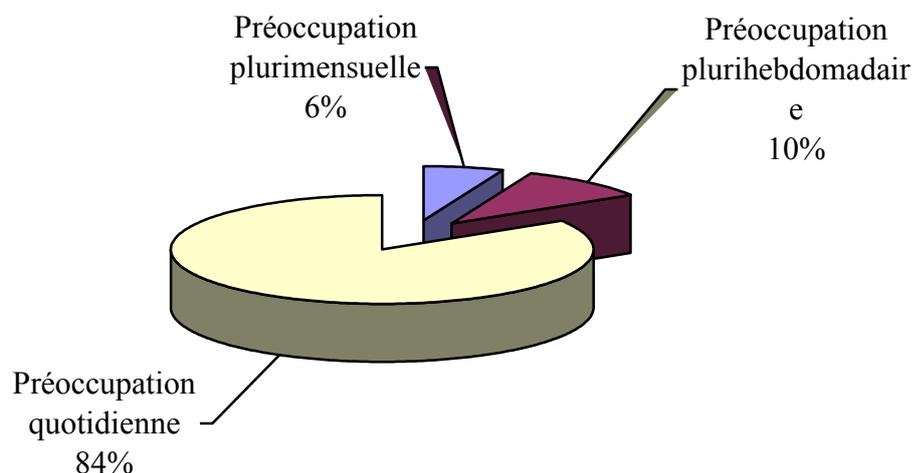


Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération vis-à-vis de l'alcool.

- Item n°6 : Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation d'alcool

L'histogramme suivant représente le pourcentage de patients dans la population étudiée (N= 81), qui présentent des problèmes relationnels ou professionnels. Chaque patient a déclaré au moins un des troubles cités ci-dessous.

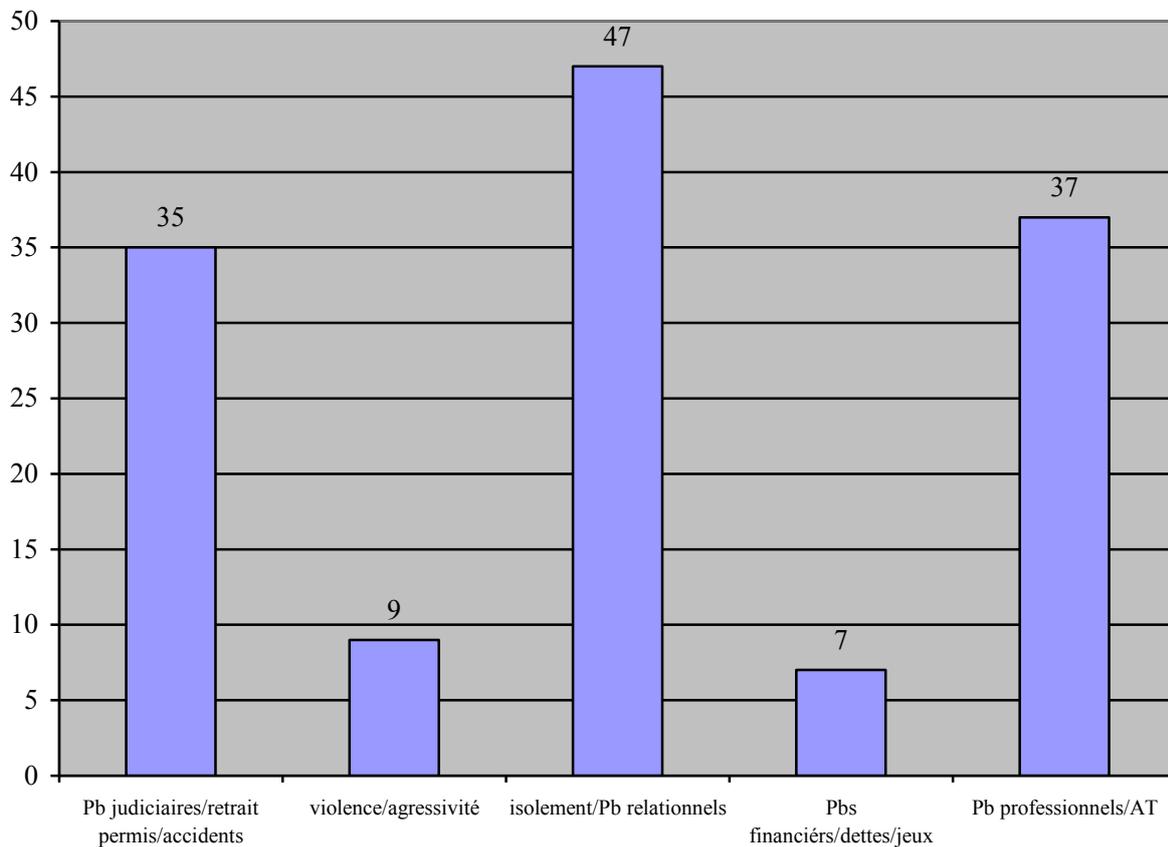


Figure 10 : Pourcentage de patients présentant des problèmes professionnels et relationnels liés à l'alcool.

La figure suivante met en évidence la fréquence des différents problèmes, recensés précédemment, les uns par rapport aux autres.

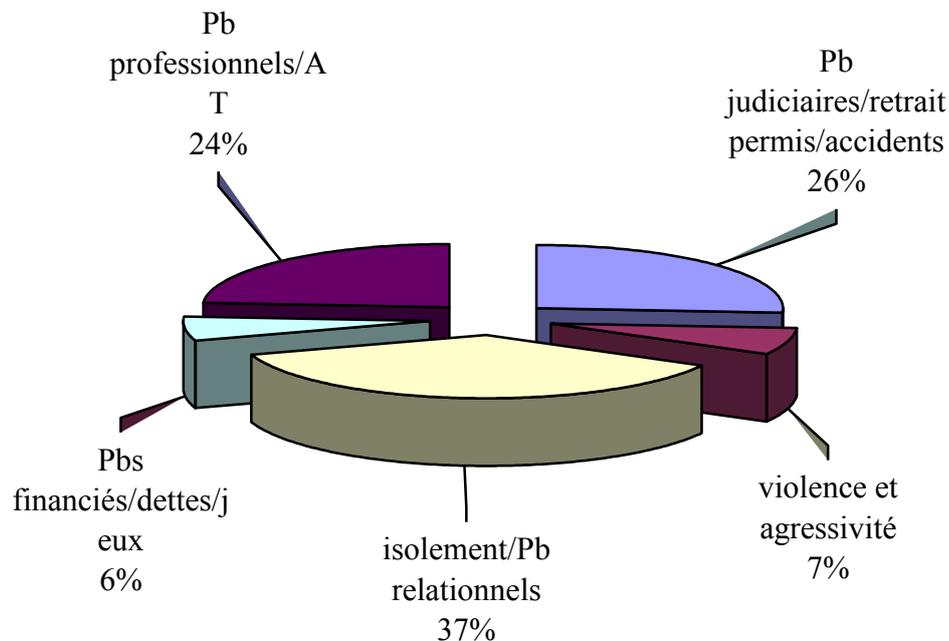


Figure 11 : Fréquence des problèmes professionnels et relationnels liés à la consommation d'alcool.

- Item n°7 : Problèmes de santé causés par la consommation de l'alcool

L'histogramme suivant présente le pourcentage de patients dans la population étudiée (N=81) qui présentent un trouble de santé lié à la consommation d'alcool.

Tous les patients ont déclaré avoir eu au moins un des problèmes de santé cités ci-dessous.

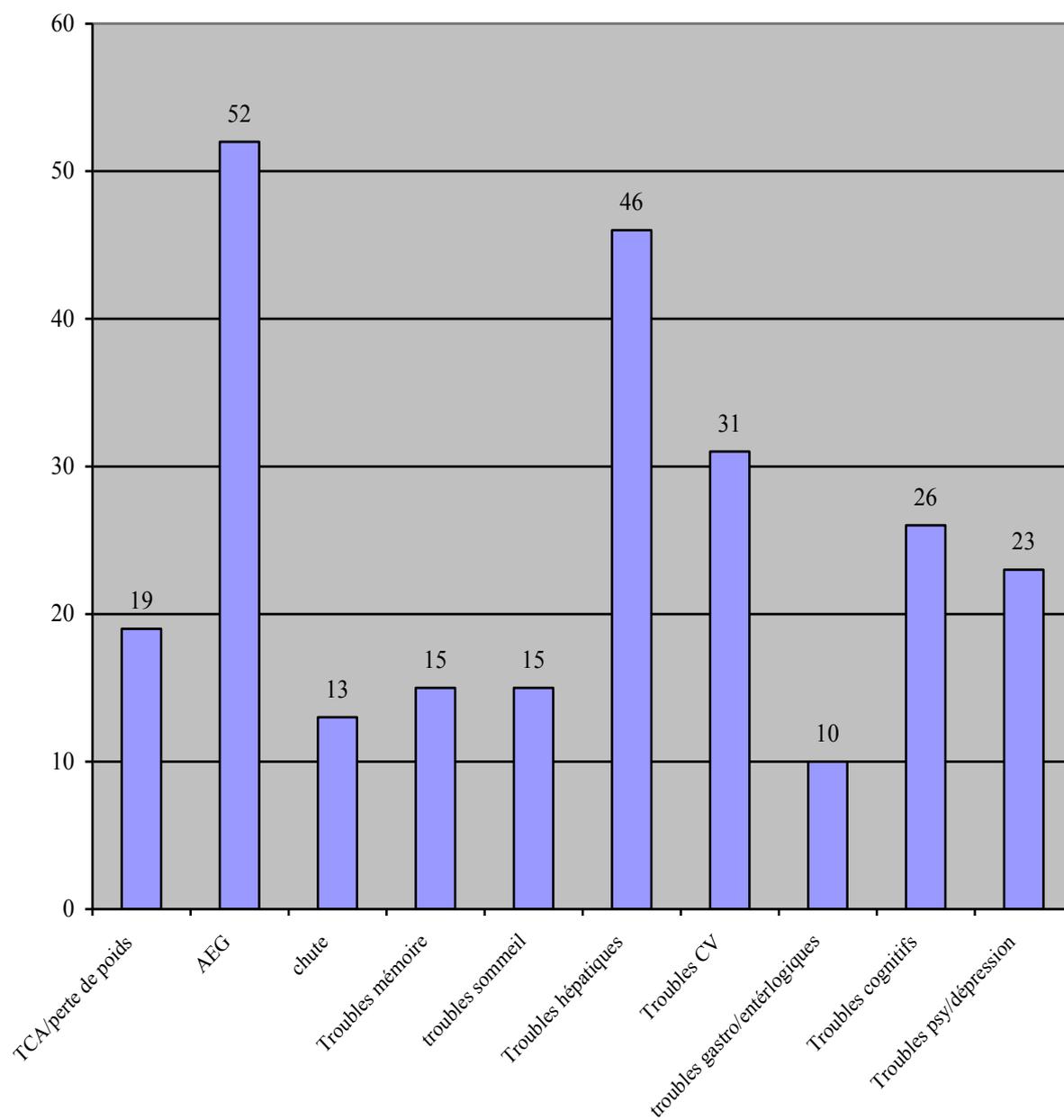


Figure 12 : Pourcentage de patients présentant des problèmes de santé lié à la consommation d'alcool.

Le graphique suivant met en évidence la fréquence des différents problèmes, recensés précédemment, les uns par rapport aux autres.

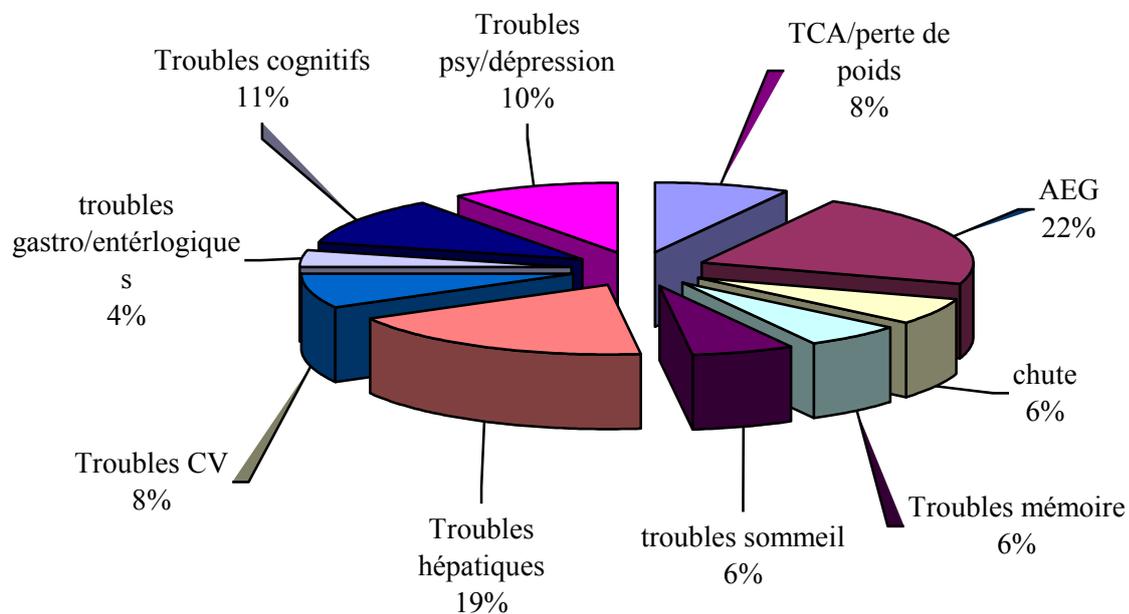


Figure 13 : Fréquence des problèmes de santé dans la population étudiée.

- Item n°8 : Comportement de transgression

Tous les patients inclus dans notre étude dépassent les doses d'alcool recommandées par l'OMS.

C'est pourquoi les réponses sont toutes positives quand l'item est renseigné.

## ***II.2.2.2 Cannabis***

Pour cette étude nous avons retenus 19 cas hospitaliers dont les scores renseignés positifs excèdent 20.

### ***II.2.2.2.1 Données sociodémographiques***

- *Répartition homme/femme*

63,15 % des patients sont des hommes et 36,85 % des patients sont des femmes. (N= 19)

- *Répartition par classe d'âge*

Moyenne d'âge : 26 ,26 ans  
(N=19)

L'histogramme suivant représente la répartition de la population étudiée selon l'âge.

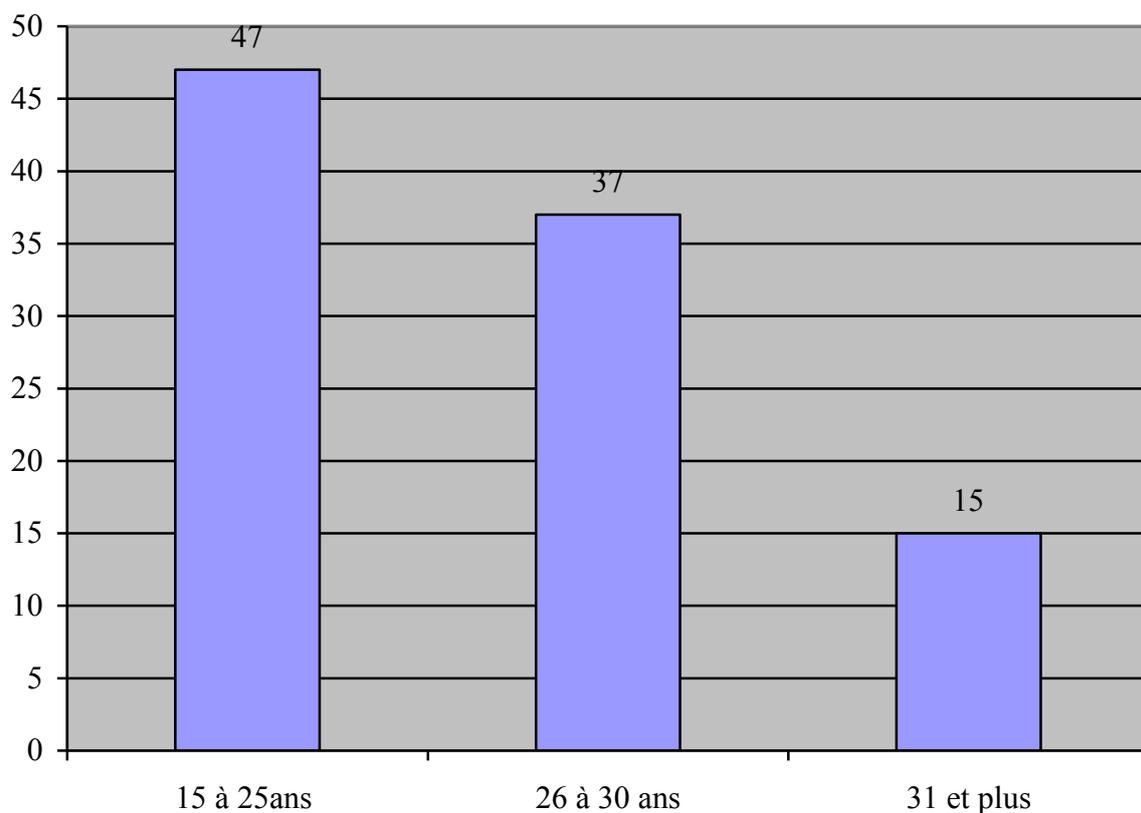


Figure 14 : Répartition en pourcentage des patients par classe d'âge

- Type d'antécédents psychiatriques et addictologiques

L'histogramme suivant représente le pourcentage de patients parmi ceux interrogés, présentant les antécédents les plus fréquemment rencontrés. (N=19)

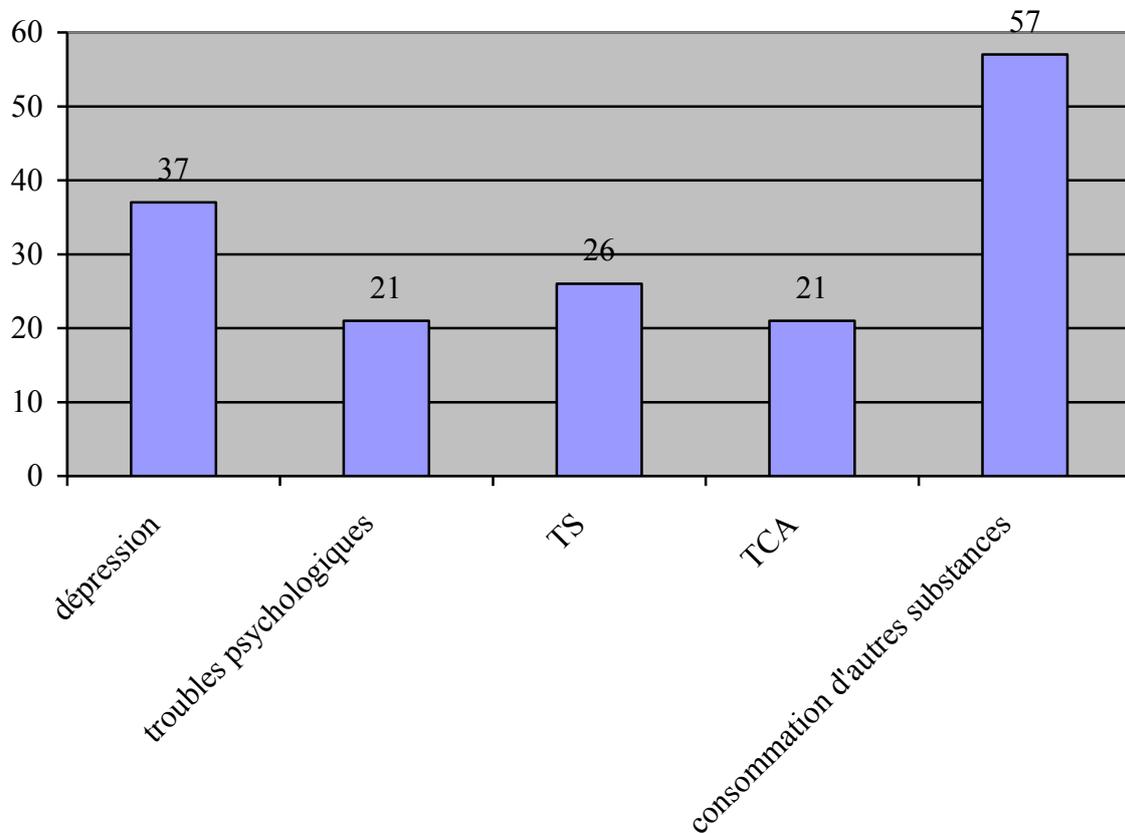


Figure 15 : Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques déclarés par les patients dépendants au cannabis.

- Effets recherchés

Seuls 7 patients sur les 19 ont répondu à cet item.

83 % recherchent l'apaisement et ressentent le besoin de consommer du cannabis pour dormir. (N=7)

20 % recherchent une sensation d'euphorie. (N=7)

#### *II.2.2.2.2 Données relatives aux signes physiques et compulsifs de la dépendance.*

- Les items non renseignés sont :

60% des items non renseignés sont représentés par l'item n°1 relatif à la tolérance.

30% sont représentés par l'item n°2 relatif aux symptômes de sevrage.

10% sont représentés par l'item n°4 relatif au désir d'arrêter la consommation.

- Item n°1 : La tolérance

Pour cet item, seuls 13 des 19 dossiers sont renseignés, donc l'analyse de la tolérance portera sur ces 13 dossiers.

10 des 13 patients ayant renseigné cet item déclarent un phénomène de tolérance.

- Item n°2 : Le sevrage

Cet item est renseigné dans 14 des 19 dossiers relatifs à l'abus de cannabis.

7 patients souffrent ou ont souffert de symptômes de sevrage. (N=14)

L'histogramme suivant met en évidence les différents symptômes de sevrage déclarés par les 7 patients ayant souffert d'un sevrage.

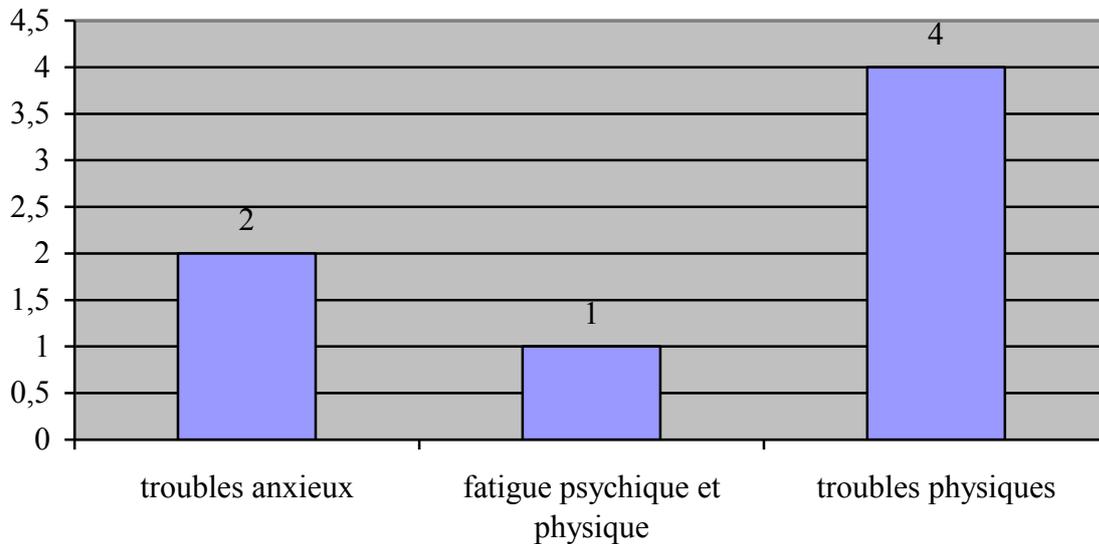


Figure 16 : Nombre de patients déclarant souffrir d'un symptôme de sevrage.

- Item n°3 : Dose supérieure ou durée supérieure

15 des 19 dossiers retenus ont obtenu une réponse à cette question. (N=15)

Pour classer les différentes consommations déclarées par les patients, toutes les informations relatives au mode de consommation : joints, douilles, saves et cakes, ont été converties en gramme de cannabis, pour qu'une comparaison des résultats soit possible.

L'histogramme suivant classe les patients, ayant renseigné l'item, d'après la quantité (en grammes) de cannabis qu'ils consomment quotidiennement.

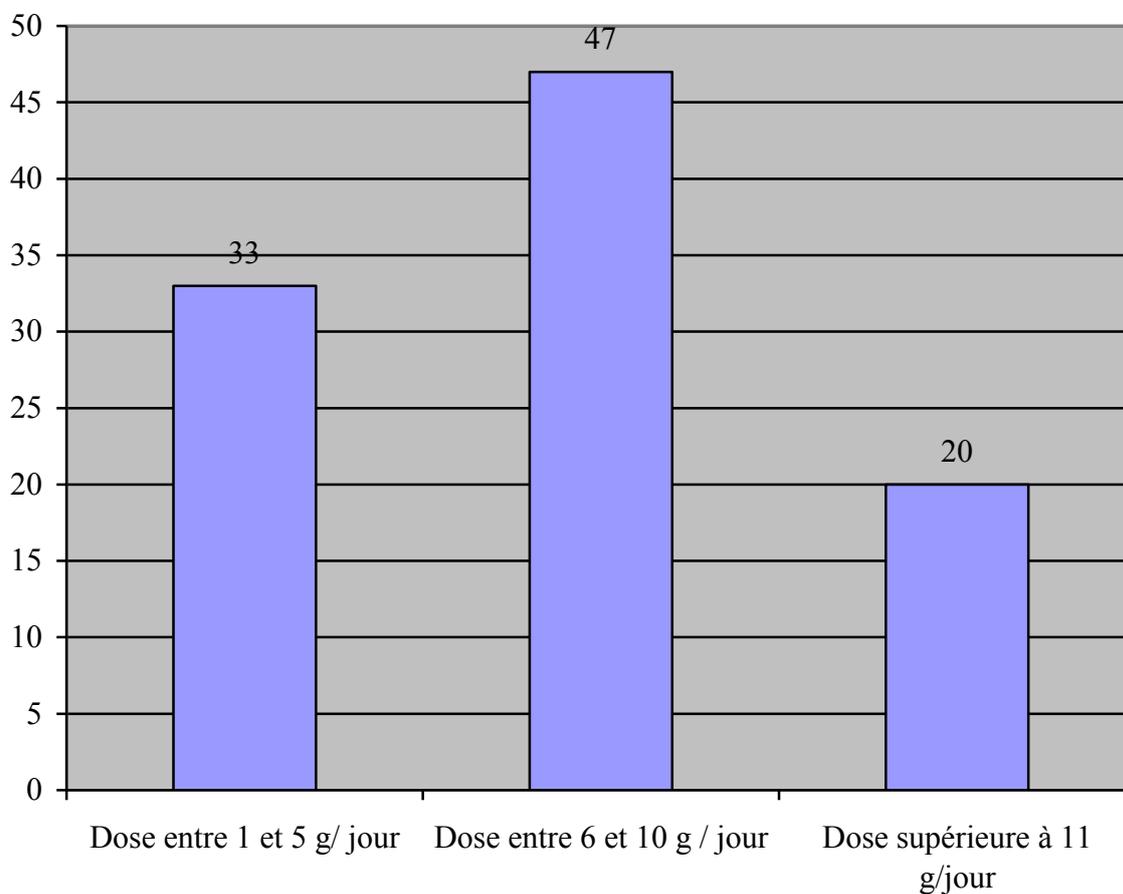


Figure 17 : Répartition de la population étudiée en pourcentage selon la quantité de cannabis consommée par jour.

*(Rappel : 1 joint équivaut à environ à 1 voir 2 grammes de cannabis et 1 douille équivaut à environ 0,5 grammes de cannabis)*

- Item n°4 : désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

L'item n°4 renseigne si le patient désire arrêter la consommation de cannabis ou si ce dernier a déjà tenté un sevrage sans succès. 17 patients ont répondu à cet item.

L'histogramme suivant permet de mettre en évidence le nombre de patients désirant ou ayant tenté d'arrêter de consommer du cannabis, ainsi que ceux n'éprouvant pas le désir d'arrêter dans la population étudiée. (N= 17)

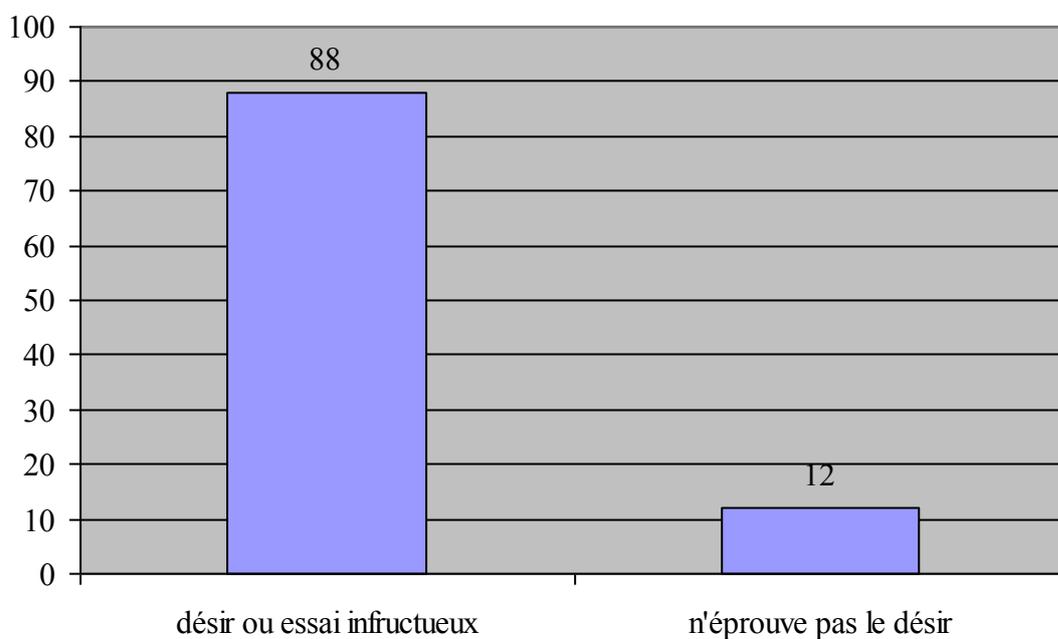


Figure 18 : Répartition des patients en pourcentage selon leur réponse à l'item n°4

### II.2.2.2.3 Données relatives aux conséquences dommageables de la dépendance.

- Item n° 5 : Temps passé pour obtenir , consommer ou récupérer de l'utilisation de la substance.

Les 19 patients ont renseigné cet item (N=19) et 95 % des patients ont répondu positivement à cet item. C'est-à-dire que 95 % des patients déclarent se préoccuper ou récupérer de leur consommation de cannabis, au moins une fois par mois.

Le graphique suivant représente la répartition des patients ayant répondu positivement à cet item selon le temps qu'ils consacrent à la consommation de cannabis, voire à la récupération après la consommation.

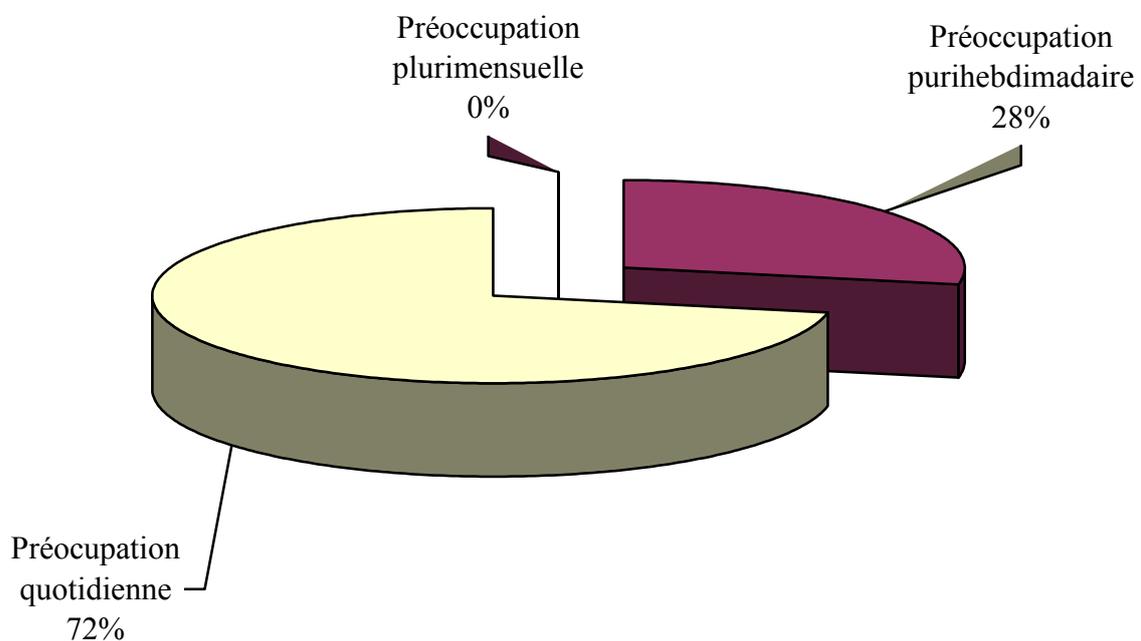


Figure 19 : Répartition de la population étudiée selon le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération vis-à-vis du cannabis.

- Item n°6 : Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation de cannabis

L’histogramme suivant représente le pourcentage de patients dans la population étudiée (N= 19), qui présentent les problèmes relationnels ou professionnels les plus fréquemment rencontrés chez les personnes dépendantes de cannabis.

Chaque patient a déclaré au moins un des troubles cités ci-dessous.

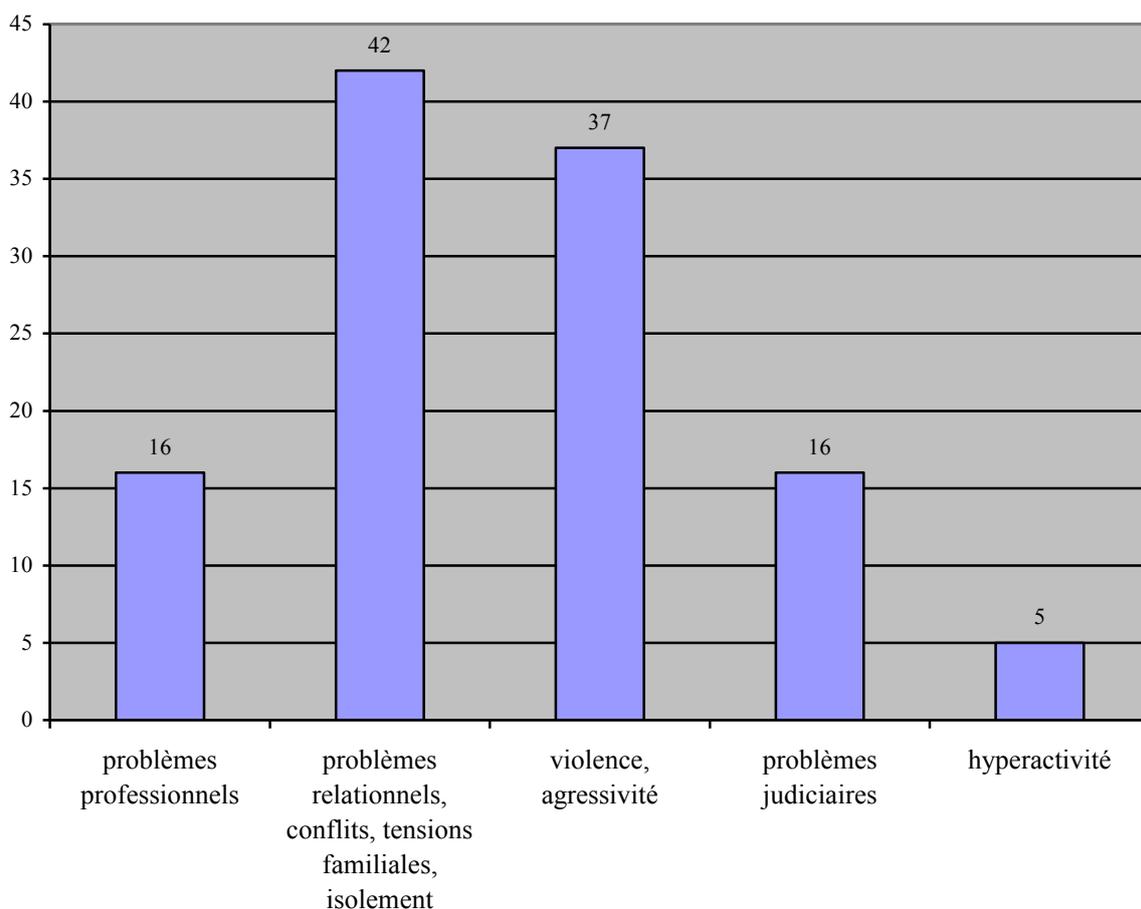


Figure 20 : Pourcentage de patients présentant des problèmes professionnels et /ou relationnels liés à l’abus de cannabis.

La figure suivante met en évidence la fréquence des différents problèmes, recensés précédemment, les uns par rapport aux autres.

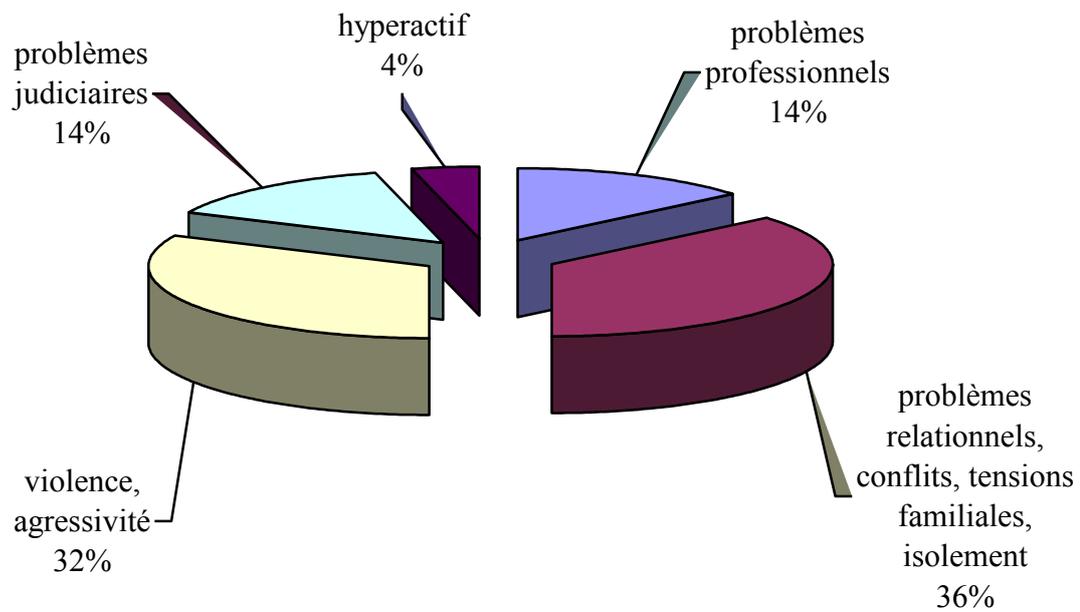


Figure 21 : Fréquence des problèmes professionnels et relationnels liés à la consommation de cannabis.

- Item n°7 : Problèmes de santé causés par la consommation de cannabis.

L'histogramme suivant met en évidence pour chaque problème de santé recensé le pourcentage de patients qui présente ce trouble parmi les 19 dossiers patients étudiés. (N=19)

Tous les patients ont déclaré au moins un des problèmes cités ci-dessous.

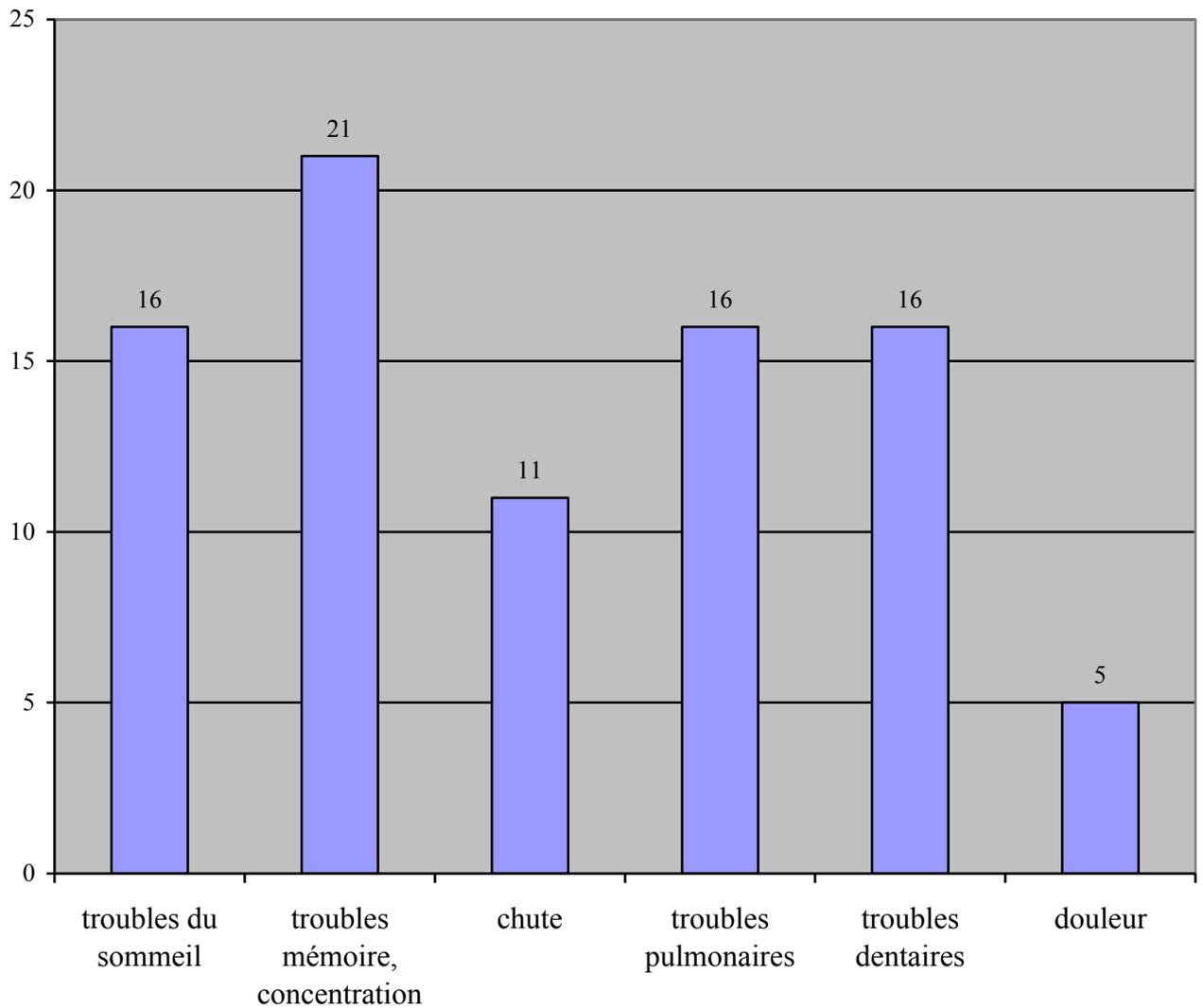


Figure 22 : Pourcentage de patients présentant des problèmes de santé lié à la consommation de cannabis

La figure suivante met en évidence la fréquence des différents problèmes, recensés précédemment, les uns par rapport aux autres.

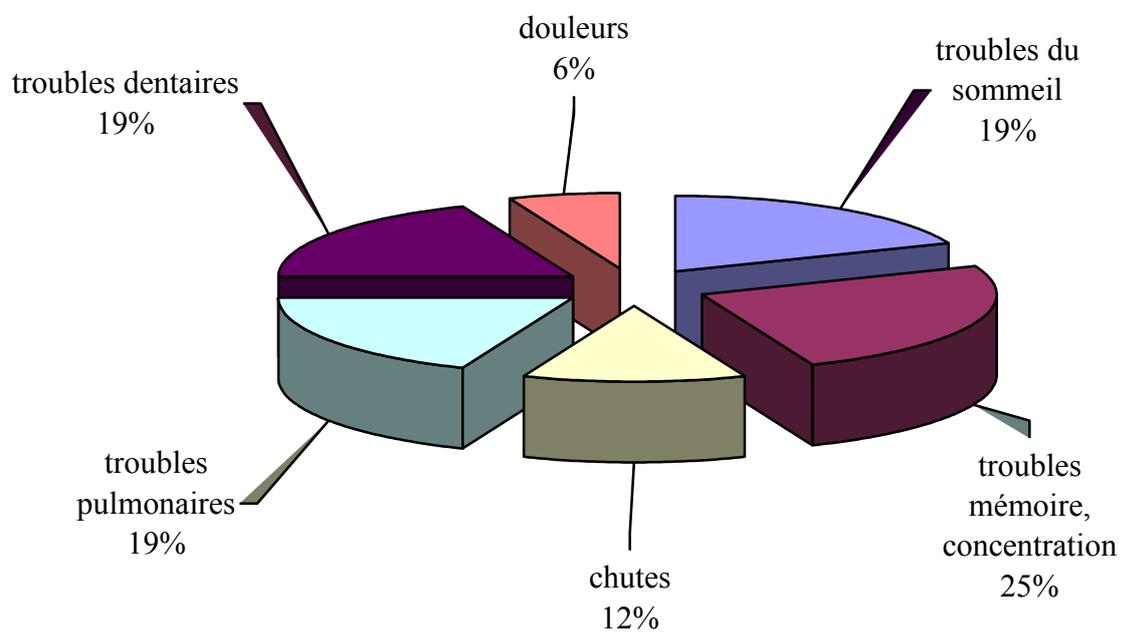


Figure 23 : Fréquence des problèmes de santé dans la population étudiée.

- Item n°8 : Comportement de transgression.

Compte tenu que le cannabis est une substance illicite la réponse à l'item n°8 est toujours positive.

### ***II.2.2.3 Benzodiazépines et apparentés***

Pour réaliser cette analyse des items, nous avons retenu les 7 dossiers hospitaliers dont le score renseigné excédait 20.

Ce sont des dossiers de patients présentant un comportement de dépendance aux benzodiazépines et à leurs apparentés c'est-à-dire le zolpidem et le zopiclone.

#### ***II.2.2.3.1 Données sociodémographiques***

- *Répartition homme/femme*

57 % des patients de cette étude sont des hommes et donc 43 % sont des femmes. (N=7)

- *Répartition par classe d'âge*

Moyenne d'âge : 42 ans

(N=7)

- *Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques*

Tous les patients des 7 dossiers retenus ont répondu à cette question.  
(N=7)

L'histogramme suivant représente le nombre de patients parmi ceux interrogés, présentant les antécédents les plus fréquemment rencontrés.

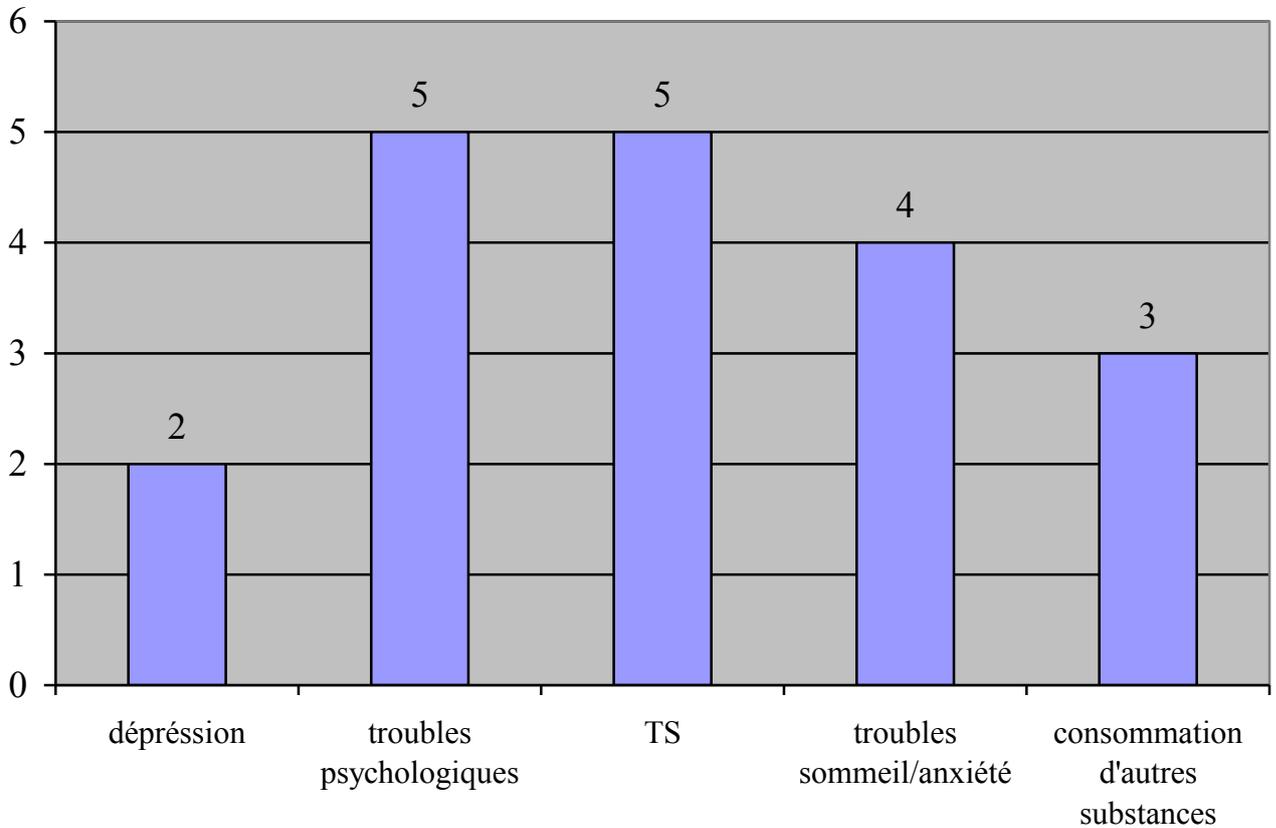


Figure 24 : Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques déclarés par les patients dépendants aux benzodiazépines.

#### *II.2.2.3.2 Données relatives aux signes physiques et compulsifs de la dépendance*

L'item qui n'est pas renseigné est toujours l'item n°1.

- Item n°1 : La tolérance

Tous les patients interrogés ont renseigné cet item.

Seuls 4 des 7 patients ont déclaré une tolérance.

- Item n °2 : Le sevrage

Tous les patients de cette étude (N=7) déclarent avoir souffert de symptômes de sevrage lors de leur tentative d'arrêt.

L'histogramme suivant met en évidence les différents symptômes de sevrage déclarés par les patients.

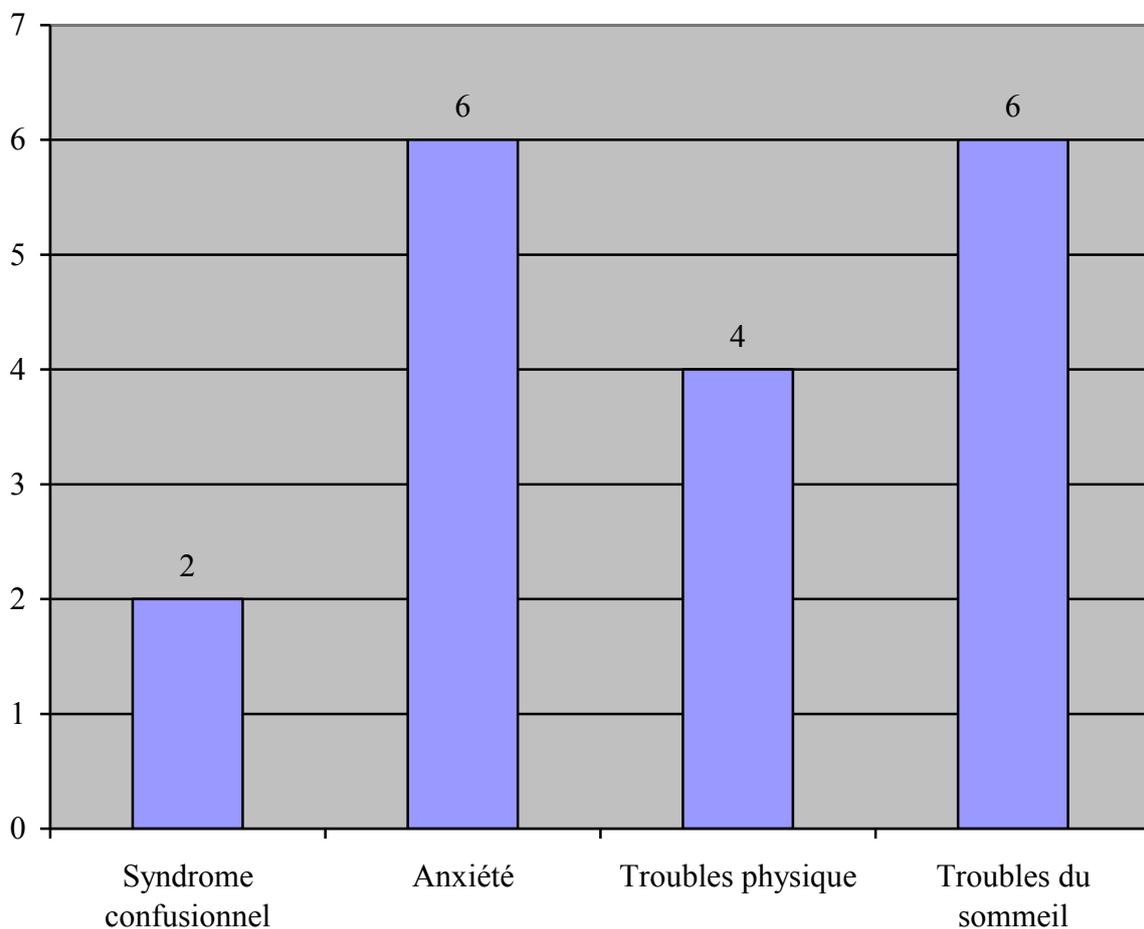


Figure 25 : Nombre de patients déclarant souffrir d'un symptôme de sevrage.

- Item n°3 : Doses supérieures ou durée supérieure

Tous les patients ont répondu à cet item. (N = 7)

Tous les patients inclus dans cette étude ont déclaré consommer des doses supérieures à ce qui leur était prescrit.

- Item n°4 : désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

L'item n°4 renseigne si le patient désire arrêter la consommation de benzodiazépines ou si ce dernier a déjà tenté un sevrage sans succès. Tous les patients ont répondu à cette question. (N = 7)

L'histogramme suivant permet de mettre en évidence le nombre de patients désirant ou ayant tenté d'arrêter de consommer du cannabis, ainsi que ceux n'éprouvant pas le désir d'arrêter dans la population étudiée. (N= 7)

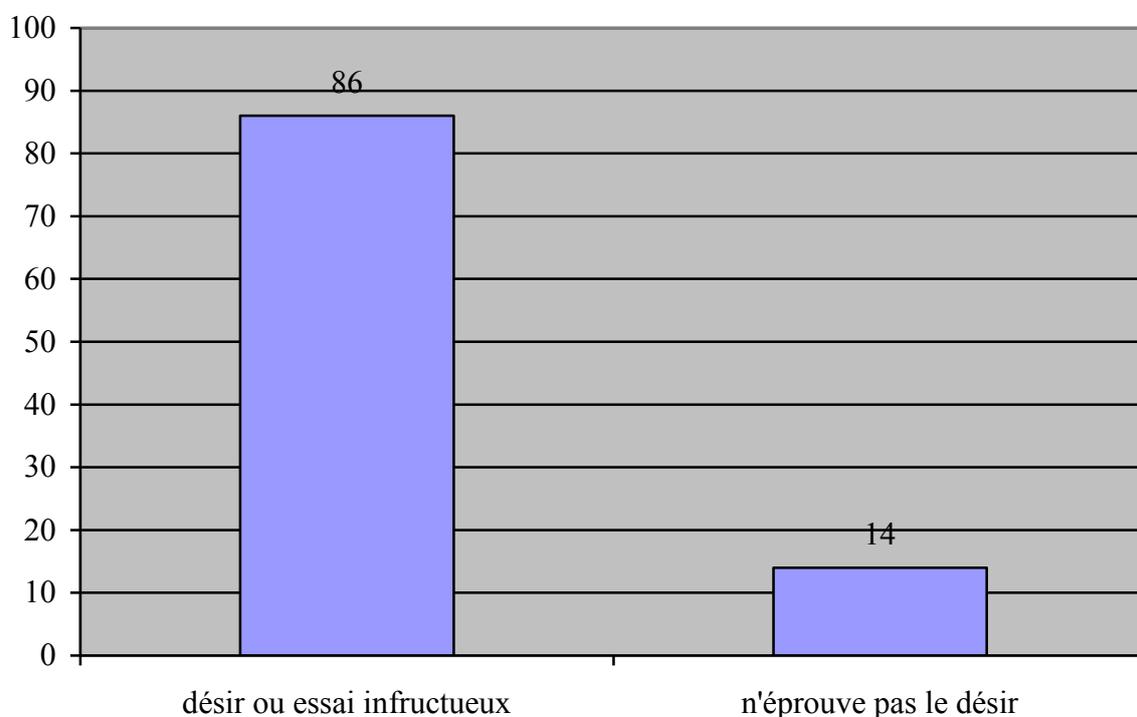


Figure 26 : Répartition des patients selon leur réponse à l'item n°4

### II.2.2.3.3 Données relatives aux conséquences dommageables de la dépendance

- Item n°5 : Temps passé pour obtenir , consommer ou récupérer de l'utilisation de la substance.

Les 7 patients ont renseigné cet item (N=19) et tous ont répondu positivement. C'est-à-dire que tous les patients déclarent se préoccuper ou récupérer de leur consommation de benzodiazépines, au moins une fois par mois.

Le graphique suivant représente la répartition des patients ayant répondu positivement à cet item selon le temps qu'ils consacrent à la consommation de benzodiazépines, voire à la récupération après la consommation.

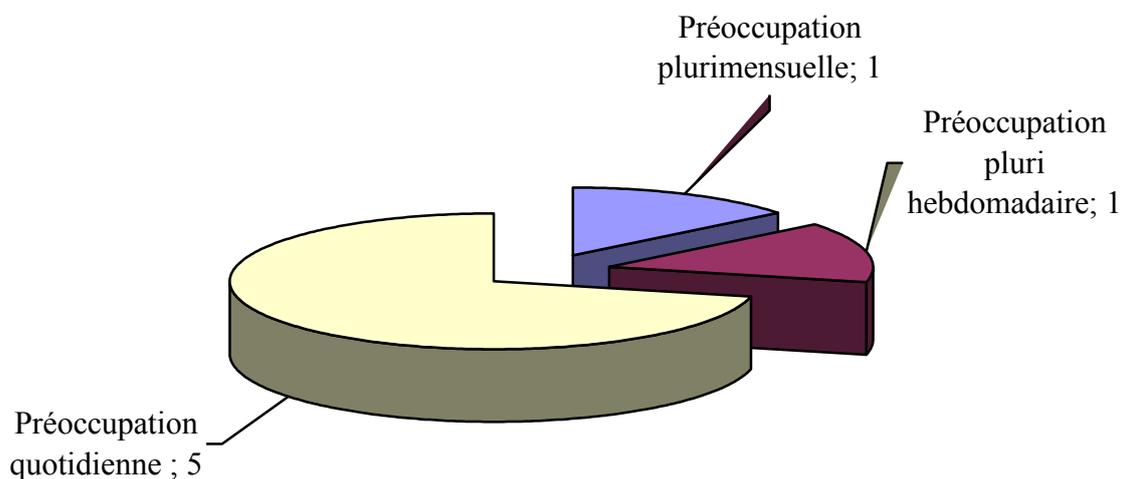


Figure 27 : Répartition de la population étudiée selon le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération de benzodiazépines.

- Item n°6 : Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation de Benzodiazépines et de leurs apparentés

Seuls 4 des patients interrogés ont déclaré avoir eu des problèmes relationnels et/ou professionnels.

(1 : problème judiciaire ; 2 : isolement et 1 : problème professionnel)

- Item 7 : Problèmes de santé causés par la consommation de Benzodiazépines et de leurs apparentés

L'histogramme suivant présente le nombre de patients dans la population étudiée (N=7) qui présentent un trouble de santé lié à la consommation de Benzodiazépines et de leurs apparentés.

Tous les patients interrogés ont déclaré avoir eu au moins un problème de santé cités ci-dessous.

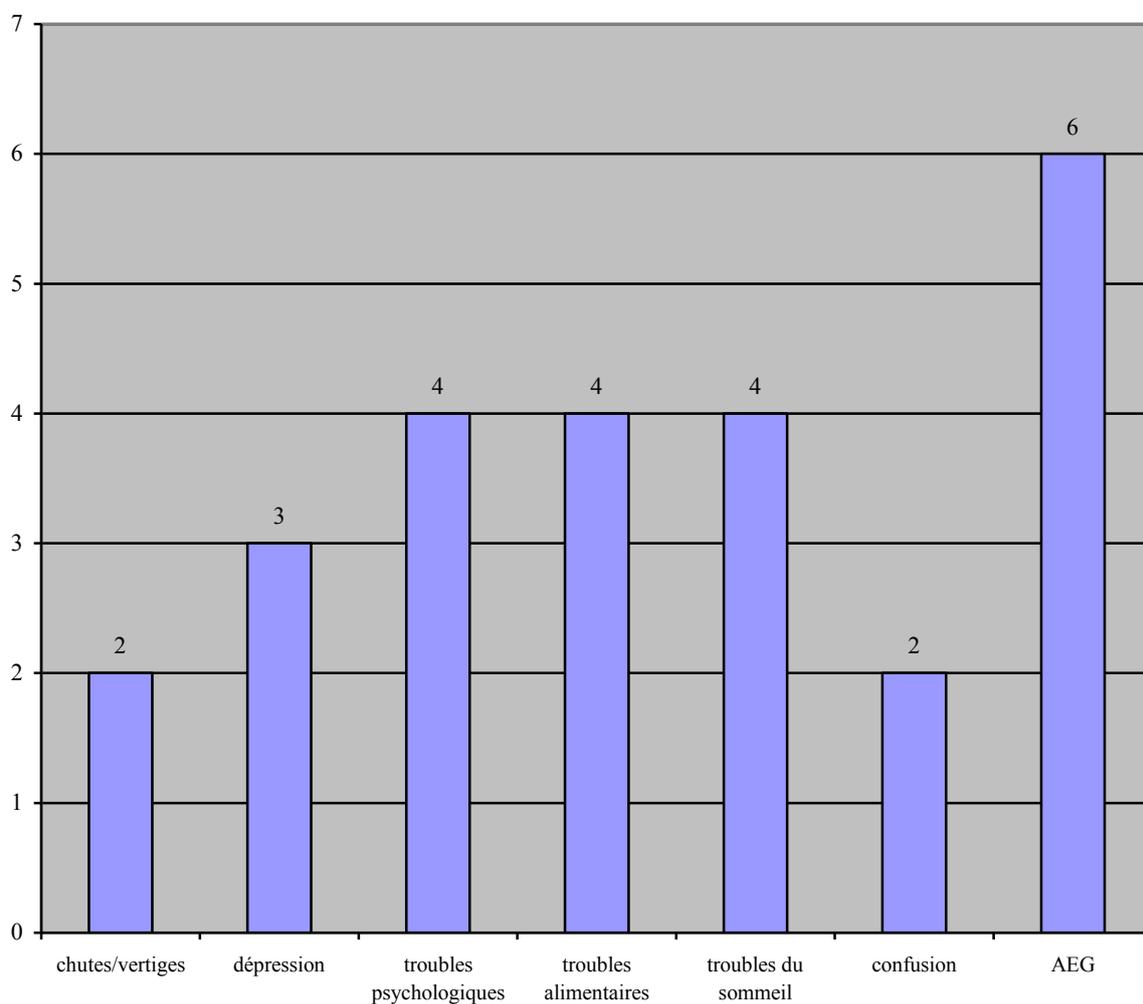


Figure 28 : Nombre de patients présentant des problèmes de santé liés à la consommation de benzodiazépines.

La figure suivante met en évidence la fréquence des différents problèmes, recensés précédemment, les uns par rapport aux autres.

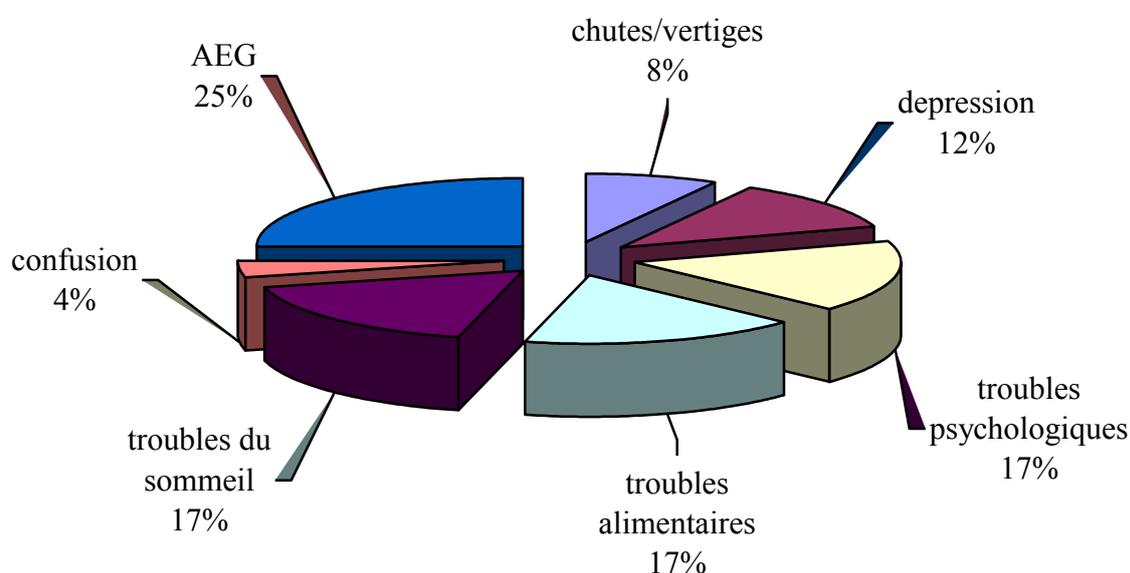


Figure 29 : Fréquence des problèmes de santé dans la population étudiée.

- Item n°8 : Comportement de transgression

A partir du moment où les patients consomment une quantité, de benzodiazépines ou apparentés, supérieure à celle que leur médecin leur a prescrit ; on peut considérer que ces patients transgressent les règles.

Cet item est coté positivement pour tous les dossiers analysés dans cette étude.

### **III. Comparaison des résultats obtenus avec les différentes substances**

Le tableau et le graphique qui suivent, présentent la répartition des réponses positives aux items pour les différentes substances étudiées pour des patients issus **du milieu hospitalier**.

Le tableau IV présente le pourcentage de patients, selon la substance consommée, ayant répondu positivement aux différents items de la grille d'évaluation.

L'analyse qui suit a deux objectifs :

- a) Prouver que la répartition des réponses positives aux items est différente pour l'alcool et pour les autres substances.
- b) Montrer que le pourcentage de réponses positives obtenues pour certains items est différent selon la substance.

Tableau IV : Pourcentage de patients ayant répondu positivement aux items de la grille d'évaluation.

	<b>ALCOOL</b>	<b>CANNABIS</b>	<b>BZD/APPARENTES</b>
	Nots = 81	Nots = 19	Nots = 7
<b>Item n°1</b>	N (+et -) = 20	N (+et -)=13	N (+ et -) =7
TOLERANCE	N (+) = 19	N (+) = 10	N (+) = 4
	<b>P (+) = 95%</b>	<b>P (+) = 77%</b>	<b>P (+) = 57%</b>
<b>Item n°2</b>	N (+et -)=81	N (+et -)=14	N (+et -)=7
SEVRAGE	N (+) =81	N (+) = 7	N (+) =7
	<b>P (+) = 100%</b>	<b>P (+) = 50%</b>	<b>P (+) = 100%</b>
<b>Item n°3</b>	N (+et -)=43	N (+et -)=15	N (+et -)=7
DOSE SUPERIEURE	N (+) =43	N (+) =15	N (+) =7
	<b>P (+) = 100%</b>	<b>P (+) = 100%</b>	<b>P (+) = 100%</b>
<b>Item n°4</b>	N (+et -)=75	N (+et -)=17	N (+et -)=7
DESIR D'ARRETER	N (+) =67	N (+) =14	N (+) =6
	<b>P (+) = 90%</b>	<b>P (+) = 79%</b>	<b>P (+) = 86%</b>
<b>Item n°5</b>	N (+et -)=77	N (+et -)=19	N (+et -)=7
TEMPS CONSACRE	N (+) =73	N (+) =18	N (+) =7
	<b>P (+) = 95%</b>	<b>P (+) = 95%</b>	<b>P (+) = 100%</b>

<b>Item n°6</b>	N (+et -)=81	N (+et -)=19	N (+et -)=7
PBS RELATIONNELS ET PROFESSIONNELS	N (+) =81  <b>P (+) = 100%</b>	N (+) =19  <b>P (+) = 100%</b>	N (+) =4  <b>P (+) = 57%</b>
<b>Item n°7</b>	N (+et -)=81	N (+et -)=19	N (+et -)=7
PBS DE SANTE	N (+) =81  <b>P (+) = 100%</b>	N (+) =19  <b>P (+) = 100%</b>	N (+) =7  <b>P (+) = 100%</b>
<b>Item n°8</b>	N (+et -)=81	N (+et -)=19	N (+et -)=7
COMPORTEMENT DE TRANSGRESSION	N (+) =81  <b>P (+) = 100%</b>	N (+) =19  <b>P (+) = 100%</b>	N (+) =7  <b>1 P (+) = 100%</b>

*Notes : représente le nombre de notifications par substances retenues pour l'analyse.*

*N (+et-) représente le nombre de patients ayant renseigné l'item, que la réponse soit positive ou négative.*

*N (+) représente le nombre de patients ayant répondu positivement à l'item renseigné.*

*P (+) représente le pourcentage de patients ayant répondu positivement.*

$$P (+) = \left[ \frac{N(+)}{N(+et-)} \right] \times 100$$

*Exemple Alcool : Item 1 : P (+) = 19/20 ×100 ; donc 95 % des patients alcoolo dépendants déclarent une tolérance.*

La figure suivante présente, pour chaque substance, le pourcentage de réponses positives obtenues pour chaque item.

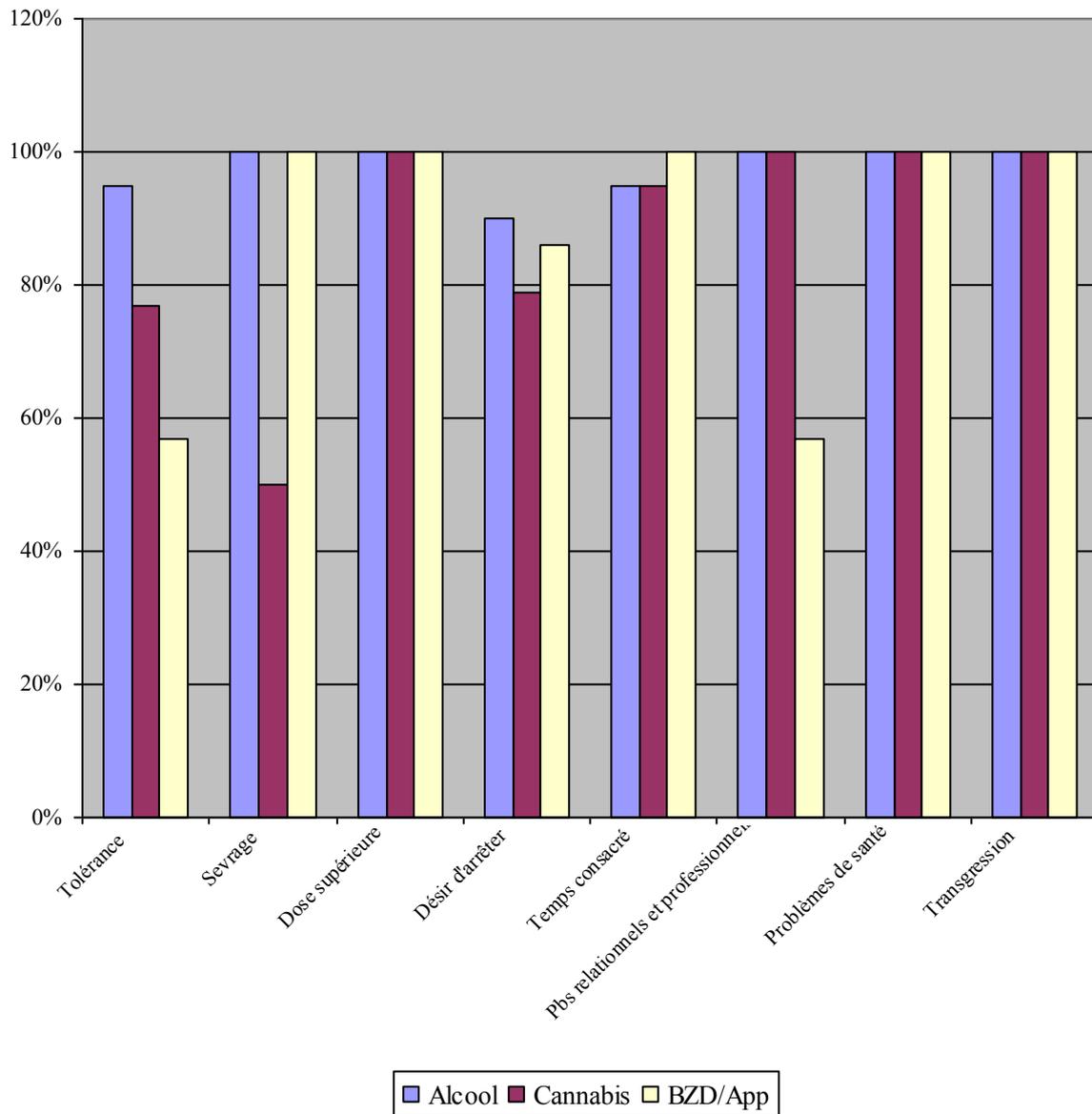


Figure 30 : Représentation graphique des réponses positives aux items selon la substance.

Le tableau V et la figure 31 qui suivent détaillent la réponse à l'item 5 ( le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération) pour les différentes substances.

	<b>Alcool</b>	<b>Cannabis</b>	<b>BZD/Apparentés</b>
	<b>N (+) = 73</b>	<b>N (+) = 18</b>	<b>N (+) = 7</b>
<b>Préoccupation plurimensuelle</b>	<b>N = 4</b> <b>P (+) = 6%</b>	<b>N = 0</b> <b>P (+) = 0%</b>	<b>N = 1</b> <b>P (+) = 14%</b>
<b>Préoccupation plurihebdomadaire</b>	<b>N = 9</b> <b>P (+) = 10%</b>	<b>N = 5</b> <b>P (+) = 28%</b>	<b>N = 1</b> <b>P (+) = 14%</b>
<b>Préoccupation pluriquotidienne</b>	<b>N = 60</b> <b>P (+) = 84%</b>	<b>N = 13</b> <b>P (+) = 72%</b>	<b>N = 5</b> <b>P (+) = 72%</b>

Tableau V : Répartition des patients en pourcentage selon la substance et le mode de consommation.

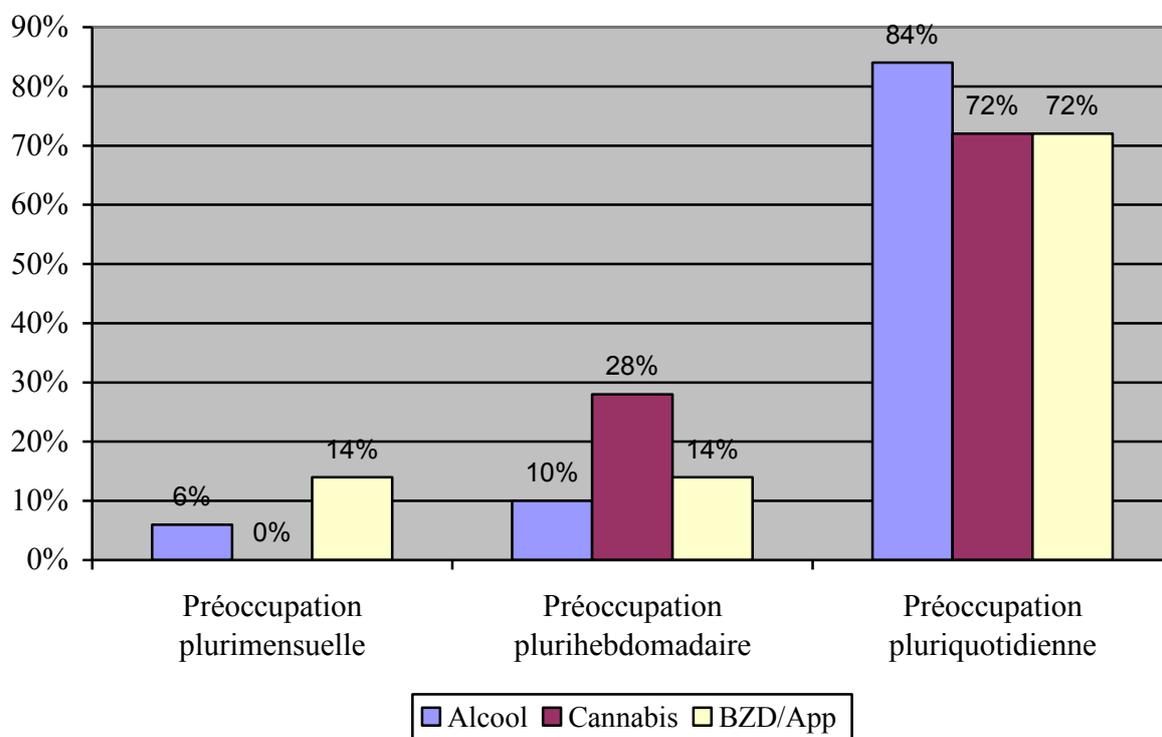


Figure 31 : Représentation graphique des différentes modalités de réponse à l’item n°5.

Pour étudier les résultats obtenus dans le **tableau IV**, nous avons tout d'abord réalisé un test d'indépendance du *Chi*<sup>2</sup>. Les données relatives au cannabis et aux benzodiazépines ont été regroupées (données calculées  $C_{ij} < 5$ ) et comparées aux données relatives de l'alcool (le témoin).

Au risque 5 % les 2 distributions d'items et des substances, sont significativement dépendantes. Ce test objective que la répartition des items et donc les modalités cliniques de la dépendance sont différentes en fonction de la substance consommée.

Dans un deuxième temps, nous avons effectué une comparaison de pourcentage par item, en comparant les substances 2 à 2 avec l'alcool comme témoin. Pour ce fait, nous avons utilisé un test Z de la loi normale.

Trois différences significatives ont été mises en évidence par la comparaison de pourcentage :

- Au risque 5 %, la tolérance rapportée par les patients est significativement différente entre l'alcool et les benzodiazépines.
- Au risque 5 %, le syndrome de sevrage déclaré par les patients est significativement différent entre l'alcool et le cannabis.
- Au risque 5 %, les problèmes relationnels et professionnels recensés chez les patients alcoolo dépendants sont significativement différents de ceux enregistrés pour les patients dépendants aux benzodiazépines.

Pour comparer les données présentées dans le **tableau V**, nous avons effectué un test du *Chi*<sup>2</sup>, en regroupant les données du cannabis et des benzodiazépines ; ainsi que la consommation plurihebdomadaire et plurimensuelle.

Le test manquant de puissance, nous ne pouvons pas conclure qu'au risque 5 %, le temps passé à rechercher ou à récupérer des effets induits par une substance, est dépendant de celle –ci.

Partie III :

Discussion et  
conclusion

Ce travail a été dirigé et orienté dans le but d'apporter des éléments nécessaires à la validation du score de gravité élaboré par le CEIP de Nantes. Cette étape a pour objectif de mettre en évidence la sensibilité de la grille d'une part en fonction des substances étudiées, et d'autre part en fonction de la gravité des cas rapportés (différente en fonction du mode de recueil).

Nos hypothèses de sensibilité s'avèrent vérifiées, puisque les résultats obtenus mettent en évidence une réponse différente de l'outil en fonction des substances et de la gravité.

**L'analyse descriptive des modalités de consommation des différentes substances est conforme à celle de la littérature** développée dans la première partie de ce travail.

L'alcool constitue un témoin positif intéressant car le pourcentage de réponses positives à chaque item est le plus élevé avec cette substance et cette dépendance est très décrite dans la littérature. L'alcool est une substance entraînant une très forte dépendance aussi bien psychique que physique. La tolérance à l'alcool est largement décrite dans les ouvrages, de même que la désocialisation et les problèmes de santé (troubles hépatiques, troubles cardiovasculaires et troubles cognitifs) sont très fréquemment associés à cette dépendance. Les résultats retrouvés dans l'étude permettent d'objectiver cet item car 95 % des patients décrivent une tolérance à l'alcool et tous les patients décrivent des problèmes relationnels, professionnels et de santé.

La littérature met en évidence pour les patients dépendants au cannabis, un syndrome amotivationnel associé à une altération des performances sociales et scolaires, ce qui est objectivé car tous les patients interrogés ont déclaré avoir rencontré des troubles relationnels. De plus, la dépendance au cannabis est fréquemment associée à des troubles mnésiques, de concentration et une

altération de l'état général, ce qui a été mis en évidence dans l'étude puisque tous les patients décrivent des problèmes de santé.

Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines est fréquemment décrit dans la littérature (recrudescence des troubles du sommeil, de l'anxiété et des douleurs musculaires.). Cet item est objectivé par l'étude puisque tous les patients interrogés ont décrit des symptômes de sevrage. Les problèmes de santé décrits dans la première partie, notamment les troubles de la concentration, les troubles de la mémoire, la confusion, les troubles du sommeil et les vertiges ont été mis en évidence par l'analyse puisque tous les patients déclarent des problèmes de santé similaires à ceux précédemment cités.

Une des principales missions des CEIPs est d'évaluer le potentiel de dépendance des substances psychoactives. Ils ont donc besoin d'un score permettant d'objectiver des différences dans les comportements de dépendance selon les substances. Ce score de gravité pourra varier selon les patients et la gravité de la dépendance. Nous constatons que ce critère de gravité dépend du mode de recueil. Les cas recueillis en ambulatoire sont logiquement moins dépendants que les cas hospitaliers représentant les cas les plus graves.

**La sensibilité du score en fonction de la gravité de la dépendance est retrouvée** dans notre étude, puisque la différence observée entre les scores de gravité obtenus en milieu hospitalier et ceux obtenus en ambulatoire pour des patients dépendants aux benzodiazépines est significative. La moyenne des scores de gravité du recueil hospitalier est de 20,4 tandis que celle du recueil ambulatoire est de 9,84 . Cette donnée permet de mettre en évidence la sensibilité de la grille.

Le diagnostic de la dépendance en clinique est porté lorsque un patient présente au moins 3 items parmi les 7 items décrits dans le DSM IV. Quels que soient les items permettant de poser le diagnostic, celui-ci est unique. Or, nous l'avons montré, les caractéristiques de la dépendance sont différentes en fonction des substances. La répartition du pourcentage des patients répondant positivement à un item n'est pas la même pour l'alcool et les autres substances. Au niveau d'un groupe de patient ou d'une population, en réalisant la moyenne des scores de gravité, on met en évidence des différences entre les substances. On imagine aisément les applications multiples de cet outil à l'avenir. Dans certaines populations à risques, telle les personnes âgées, pour lesquelles la consommation de benzodiazépines et d'hypnotiques constitue un problème de santé publique dont s'est saisi la Haute Autorité de Santé, la caractérisation de certaines substances, dans une même classe thérapeutique, entraînant moins de conséquences dommageables représenterait un progrès considérable dans la prise en charge de ces patients.

Au niveau individuel, ce score objective les caractéristiques de la dépendance, grâce à la pondération des items qui permet une interprétation et une caractérisation immédiate de la dépendance du patient. De plus, il est possible de réaliser plusieurs scores par patient si celui-ci présente une polyconsommation. Ces scores réalisés sont susceptibles d'évoluer en fonction du temps lors du suivi du patient. Leur cinétique d'évolution permet d'objectiver le parcours de consommation des sujets dépendants. Il est d'ailleurs appliqué pour chacune des Nots du CEIP de Nantes et est en cours de validation nationale par l'ensemble des CEIPs.

La quantification de la gravité de la dépendance à l'aide de ce score permet aussi des comparaisons interindividuelles des profils de dépendance pour une substance donnée.

## **Caractérisation de la dépendance des substances étudiées : approche comparative.**

Si l'on compare les cas graves recueillis en milieu hospitalier pour l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines, on constate que les profils de dépendance aux trois substances ne sont pas comparables en tous points.

Tous ces patients dépendants ont en commun de consommer la substance en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu (DSMIV), ce que les résultats reflètent puisque pour chacune des trois substances, l'item est coté positivement dans 100 % des cas. Ces patients passent un temps considérable à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ; l'analyse objective cet item puisque 95 % des patients alcoolo-dépendants, 95 % des patients dépendants au cannabis et 100 % des patients présentant une dépendance aux benzodiazépines renseignent positivement cet item. Ces 2 items soulignent la composante compulsive du comportement de la dépendance ; la perte de la liberté de s'abstenir qui est un élément central de la dépendance.

Ces consommations de dose élevée entraînent dans tous les cas des problèmes de santé, qui d'ailleurs justifient l'hospitalisation des sujets et les incitent à tenter un arrêt.

100 % de ces patients gravement dépendants répondent positivement à l'item n°8 du score qui explore le comportement de transgression et de mésusage. Pour l'alcool, il s'agit d'un mésusage par rapport à l'usage défini par l'OMS et socialement toléré. Par exemple, la consommation chronique de quantité importante d'alcool ou le comportement d'alcoolisation aiguë répété, sont considérés comme des mésusages. Pour le cannabis la transgression est évidente car c'est une substance illicite dont l'obtention est un délit.

Pour les benzodiazépines, on observe un comportement de transgression pour obtenir les médicaments en pratiquant du nomadisme médical, en exagérant les symptômes pour obtenir des médecins des renouvellements d'anxiolytiques et d'hypnotiques et en ayant recours à l'achat de médicaments dans la rue et à l'utilisation d'ordonnance falsifiée. La recherche d'effets paradoxaux et euphorisants sera aussi considérée comme un mésusage de ces traitements.

Certaines caractéristiques sont variables en fonction des substances. Le désir persistant ou les efforts infructueux faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance est élevé pour les benzodiazépines et l'alcool. Les patients ont en général un parcours de soin et de rechute complexe avec plusieurs tentatives d'arrêt. Il s'agit de patients plus âgés car la moyenne d'âge des alcoolo-dépendants de l'étude est 44 ans et celle des patients dépendants aux benzodiazépines est 42 ans. A l'opposé, pour le cannabis, la population observée est nettement plus jeune (moyenne d'âge : 26 ans). La motivation à l'arrêt est plus ambivalente chez le jeune ; il s'agit souvent d'une consommation de groupe avec un phénomène d'identification aux pairs.

En ce qui concerne le problème de désocialisation, on note des différences caractéristiques : l'alcool, est une substance très désocialisante avec un comportement hétéro-agressif associé. Pour le cannabis, 100% des patients décrivent des problèmes relationnels, il s'agit pour ces patients hospitaliers de problèmes familiaux et scolaires. On peut émettre l'hypothèse qu'ils soient liés au syndrome amotivationnel décrit dans la première partie.

Pour les benzodiazépines, les problèmes relationnels sont statistiquement moins importants qu'avec l'alcool, ceci peut s'expliquer par le fait que cette consommation est plus socialement acceptée, du fait du statut de médicament

des benzodiazépines et de la fréquence élevée de la consommation dans la population générale.

Concernant l'item de la tolérance, on observe aussi des différences importantes entre les substances. On retrouve une différence entre l'alcool et les benzodiazépines qui agissent au niveau des récepteurs GABA selon des modalités différentes. Cette différence peut être expliquée par l'utilisation en pratique médicale et particulièrement dans cette population de benzodiazépines à temps de demi-vie longue. On sait qu'une des stratégies industrielles pour diminuer le potentiel de dépendance d'une substance est d'augmenter la demi-vie.

Pour le cannabis, on observe moins de tolérance. Celle-ci est peut être moins visible que pour les autres substances car moins quantifiable. Elle se manifeste par un changement du mode de consommation du cannabis. Par exemple, le passage du joint à la « douille ou bang » car la concentration inhalée est beaucoup plus élevée. On utilise la même quantité de cannabis dans un bang ou un joint, mais le bang est inhalé en une seule fois.

Les signes de sevrage sont fréquents pour l'alcool et les benzodiazépines mais moins présents pour le cannabis. D'une part, l'effet du cannabis est plus latent (insomnie, anxiété, hyperactivité et anorexie) que celui de l'alcool et des benzodiazépines ; d'autre part le THC (substance active) est très lipophile. Il va donc être stocké par l'organisme, en particulier au niveau des tissus adipeux, et relargué progressivement, le syndrome de sevrage n'apparaîtra alors qu'après plusieurs jours. Les patients ont alors plus de difficultés à faire le lien entre l'arrêt de la substance et le sevrage.

Ce travail constitue une première étape dans la validation du score de gravité de dépendance. Cette étape s'avère plus qu'encourageante car nous avons mis en évidence la sensibilité de ce score, en objectivant que les scores de gravité obtenus pour des patients hospitaliers sont supérieurs à ceux obtenus pour des patients ambulatoires.

Toutes nos hypothèses initiales, à savoir la variation du score en fonction de la substance et du mode de recueil, ont été vérifiées dans ce travail puisque des différences significatives ont été objectivées dans les réponses données par les patients pour chaque item de la grille selon une substance choisie.

Ce travail est complémentaire au travail de validation de cette grille en cours grâce à l'obtention par le CEIP de Nantes d'un PHRC. Cette validation, réalisée au niveau nationale avec la participation de l'ensemble des CEIP permettra à l'utilisation de la grille d'évaluation de la pharmacodépendance d'être l'outil de référence de la notification de la pharmacodépendance pour tous les professionnels de santé.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] **DSM-IV-TR**. Texte révisé, ed. Masson, 2005.
- [2] **Di Chiara G, Imperato A**. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci*, 1988, 85 : 5274-5278.
- [3] **Reynaud M**. L'amour est une drogue douce... en général. Paris, Robert Laffont, Paris 2005.
- [4] **Goldstein RZ, Volkow ND, Wang GJ et al**. Addiction changes orbitofrontal gyrus function : involvement in response inhibition. *Neuroreport*, 2001, 12 : 2595-2599.
- [5] **Qureshina, Al-ghamdy YS, Al-habeeb TA**. Drug addiction : a general review of new concepts and future challenges *East Mediterr Health J*, 2000, 6 : 723-733.
- [6] **Hurd YL, Svensson P, Ponten M**. The role of dopamine, dynorphin, and CART system in the ventral striatum and amygdala in cocaine abuse. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 877 : 499-506.
- [7] **Koob GF, Lemoal M**. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis, *neuropsychopharmacology*, 2001, 24 : 97-129.
- [8] **Koob GF, Nestler EJ**. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997, 9 : 482-497.
- [9] **Kalivas PW, Nakamura M**. Neural systems for behavioural activation and reward. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9 : 223-227.
- [10] **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Goldstein RZ**. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78 : 610-624.
- [11] **Volkow N**. The addicted human brain : insights from imaging studies. *J Clin Invest*, 2003, 111 : 1444-1451.

- [12] **Koob GF.** Neuroadaptive mechanisms of addiction : studies on the extended amygdala. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2003, 13 : 442-452.
- [13] **Koob GF, Le Moal M.** *Neurobiology of addiction.* Amsterdam, Elsevier, 2005.
- [14] **Everitt BJ, Wolf ME.** Psychomotor stimulant addiction : a neural systems perspective. *J Neurosci*, 2002 : 3312-3320.
- [15] **Beraud J, Marcellid, Venisse JL, Reynaud M.** Les facteurs psychosociaux de risque de gravité et de protection In M Reynaud. *Usage nocif de substance psychoactive.* Paris, La Documentation Française, 2000 : 59-77.
- [16] **Marcelli D.** Conduites d'essai et conduites à risque : les consommations de produits. In : J Alvin et D Marcelli. *Medecine de l'adolescent.* Paris, Masson, 1999 : 237-247.
- [17] **Swadi H.** Individual risk factors adolescent substance use. *Drug and alcohol dependence*, 1999, 55 : 209-224.
- [18] **Bailly D.** Particularités cliniques de l'alcoolisme de l'enfant et de l'adolescent. In D.Bailly, JL Venisse. *Addictions et psychiatrie.* Paris, Masson, 1999 : 107-122.
- [19] **Whitemore EA, Mikulish SK, Thompson LL et al.** Influence on adolescent substance dependence : conduct disorder, depression, attention deficit hyperactivity disorder, and gender. *Drug alcohol Depend*, 1997, 47 : 87-97.
- [20] **Johnston LD, O'Malley PM.** Why do the nation students use drugs and alcohol ? Self reported reasons from nine national surveys. *J Drugs Issues*, 1986, 16 : 29-66.
- [21] **Bukstein OG, Glancy LJ, Kamineur Y.** Patterns of affective comorbidity in a clinical population of dually diagnosed adolescent substance abusers. 1992, 31 : 1041-1045.
- [22] **Iannotti RJ, Bush PJ, Weinfurt KP.** Perception of friends' use of alcohol, cigarettes and marijuana among urban schoolchildren : a longitudinal analysis. *Addict Behav*, 1996, 21 : 615-632.
- [23] **Jessor R.** Risk behavior in adolescence : a psychosocial framework for understanding and action. *J Adolesc health*, 1991, 12 : 597-605.

- [24] **Durant RH, Knight J, Goodman E.** Factors associated with aggressive and delinquent behaviors among patients attending an adolescent medicine clinic. 1997, 21 : 303-308.
- [25] **Reynaud M.** Usage nocif de substances psychoactives. Paris, La documentation française, 2002.
- [26] **Beitchman JH, Adlaf EM, Atkinson L et al.** Psychiatric and substance use disorders in late adolescence : the role of risk and perceived social support. Am J Addict, 2005, 14 : 124-138.
- [27] **Karila L, Legleye S, Donnadiou S et al.** Consommations nocives de produits psychoactifs ; résultats préliminaires de l'étude ADOTECNO. Alcoologie et addictologie, 2004, 26 : 99-109.
- [28] **OFDT.** Drogues et dépendances : indicateurs et tendances. Paris, 2002.
- [29] **Beck F, Legleye S, Peretti-Wattel P.** Penser les drogues : perceptions des produits et des politiques publiques. Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les produits psychotropes EROPP 2002. Paris, OFDT, 2003.
- [30] **Beck F, Legleye S, Spilka S.** Drogues à l'adolescence. Niveaux et contextes d'usage de cannabis, alcool, tabac et autres drogues à 17-18 ans en France – ESCAPAD 2003, Saint-Denis, OFDT, 2004.
- [31] **Guilbert P, Baudier F, Gautier A.** Baromètre Santé Nutrition 2000. Vol. 1 : Méthode, vol. 2 : Résultats. Vanves, CFES, 2001.
- [32] **OFDT.** Drogues et dépendances, données essentielles. Paris, La Découverte, 2005.
- [33] **Beck F et al.** Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre Santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. Tendances, 2006, 48 : 1-6.
- [34] **Choquet M et al.** Les substances psychoactives chez les collégiens et lycéens : consommation en 2003 et évolutions depuis 10 ans. Tendances, 2004, 35 : 1-6.
- [35] **Palle C, Bernard C.** CSST en ambulatoire – tableaux statistiques 1998-2002. Saint-Denis, OFDT, 2004.

[36] **Sansfacon D et al.** Drogues et dommages sociaux. Revue de la littérature internationale. Saint-Denis, OFDT, 2005

[37] **Sclafer J et al.** Evolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les patients vus à la consultation de médecine générale d'un centre de référence pour les toxicomanes. BEH, 2003, 7 :41-42.

[38] **OCRTIS** (Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants). Usage et trafic des produits stupéfiants en France en 2004. Nanterre, OCRTIS, 2005.

[39] **Grant BF.** Prevalence and correlates of drug use and DSM-IV drug dependence in the United States : results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. 1996, 8 : 195-210.

[40] **Huas D, Rueff B.** Prévalence des malades de l'alcool dans la clientèle adulte des médecins généralistes. Rev Prat (Paris), 1990,91 : 195-210.

[41] **Fleming MF, Manwell LB, Barry KL, Johnson K.** At risk drinking in an HMO primary care sample prevalence and health policy implications. Am J public Health, 1998, 88 : 90-93.

[42] **Batel P, Lariviere P.** Late-onset alcohol withdrawal syndrome. Ann Méd Interne, 2000,151(suppl B) : B27-B29.

[43] **Jackson KM, Sher KJ, Wood PK, Bucholz KK.** Alcohol and tobacco use disorders in a general population : short term and long term associations from the Saint-Louis epidemiological catchment area study. 2003, 71 : 239-253.

[44] <http://www.MILDT.fr> le 25 février 2008

[45] **Biecheler MB, Peytavin JF, Gourlet Y.** Recherche de l'alcoolémie dans les accidents corporels de la route et indicateurs d'alcoolisation. Tendances, 2003, 33 :1-4.

[46] **ONISR** (Observatoire National Interministériel de la Sécurité Routière). La sécurité routière en France, bilan de l'année 2005, Paris, La documentation française.

[47] **Moskowitz H, Robinson C.** Effects of low dose alcohol on driving related skills. A review of the evidence. Washington, NHTSA, report n° DOTFT 807 280.us Department of transportation Springfield, 1988.

- [48] **Moskowitz H, Burns M, Fiorentino D et al.** Drivers characteristics and impairment at various BACs US Departement of Transportation, NHTSA,2000.
- [49] **Direction des libertés publiques et des affaires juridiques DLPAT/** Ministère de l'intérieur et de l'aménagement du territoire. Bilan du comportement des usagers de la route, année 2005 Paris, 2006.
- [50] **Facy F, Rabaud M, Bergeret A.** Etude sur le lien entre santé au travail et secteur spécialisé en alcoologie. Arch Mal Prof Env, 2005, 66 : 226-235.
- [51] **Expertise collective INSERM.** Alcool : effets sur la santé. Paris, INSERM, 2001.
- [52] **Hill C.** Alcool et risque de cancer. Actualité et dossier en santé publique, 2000, 30 : 14-17.
- [53] **Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépi-DC/INSERM).** Registre national des causes de décès.
- [54] **FNORS.** Base de données Score Santé, site commun d'observation en santé.
- [55] **Remontet L et al.** Estimations nationales : tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. BEH, 2003, 40-41 : 190-193.
- [56] **Expertise Collective INSERM.** Alcool : effets sur la santé. Paris, INSERM, 2001.
- [57] **Guilbert P, Perrin-Escalon H.** Baromètre Santé Nutrition 2002. Saint-Denis, INPES, 2004.
- [58] **Reynaud M** Cannabis et santé. Paris, Flammarion Médecine-sciences, 2004.
- [59] **Expertise Collective INSERM.** Cannabis, quels effets sur le comportement et la santé ? Paris, INSERM, 2001.
- [60] **Compton DR, Dewey WL, Martin BR.** Cannabis dependence and tolerance production. Adv Alcohol Subst Abuse, 1990, 9: 129-147.

- [61] **Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW.** Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 1999, 141 : 395-404.
- [62] **Vaubourdolle M.** Le moniteur de l'internat, Tome 1, 2<sup>ème</sup> édition, 1999, p288.
- [63] **Bello PY et al.** Les usagers fréquents de cannabis, éléments descriptifs, France, 2004. *BEH*, 2005, 20 : 89-91.
- [64] **Beck F, Legleye S, Peretti-Wattel P.** Penser les drogues : perceptions des produits et des politiques publiques. Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les produits psychotropes EROPP 2002. Paris, OFDT, 2003.
- [65] **Biecheler MB.** Les effets du cannabis sur la conduite automobile : une revue des données scientifiques. *TEC (Transport, Environnement, Circulation)*, 2003, 176 : 7-17.
- [66] **Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL et al.** Cannabis intoxication and fatal road crashes in France : population based case-control study. *BMJ*, 2005, 331 : 1-6.
- [67] **Laumon B, Gaded Beku B, Martin JL, Biecheler MB and the SAM Group.** Cannabis intoxication and fatal road crashes in France : population based case-control study. *BMJ*, 2005, 331 : 1371-1374.
- [68] **Expertise collective INSERM.** Mise à jour 2004 de l'expertise collective : Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ? Paris, INSERM, 2004.
- [69] **Karila L, Vignau J, Alter C, Reynaud M.** Acute and chronic cognitive disorders caused by cannabis use. *Rev Prat (Paris)*, 2005, 55 : 23-26 ; discussion : 27-29.
- [70] **Lynskey M, Hall W.** The effects of adolescent cannabis use on educational attainment : a review. *Addiction*. 2000, 95 : 1621-1630.
- [71] **Hall W.** Cannabis use and public health : assessing the burden. *Addiction*, 2000, 95 : 485-490.
- [72] **Ilan AB, Smith ME, Gevins A.** Effects of marijuana on neurophysiological signals ok working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 2004, 176 : 214-222.

- [73] **Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JL et al.** Neuropsychological performance in long term cannabis users. Arch Gen Psychiatry, 2001.
- [74] **Johns A.** Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry, 2001, 178 : 116-122.
- [75] **Degenhardt L, Hall W, Lynskey M.** Exploring the association between cannabis use and depression. Addiction, 2003, 98 : 1493-1504.
- [76] **Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes Tr, Jones PB, Burke M, Lewis G.** Cannabis use and risk of psychosis or affective mental health outcomes : a systematic review, Lancet, 2007 jul 28 ; 370(9584), pp319-28.
- [77] **Gupta BD, Jani CB, Shah PH** Fatal « Bhang » poisoning. Med Sci Law, 2001, 41 : 349-352.
- [78] **O'leary DS, Block RI, Turner BM.** Marijuana alters the human cerebellar clock. Neuroreport, 2003, 14 : 1145-1151.
- [79] **Sarafian TA, Kouyoumjian S, Khoshaghiden F et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol disrupts mitochondrial function and celle Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol, 2003, 284 : 298-306.
- [80] **Fant RV, Heishman SJ , Bunker EB, Pickworth WB :** Acute and residual effects of marijuana in humans. Pharmacol Biochem Behav, 1998, 60 : 777-784.
- [81] <http://www.OFDT.fr> le 18 décembre 2007
- [82] **Cozian G.** Prise en charge à l'officine des pharmacodépendances médicamenteuses : Création et mise au point d'un outil d'évaluation et d'orientation des patients pharmacodépendants. Université de Nantes, Facultés de pharmacie, 2006.
- [83] **Lagnaoui R, Moore N, Longy-Boursier M, Baumevielle M, Begaud B.** 2001 Benzodiazepine use in patients hospitalized in a department of internal medicine frequency and clinical correlates. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 10 : 531-535.
- [84] **C.Victorri-Vigneau et al.** Evidence of zolpidem abuse and dependence. Br J Clin Pharmacol 2007, 64 :2, pp198-209.

- [85] **Ministère de la santé et de la solidarité.** Plan 2007-2011.Synthèse : « La prise en charge et la prévention des addictions ».
- [86] **Heather C, Ashton DM.** FRCP, 2002.
- [87] **Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moride Y.** Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. J Clin Epidemiol ; 2002, 55: 314-318
- [88] **Lagnaoui R, Moore N, Dartigues J, Fourrier A, Begaud B.** Benzodiazepine use and wine consumption in the French elderly. Br J Clin Pharmacol ; 2001, 52: 455-456.
- [89] **Pierfitte C, Macouillard G, Thicoipe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aissou M, Martinez B, Lagnaoui R, Fourrier A, Begaud B, Dangoumau J, Moore N.** Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. BMJ ;2001, 322: 704-708.
- [90] **OFDT.** Rapport annuel 2004, état du phénomène de la drogue dans l'Union européenne et en Norvège. Luxembourg, Office des publications officielles des communautés européennes, 2004.
- [91] **Costes JM.** Country report : France. In : National Prevalence Estimates of Problem drug Use in the European Union, 1995-2000. Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs Addiction, 2003 : 33-49.
- [92] **Laboratoire Schering-Plough.** Sortir de l'héroïne aujourd'hui. Des racines de l'addiction aux éléments clés de la prise en charge, 2007.
- [93] **Bellamy V.** La prise en charge des consommateurs de drogues illicites ayant recours au système sanitaire et social. Paris, DRESS, 2003.
- [94] **Lopez D, Martineau H, Palle C.** Mortalité liée aux drogues illicites. Etude d'une cohorte rétrospective de personnes interpellées pour usage de stupéfiants. Saint-Denis, OFDT, 2004.
- [95] **Gibier L.** Prise en charge des usagers de drogues (collection conduites), Doin Edition, 1999, p 341.
- [96] **Reynaud M et al,** Traité d'addictologie, 2006, ed, Flammarion, 86 : 556-559.

[97] **Laqueille X et al.** Dossier : l'héroïnomanie. Annales méd Psychol, 2004, 162 : 311-316.

[98] **Vaubourdolle M.** Le moniteur de l'internat, Tome 1, 2<sup>ème</sup> édition, 1999, p280-291.

[99] **OFDT (OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES)** Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Tendances récentes sur le site de l'Ile-de-France. Paris,OFDT, 2005.

[100] **Brunelle E.** Analysis of drug consumption among ambulatory patients in a drug agency of Northern France (Lens). Ann Méd Interne, 2003, 154 (n°1) : S15-S23.

[101] **ANAES** « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Recommandations pour la pratique clinique ». Service des recommandations professionnelles, Juin 2004. Document disponible sur le site internet de l'ANAES, [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) (publications>alcoologieaddictologie).  
*Le 17 mars 2008*

[102] **Conclusions et recommandations de la conférence de consensus des 23 et 24 juin 2004** : « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », sous l'égide de la Fédération Française d'Addictologie, avec la participation de l'ANAES. Versions longue et courte disponibles sur le site internet de l'ANAES, [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) (publications>alcoologie-addictologie). *Le 17 mars 2008*

[103] **Vidal-Treccan G, Nabet N, Varescon L, Boissonnas A.** Usagers de drogues injectables et prescription de substitution : dérives. Congrès de l'Association des épidémiologistes de langue française (ADELF), 2000.

[104] **C.Victorri-Vigneau, Jolliet P.** Score de gravité de la pharmacodépendance : proposition d'une grille d'évaluation des notifications des CEIP. Thérapie 2006 Novembre-Décembre ; 61 (6) : 517-522.

[105] **Article R5219-1 du Code de la Santé Publique** (décret n°99-249 du 31 mars 1999).

[106] **Guilbert P, Baudier F, Gautier A.** Baromètre Santé Nutrition 2000. Vol. 1 : Méthode, vol. 2 : Résultats. Vanves, CFES, 2001.

[107] **Observatoire français des drogues et toxicomanies.** 2002 Drogues et dépendances : indicateurs et tendances : OFDT Paris.

# **INDEX des tableaux**

**Tableau I** : Comparaison du rapport G entre l'alcool et les autres substances.

**Tableau II** : Moyennes et étendues des scores de gravité obtenus pour les benzodiazépines selon le mode de recueil.

**Tableau III** : Moyennes et étendues des scores de gravité calculées pour chaque pharmacodépendance.

**Tableau IV** : Pourcentage de patients ayant répondu positivement aux items de la grille d'évaluation.

**Tableau V** : Répartition des patients en pourcentage selon la substance et le mode de consommation.

# **INDEX des figures**

Figure 1 : Le système de récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales.

Figure 2 : Schéma synthétique de fonctionnement du cerveau addict.

Figure 3 : Circuits principaux impliqués dans la prise de drogue et l'addiction.

Figure 4 : Moyennes des scores de gravité obtenus pour les différentes substances choisies.

Figure 5 : Répartition en pourcentage des patients par classe d'âge.

Figure 6 : Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques déclarés par les patients alcoolo dépendants.

Figure 7 : Répartition de la population étudiée selon la quantité d'alcool consommée par jour.

Figure 8 : Répartition en pourcentage de la population étudiée selon leur réponse à l'item n°4.

Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération vis-à-vis de l'alcool.

Figure 10 : Pourcentage de patients présentant des problèmes professionnels et relationnels liés à l'alcool.

Figure 11 : Fréquence des problèmes professionnels et relationnels liés à la consommation d'alcool.

Figure 12 : Pourcentage de patients présentant des problèmes de santé liés à la consommation d'alcool.

Figure 13 : Fréquence des problèmes de santé dans la population étudiée.

Figure 14 : Répartition en pourcentage des patients par classe d'âge.

Figure 15 : Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques déclarés par les patients dépendants au cannabis.

Figure 16 : Nombre de patients déclarant souffrir d'un symptôme de sevrage.

Figure 17 : Répartition de la population étudiée en pourcentage selon la quantité de cannabis consommée par jour.

Figure 18 : Répartition des patients en pourcentage selon leur réponse à l'item n°4.

Figure 19 : Répartition de la population étudiée selon le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération vis-à-vis du cannabis.

Figure 20 : Pourcentage de patients présentant des problèmes professionnels et /ou relationnels liés à l'abus de cannabis.

Figure 21 : Fréquence des problèmes professionnels et relationnels liés à la consommation de cannabis.

Figure 22 : Pourcentage de patients présentant des problèmes de santé lié à la consommation de cannabis.

Figure 23 : Fréquence des problèmes de santé dans la population étudiée.

Figure 24 : Types d'antécédents psychiatriques et addictologiques déclarés par les patients dépendants aux benzodiazépines.

Figure 25 : Nombre de patients déclarant souffrir d'un symptôme de sevrage.

Figure 26 : Répartition des patients selon leur réponse à l'item n°4

Figure 27 : Répartition de la population étudiée selon le temps passé pour la consommation, l'obtention ou la récupération vis-à-vis de l'alcool.

Figure 28 : Nombre de patients présentant des problèmes de santé liés à la consommation de benzodiazépines.

Figure 29 : Fréquence des problèmes de santé dans la population étudiée.

Figure 30 : Représentation graphique des réponses positives aux items selon la substance.

Figure 31 : Représentation graphique des différentes modalités de réponse à l'item n°5.

# **Liste des Annexes**

Annexe 1 : Décret n° 99-249 relatif aux CEIP

Annexe 2 : La grille d'évaluation de gravité de pharmacodépendance.

Annexe 3 : Fiche de notification d'une pharmacodépendance au CEIP.

## **Annexe 1 :**

Décret n°99-249 relatif aux CEIP

# **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 (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)**

NOR : MESP9921061D

(*Journal officiel* du 1er avril 1999)

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre de l'emploi et de la solidarité,

Vu la convention unique sur les stupéfiants adoptée par les Nations unies le 31 mars 1961 telle que modifiée par le protocole adopté par les Nations unies le 25 mars 1972 portant amendement de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 ;

Vu la convention sur les substances psychotropes adoptée par les Nations unies le 21 février 1971 ;

Vu la convention des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes adoptée le 19 décembre 1988 ;

Vu le code pénal ;

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code des douanes ;

Vu le décret n° 92-590 du 29 juin 1992 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins en date du 4 décembre 1998 ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens en date du 15 décembre 1998 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1er. - Au IV de l'article R. 5047-5 du code de la santé publique, les mots : « en cas d'usage abusif ou détourné du médicament faisant l'objet de la publicité » sont remplacés par les mots : « en cas de mésusage, tel qu'il est défini à l'article R. 5144-4, ou de pharmacodépendance ou d'abus, tels qu'ils sont définis à l'article R. 5219-1, du médicament faisant l'objet de la publicité ».

Art. 2. - Le paragraphe 5 de la section I du chapitre Ier du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), intitulé « Médicaments spécialisés de l'officine » et comprenant les articles R. 5097 et R. 5098, est abrogé.

Art. 3. - Le chapitre II bis du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est modifié comme suit :

I. - A la dernière phrase de l'article R. 5144-4, les mots : « de l'usage abusif » sont remplacés par les mots : « de la pharmacodépendance et de l'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5219-1 ».

II. - La dernière phrase du premier alinéa de l'article R. 5144-15 est remplacée par les dispositions suivantes :

« - porter à la connaissance des centres d'évaluation et d'information sur la

pharmacodépendance les cas de pharmacodépendance ou d'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5219-1. »

Art. 4. - La section II du chapitre Ier du titre III du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est modifiée comme suit :

I. - A l'article R. 5150, les mots : « des produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle » sont remplacés par les mots : « des produits cosmétiques ».

II. - Au deuxième alinéa de l'article R. 5151, les mots : « après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5182 » sont remplacés par les mots : « après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5219-7 ».

III. - L'article R. 5171 est modifié comme suit :

1° Le premier alinéa est modifié ainsi qu'il suit :

a) Après les mots : « par arrêté du ministre chargé de la santé », sont insérés les mots : « pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5219-7 » ;

b) Il est ajoutée une phrase ainsi rédigée :

« Lorsque ces substances ou préparations sont utilisées en médecine vétérinaire, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. »

2° Le deuxième alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« L'autorisation est délivrée par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »

3° Après le 5° du troisième alinéa, il est inséré un 6° ainsi rédigé :

« 6° La convention mentionnée à l'article 7 du décret du 29 juin 1992 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes. »

IV. - L'article R. 5173 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5173. - En dehors des cas de transit ou d'emprunt du territoire douanier, il est interdit d'importer ou d'exporter des stupéfiants sans autorisation spéciale délivrée pour chaque opération par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

« L'autorisation mentionne la dénomination et la quantité du produit faisant l'objet de l'opération, la nature et la quantité de substance stupéfiante qu'il renferme, le nom et l'adresse de l'expéditeur et du destinataire, le mode de transport, le bureau de douane et, s'il y a lieu, soit le représentant, soit le déclarant en douane.

« En cas de transit ou d'emprunt du territoire douanier, la marchandise est accompagnée de l'autorisation d'exportation délivrée par l'autorité administrative compétente de l'Etat exportateur.

« Les documents attestant des autorisations délivrées en application du présent article sont conservés par les titulaires de ces autorisations pendant trois ans à compter de la date de leur délivrance pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle. »

V. - Au premier alinéa de l'article R. 5174, après les mots : « à leur importation », sont insérés les mots : « ou à leur exportation ».

VI. - Au dernier alinéa de l'article R. 5175, les mots : « et à l'inspection régionale de la pharmacie » sont remplacés par les mots : « , à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ».

VII. - Le deuxième alinéa de l'article R. 5178 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Cet état, qui couvre l'année civile écoulée, est adressé au plus tard le 15 février à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »

VIII. - Au premier alinéa de l'article R. 5179, les mots : « pris après avis » sont remplacés par

les mots : « pris sur proposition ».

IX. - Au 2° du premier alinéa de l'article R. 5181, après les mots : « Des tétrahydrocannabinols », sont insérés les mots : « , à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol de synthèse, ».

X. - L'article R. 5182 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Au premier alinéa, les mots : « en raison d'usages abusifs » sont remplacés par les mots : « en cas de pharmacodépendance ou d'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5219-1 » ;

2° Le dernier alinéa est abrogé.

XI. - Le premier alinéa de l'article R. 5183 est modifié comme suit :

1° Après les mots : « Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, sont insérés les mots : « après avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes mentionnée à l'article R. 5219-7 » ;

2° Il est ajoutée une phrase ainsi rédigée :

« Lorsque ces substances ou préparations sont utilisées en médecine vétérinaire, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. »

XII. - A l'article R. 5184, il est inséré un second alinéa ainsi rédigé :

« Les services de biologie médicale des établissements publics de santé sont dispensés, pour le seul usage professionnel, de l'autorisation prévue à l'article R. 5183. »

XIII. - L'article R. 5186 est modifié comme suit :

1° Au premier alinéa, les mots : « ou par tout système approprié d'enregistrement approuvé par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé » sont remplacés par les mots : « ou d'enregistrer par tout système approprié répondant aux caractéristiques prévues au premier alinéa de l'article R. 5198 » ;

2° Au troisième alinéa, les mots : « des autorités compétentes » sont remplacés par les mots : « des autorités de contrôle » ;

3° Le dernier alinéa est abrogé.

XIV. - Après l'article R. 5186, il est inséré un article R. 5186-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 5186-1. - En dehors des cas de transit ou d'emprunt du territoire douanier, il est interdit d'importer ou d'exporter des psychotropes sans autorisation spéciale délivrée pour chaque opération par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

« L'autorisation mentionne la dénomination et la quantité du produit faisant l'objet de l'opération, la nature et la quantité de substance psychotrope qu'il renferme, le nom et l'adresse de l'expéditeur et du destinataire, le mode de transport, le bureau de douane et, s'il y a lieu, soit le représentant, soit le déclarant en douane.

« En cas de transit ou d'emprunt du territoire douanier, la marchandise est accompagnée de l'autorisation d'exportation délivrée par l'autorité administrative compétente de l'Etat exportateur.

« Les documents attestant les autorisations délivrées en application du présent article sont conservés par les titulaires de ces autorisations pendant trois ans à compter de la date de leur délivrance pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle. »

XV. - L'article R. 5189 est abrogé.

Art. 5. - La section III du chapitre Ier du titre III du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est modifiée comme suit :

I. - Après le premier alinéa de l'article R. 5190, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque les substances, préparations, médicaments ou produits mentionnés à l'alinéa précédent sont utilisés en médecine vétérinaire, le directeur général de l'Agence française de

sécurité sanitaire des produits de santé sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. »

II. - L'article R. 5192 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Le 1° est remplacé par les dispositions suivantes :

« 1° Les médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5190 qui sont destinés à la médecine humaine et renferment des substances classées à des doses ou concentrations très faibles ou sont utilisés pendant une durée de traitement très brève ; les formes ou voies d'administration de ces médicaments ou produits, leur composition, les doses ou concentrations maximales de substances qu'ils renferment, ainsi que, le cas échéant, la durée maximale du traitement, sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, après avis de l'Académie nationale de pharmacie et de la commission prévue à l'article R. 5140 ainsi que de la commission mentionnée à l'article R. 5219-7 lorsqu'il s'agit de médicaments ou de produits stupéfiants ou psychotropes ou susceptibles d'être utilisés pour leur effet psychoactif ; »

2° Au 2°, les mots : « par arrêtés du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de l'agriculture pris après avis de la commission constituée à cet effet » sont remplacés par les mots : « par arrêtés des ministres chargés de la santé et de l'agriculture, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ».

III. - L'article R. 5194 est modifié comme suit :

1° La première phrase du premier alinéa est remplacée par les dispositions suivantes :

« Toute prescription de médicaments ou produits mentionnés à la présente section doit être rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance répondant à des spécifications techniques fixées par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette ordonnance doit indiquer lisiblement : » ;

2° Au 1° du premier alinéa, après les mots : « ou le titre du prescripteur, », sont insérés les mots : « son identifiant lorsqu'il existe, » ;

3° Au 2° du premier alinéa, après les mots : « mode d'emploi », sont insérés les mots : « , et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée » ;

4° Le 3° du premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« 3° Soit la durée de traitement, soit le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription ; » ;

5° Au 1° du deuxième alinéa, après les mots : « l'âge du malade », sont insérés les mots : « et, si nécessaire, sa taille et son poids, » ;

6° La première phrase du troisième alinéa est remplacée par les dispositions suivantes :

« Toute commande à usage professionnel de médicaments ou produits mentionnés à la présente section doit être rédigée sur l'ordonnance mentionnée au premier alinéa et indiquer lisiblement : » ;

7° Après le troisième alinéa, sont insérés deux alinéas ainsi rédigés :

« Le prescripteur doit apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature par tout moyen approprié. Cette règle s'applique également aux commandes à usage professionnel.

« En cas de perte ou de vol de leurs ordonnances, les prescripteurs doivent en faire la déclaration sans délai aux autorités de police. »

IV. - L'article R. 5198 est modifié ainsi qu'il suit :

1° Le premier alinéa est modifié comme suit :

a) A la première phrase, les mots : « par tout système approuvé par le ministre chargé de la

santé » sont remplacés par les mots : « par tout système approprié » ;

b) La deuxième phrase est remplacée par les dispositions suivantes :

« Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande de toute autorité de contrôle des mentions prévues au présent article et, le cas échéant, à l'article R. 5214, chaque page éditée devant comporter le nom et l'adresse de l'officine ; en outre, ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement. L'exécution des ordonnances ou des commandes comportant des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants fait l'objet d'une transcription sur un registre spécifique ou d'un enregistrement permettant une édition spécifique. »

2° Il est inséré, après le deuxième alinéa, un alinéa ainsi rédigé :

« Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de dix ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite. »

3° Le dernier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« Il ne peut être délivré en une seule fois une quantité de médicaments ou produits correspondant à une durée de traitement supérieure à quatre semaines ou à un mois de trente jours selon le conditionnement. Toutefois, les médicaments contraceptifs peuvent être délivrés pour une durée de douze semaines. »

V. - L'article R. 5203 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5203. - Les modalités d'application de la présente section aux établissements mentionnés aux articles L. 595-1 et L. 595-10 sont fixées, le cas échéant, par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

« Les médicaments pour soins urgents mentionnés à l'article L. 595-5 sont détenus dans une armoire fermée à clef dont le contenu maximal est fixé par le directeur départemental des affaires sanitaires et sociales après avis du conseil départemental de l'ordre des médecins. »

VI. - Au 3° de l'article R. 5204, les mots : « de mauvais usage ou d'usage abusif ou détourné » sont remplacés par les mots : « de mésusage tel qu'il est défini à l'article R. 5144-4, ou de pharmacodépendance ou d'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5219-1 ».

VII. - Au premier alinéa de l'article R. 5208, les mots : « par arrêté du ministre de la santé après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, » sont remplacés par les mots : « par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé après avis » et les mots : « la commission des stupéfiants et des psychotropes prévue à l'article R. 5182 » sont remplacés par les mots : « la commission mentionnée à l'article R. 5219-7 ».

VIII. - L'article R. 5210 est modifié comme suit :

1° Au deuxième alinéa, les mots : « carnet à souches » sont remplacés par les mots : « carnet de commande à souches » et les mots : « d'un modèle déterminé par le ministre chargé de la santé » sont remplacés par les mots : « d'un modèle déterminé par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé » ;

2° Au 1° du quatrième alinéa, les mots : « le cas échéant » sont insérés après les mots : « En indiquant ».

IX. - L'article R. 5211 est modifié comme suit :

1° Après le 4° du deuxième alinéa, il est inséré un 5° ainsi rédigé :

« 5° Un numéro de référence pour chaque récipient ou emballage ; » ;

2° Le dernier alinéa est abrogé.

X. - L'article R. 5212 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5212. - Il est interdit de prescrire et de délivrer des substances classées comme stupéfiants lorsqu'elles ne sont pas contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation.

« Outre les mentions prévues à l'article R. 5194, l'auteur d'une ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants doit indiquer en toutes lettres : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations. »

XI. - L'article R. 5213 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5213. - Il est interdit de prescrire des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants pour un traitement d'une durée supérieure à vingt-huit jours. Pour certains médicaments désignés par arrêtés du ministre chargé de la santé, pris après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, cette durée peut être réduite à quatorze jours ou à sept jours.

« Le ministre chargé de la santé peut, par arrêté, pris après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, prévoir que la délivrance d'un médicament classé comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants doit être fractionnée. L'arrêté mentionne la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, le prescripteur peut, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention "délivrance en une seule fois.

« L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les vingt-quatre heures suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente ; si elle est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.

« Une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance. »

XII. - Le premier alinéa de l'article R. 5214 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, revêtue des mentions prévues à l'article R. 5199, est conservée pendant trois ans par le pharmacien. Classées alphabétiquement par nom de prescripteur et chronologiquement, ces copies sont présentées à toute réquisition des autorités de contrôle. »

XIII. - L'article R. 5215 est modifié comme suit :

1° Au deuxième alinéa, après les mots : « par arrêté du ministre chargé de la santé », sont insérés les mots : « , pris après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé » ;

2° Le troisième alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« La constitution et la reconstitution de cette provision sont effectuées par commandes à usage professionnel dans les conditions prévues au troisième alinéa de l'article R. 5194 et à l'article R. 5212. »

3° Le dernier alinéa est abrogé.

XIV. - L'article R. 5217 est modifié comme suit :

1° Le deuxième alinéa est abrogé ;

2° Au troisième alinéa, les mots : « L'inscription des sorties se fait mensuellement par relevé global. Elle comporte » sont remplacés par les mots : « L'inscription des entrées et des sorties

se fait mensuellement par relevé global comportant la date à laquelle il est établi. L'inscription des entrées comporte la désignation et la quantité de stupéfiants reçus. L'inscription des sorties comporte » ;

3° A la deuxième phrase du sixième alinéa, les mots : « pharmacien inspecteur de la santé » sont remplacés par les mots : « pharmacien inspecteur de santé publique » ;

4° Au dernier alinéa, les mots : « des autorités compétentes » sont remplacés par les mots : « des autorités de contrôle ».

XV. - L'article R. 5218-1 est modifié ainsi qu'il suit :

1° A la deuxième phrase du premier alinéa, les mots : « en raison d'usages abusifs ou détournés » sont remplacés par les mots : « en cas de mésusage tel que défini à l'article R. 5144-4 ou en cas de pharmacodépendance ou d'abus tels qu'ils sont définis à l'article R. 5219-1 » ;

2° Au deuxième alinéa, les mots : « après avis » sont remplacés par les mots : « sur proposition ».

XVI. - L'article R. 5218-2 est abrogé.

XVII. - A l'article R. 5219, après les mots : « R. 5186, », sont insérés les mots : « R. 5186-1, ».

XVIII. - L'article R. 5219-1 est abrogé.

Art. 6. - Il est inséré, après la section III du chapitre Ier du titre III du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), une section IV ainsi rédigée :

« Section IV

« Organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance  
et Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

« Sous-section 1

« Dispositions générales

« Art. R. 5219-1. - On entend par :

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

« - abus : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ;

« - pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

« Art. R. 5219-2. - Pour l'application de la présente section, sont concernées les substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

« Sous-section 2

« Organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance

« Art. R. 5219-3. - Il est institué un système national d'évaluation de la pharmacodépendance.

« Ce système comprend :

« - l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

« - la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes mentionnée à l'article R. 5219-7 et son comité technique mentionné à l'article R. 5219-9 ;

« - les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ;

« - les professionnels de santé et les entreprises ou organismes mentionnés respectivement aux articles R. 5219-13 et R. 5219-14.

« Art. R. 5219-4. - L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé assure la mise en oeuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures organisées par la présente section.

« Art. R. 5219-5. - Les personnes fabriquant ou commercialisant des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5219-2 doivent, à sa demande, fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toutes informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus concernant leurs produits, ainsi que celles concernant leur vente.

« Art. R. 5219-6. - Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé transmet toute information utile à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, ainsi qu'à l'Organe international de contrôle des stupéfiants de l'Organisation des nations unies et à l'Organisation mondiale de la santé en application des conventions internationales sur les stupéfiants et les psychotropes.

« Sous-section 3

« Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

« Art. R. 5219-7. - Il est institué une Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, siégeant auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; elle a pour mission :

« 1° D'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5219-2 et leurs conséquences pour la santé publique ;

« 2° De proposer au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les enquêtes et travaux qu'elle estime utile à l'accomplissement de ses missions ;

« 3° De donner au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus, ainsi que sur toute question que lui soumet le ministre ou le directeur général concernant l'application des dispositions du présent chapitre.

« Art. R. 5219-8. - La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes comprend :

« 1. Quinze membres de droit :

« a) Le directeur général de la santé ou son représentant ;

« b) Le directeur des hôpitaux ou son représentant ;

« c) Le directeur de l'action sociale ou son représentant ;

« d) Le directeur général des douanes et droits indirects ou son représentant ;

« e) Le directeur général de l'industrie, des technologies de l'information et des postes ou son représentant ;

« f) Le directeur des sports ou son représentant ;

« g) Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant ;

« h) Le chef de l'Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants ou son représentant ;

« i) Le président de la mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie ou son représentant ;

« j) Le directeur de l'Observatoire français des drogues et toxicomanies ou son représentant ;

« k) Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, ayant comme suppléant le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire ou son représentant ;

« l) Le président du Conseil national de l'ordre des médecins ou son représentant ;

« m) Le président du Conseil national de l'ordre des pharmaciens ou son représentant.

« n) Le président de la Commission nationale de pharmacovigilance ou le vice-président.

« o) Le président de la Commission nationale de toxicovigilance ou son représentant.

« 2. Dix-huit membres nommés par le ministre chargé de la santé :

« a) Un médecin choisi sur une liste de deux noms proposés par l'Académie nationale de médecine ;

« b) Un pharmacien choisi sur une liste de deux noms proposés par l'Académie nationale de pharmacie ;

« c) Un représentant des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques.

« d) Quinze personnalités choisies en raison de leur compétence.

« Dix-huit suppléants sont désignés dans les mêmes conditions que les membres titulaires.

« 3. Deux membres à titre consultatif nommés par le ministre chargé de la santé et choisis parmi les producteurs de matières premières stupéfiantes ou psychotropes.

« Le président et le vice-président de la commission sont désignés par le ministre chargé de la santé parmi les membres mentionnés au d du 2 ci-dessus.

« Les membres mentionnés aux 2 et 3 ci-dessus sont nommés pour une période de trois ans renouvelable par arrêté du ministre chargé de la santé.

« En cas de vacance survenant au cours d'un mandat, le mandat du suppléant appelé à remplacer un membre titulaire ou celui d'un membre nouveau appelé à remplacer un suppléant prend fin à la même date que le mandat du membre remplacé.

« La commission peut faire appel à des experts qui siègent avec voix consultative, et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut lui demander d'entendre des experts.

« L'instruction des dossiers peut être confiée à des rapporteurs extérieurs à la commission désignés par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ces rapporteurs participent, avec voix consultative, aux délibérations de la commission concernant les dossiers, objet de leur rapport.

« Art. R. 5219-9. - Un comité technique est chargé :

« - de préparer, sauf urgence, les travaux de la commission ;

« - de coordonner la collecte des informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5219-2 ;

« - d'évaluer les informations collectées par les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ;

« - de coordonner et d'évaluer les enquêtes et travaux demandés à ces centres.

« Le comité technique comprend le directeur général de la santé ou son représentant, le

directeur des hôpitaux ou son représentant, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant, le président de la mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie ou son représentant, le président et le vice-président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, un représentant de chacun des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et de leurs correspondants mentionnés à l'article R. 5219-11.

« Il est présidé par le président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes ou, en son absence, par le vice-président.

« Le secrétariat de la commission et celui du comité technique sont assurés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

« Art. R. 5219-10. - Les délibérations de la commission sont confidentielles ; les membres de la commission et les personnes qui lui apportent leur concours sont astreints au secret professionnel dans les conditions prévues à l'article 226-13 du code pénal.

« Sous-section 4

« Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

« Art. R. 5219-11. - Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sont chargés :

« 1° De recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5219-2 ;

« 2° De recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou de tout autre professionnel concerné, des centres spécialisés de soins aux toxicomanes et des établissements de santé, notamment auprès des centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance et des services d'urgence ;

« 3° De contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation ;

« 4° De contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;

« 5° De conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

« 6° De remplir auprès des établissements de santé et notamment de leurs instances consultatives spécialisées, une mission d'expertise et de conseil.

« Des correspondants exerçant dans les établissements de santé collaborent à l'accomplissement des missions des centres.

« Art. R. 5219-12. - Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance doivent être situés dans un établissement public de santé au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique ou d'un centre antipoison.

« Le responsable du centre doit être un médecin formé à la pharmacologie ou à la toxicologie clinique. Cette fonction peut, le cas échéant, être exercée par le responsable du centre régional de pharmacovigilance ou du centre antipoison situé au sein du même établissement de santé.

« La création et l'organisation des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, les conditions dans lesquelles ils exercent leurs missions ainsi que les modalités de leur représentation au comité technique font l'objet de conventions conclues entre le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les établissements de santé dans lesquels les centres sont situés. Ces conventions précisent les

noms et qualités du responsable du centre et de ses correspondants ainsi que le territoire d'intervention du centre. Elles sont communiquées pour information au ministre chargé de la santé.

« Art. R. 5219-13. - Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-2, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

« De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

« Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

« Art. R. 5219-14. - Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit déclarer immédiatement tout cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de ce médicament et dont il a connaissance au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

« Art. R. 5219-15. - Les modalités des déclarations prévues aux articles R. 5219-13 et R. 5219-14 sont déterminées par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »

Art. 7. - Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance existant à la date de publication du présent décret pourront continuer à fonctionner jusqu'à la conclusion d'une convention établie conformément aux dispositions de l'article R. 5219-12 du code de la santé publique et pendant un délai maximum d'un an à compter de la publication du présent décret.

Art. 8. - I. - A compter du 1er juillet 1999, les carnets à souches pour prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne sont plus utilisables.

Jusqu'au 30 juin 1999, les médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants peuvent être prescrits soit sur des ordonnances répondant aux spécifications fixées par l'arrêté prévu au premier alinéa de l'article R. 5194 du code de la santé publique, soit sur des ordonnances extraites de carnets à souches ; dans ce dernier cas, les dispositions des articles R. 5194, R. 5212 et R. 5214 du code de la santé publique, dans leur rédaction antérieure à celle prévue par le présent décret sont applicables à la prescription et à la délivrance de ces médicaments.

II. - Jusqu'au 30 septembre 2000, les ordonnances autres que celles répondant aux spécifications techniques fixées par l'arrêté prévu au premier alinéa de l'article R. 5194 du code de la santé publique peuvent être utilisées pour la prescription de médicaments ou produits soumis la réglementation des substances vénéneuses autres que ceux mentionnés au I ci-dessus.

III. - Les dispositions du paragraphe XI de l'article 5 du présent décret, modifiant l'article R. 5213 du code de la santé publique, entreront en vigueur le 1er octobre 1999.

Art. 9. - La ministre de l'emploi et de la solidarité, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de l'intérieur, le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de l'agriculture et de la pêche, le secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale, le secrétaire

d'Etat au budget et le secrétaire d'Etat à l'industrie sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret qui sera publié au Journal officiel de la République française.  
Fait à Paris, le 31 mars 1999.

Lionel Jospin

Par le Premier ministre :

La ministre de l'emploi et de la solidarité,  
Martine Aubry  
Le garde des sceaux, ministre de la justice,  
Élisabeth Guigou  
Le ministre de l'intérieur,  
Jean-Pierre Chevènement  
Le ministre de l'économie,  
des finances et de l'industrie,  
Dominique Strauss-Kahn  
Le ministre de l'agriculture et de la pêche,  
Jean Glavany  
Le secrétaire d'Etat à la santé  
et à l'action sociale,  
Bernard Kouchner  
Le secrétaire d'Etat au budget,  
Christian Sautter  
Le secrétaire d'Etat à l'industrie,  
Christian Pierret

## **Annexe 2 :**

La grille d'évaluation de gravité de  
pharmacodépendance

## **Annexe 3 :**

Fiche de notification d'une  
pharmacodépendance au CEIP



---

Nom-Prénoms : LUCAS Claire, Geneviève, Marie-Catherine.

Titre de la thèse : **Comparaison des caractéristiques de la dépendance à différentes substances : Apport du score de gravité du CEIP de Nantes.**

---

**Résumé de la thèse :**

En France, l'évaluation de la pharmacodépendance est une des missions de l'AFSSAPS. Celle-ci pour la mener à bien, s'est munie d'un réseau de 11 CEIPs dont une des missions principales est le recueil et l'évaluation des cas de dépendance. La déclaration de ces cas constitue une obligation pour tous les professionnels de santé.

Le CEIP de Nantes a conçu et réalisé un outil sous forme de questionnaire permettant d'attribuer un score de gravité aux cas de pharmacodépendance notifiés par les professionnels de santé. Cet outil est en cours de validation nationale.

A partir d'une analyse des cas cliniques notifiés au CEIP de Nantes sur une période de 8 mois, l'étude présentée montre la variation du score de gravité en fonction de la substance étudiée et en fonction du mode de recueil, ambulatoire ou hospitalier. Ce travail constitue une première étape dans la validation du score de gravité de la dépendance ; il met en évidence des caractéristiques cliniques de la dépendance différentes selon les substances.

---

**MOTS CLÉS :** PHARMACODEPENDANCE, SCORE DE GRAVITE,  
PHARMACOEPIDEMOLOGIE, CEIP.

Adresse de l'auteur : Claire LUCAS, 12 rue de la commune de 1871  
44400 Rezé.