

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marylène GUERLAIS

Présentée et soutenue publiquement le 8 février 2005

LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

DANS LA PRISE EN CHARGE

DES SUJETS PHARMACODEPENDANTS

Président : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Nantes
Membres du Jury : Madame Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie, Nantes
Madame Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Pharmacien, Nantes
Monsieur Christophe LEPAGE, Pharmacien, Carquefou
Madame Pascale BRACHET, Pharmacien, St Nazaire

Merci,

A Monsieur A. Pineau, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Madame P. Jolliet, pour son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils pour la réalisation de ce travail. Merci pour votre gentillesse et votre confiance.

A Madame C. Victorri-Vigneau, pour toute l'aide et les conseils qu'elle m'a apporté tout au long de ce travail mais surtout pour sa grande disponibilité, son soutien, sa générosité inestimable.

A Monsieur et Madame Lepage, pour m'avoir chaleureusement accueilli pour mon stage de 6^{ème} année en officine et à Monsieur Lepage pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre disponibilité.

A Madame P. Brachet, pour m'avoir accueillie au centre spécialisé de soins aux toxicomanes, La Rose des Vents à Saint-Nazaire, pour avoir participé à l'élaboration de ce travail et avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci pour votre grande disponibilité.

A Monsieur C. Le Reste, Président du Conseil Régional des Pays de la Loire de l'Ordre des Pharmaciens, pour sa participation, sa disponibilité et son amabilité.

A toute l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes, le Docteur Gwenaëlle Veyrac, le Docteur Anne Chiffolleau et Ghislaine en particulier pour m'avoir aidée dans la présentation de ce travail

Merci également à tous les médecins, Madame le Docteur Castellani, Monsieur le Docteur Georges, Madame le Docteur Bronnec ainsi qu'à tous les pharmaciens pour leur participation et leur contribution à la réalisation de ce travail.

Sommaire

SOMMAIRE.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	10
I. DEFINITIONS ET CONCEPTS.....	10
II. LES CEIPs	11
➤ <i>Rôle des CEIPs dans le système national et international.....</i>	<i>16</i>
PARTIE I : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA DEPENDANCE ET MOLECULES ENTRAINANT UNE PHARMACODEPENDANCE.....	19
I. PHARMACOLOGIE DE LA DEPENDANCE.....	20
1. <i>Circuit de la récompense.....</i>	<i>20</i>
2. <i>Dépendance physique</i>	<i>23</i>
2.1 Tolérance.....	23
➤ <i>Désensibilisation.....</i>	<i>23</i>
➤ <i>Down-regulation.....</i>	<i>24</i>
2.2 Sensibilisation.....	25
➤ <i>Sensibilisation comportementale aux amphétaminiques.....</i>	<i>25</i>
➤ <i>Système antiopioïde.....</i>	<i>25</i>
3. <i>Dépendance psychique.....</i>	<i>25</i>
4. <i>Conclusion</i>	<i>26</i>
II. PRINCIPALES MOLECULES POUVANT ENTRAINER UNE PHARMACODEPENDANCE.	27
1. <i>Introduction.....</i>	<i>27</i>
2. <i>Opiacés</i>	<i>29</i>
➤ Historique.....	30
2.1 La morphine.....	30
➤ Réglementaire.....	31
➤ Pharmacologie.....	31
○ <i>Pharmacocinétique.....</i>	<i>31</i>
○ <i>Pharmacodynamie.....</i>	<i>33</i>
➤ Indications.....	35

➤ Intérêts et limites.....	35
2.2 La codéine	36
➤ Réglementaire.....	37
➤ Pharmacologie.....	37
○ <i>Pharmacocinétique</i>	37
○ <i>Pharmacodynamie</i>	37
➤ Indications.....	38
➤ Intérêts et limites.....	38
2.3 La buprénorphine.....	38
➤ Historique.....	39
➤ Réglementaire.....	40
➤ Pharmacologie.....	40
○ <i>Pharmacocinétique</i>	40
○ <i>Pharmacodynamie</i>	41
➤ Indications - Conditions d'utilisation.....	42
➤ Intérêts et limites.....	43
2.4 La méthadone.....	44
➤ Historique.....	46
➤ Réglementaire : conditions de délivrance et de prescription.....	46
➤ Pharmacologie.....	47
○ <i>Pharmacocinétique</i>	47
○ <i>Pharmacodynamie</i>	47
➤ Indications - Conditions d'utilisation.....	48
➤ Intérêts et limites.....	49
3. <i>Benzodiazépines</i>	49
➤ Historique.....	51
➤ Réglementaire.....	51
➤ Pharmacologie.....	52
○ <i>Pharmacocinétique</i>	52
○ <i>Pharmacodynamie</i>	54
➤ Indications - Mode d'administration.....	55
➤ Intérêts et limites.....	57
○ <i>Le flunitrazépam = Rohypnol®</i>	58
○ <i>Le clorazépate dipotassique 50mg = Tranxène 50mg</i>	58
○ <i>Le clonazépam = Rivotril®</i>	60
4. <i>Apparentés aux BZD : zopiclone et zolpidem</i>	59
➤ Historique.....	62
➤ Réglementaire.....	62
➤ Pharmacologie.....	62
○ <i>Pharmacocinétique</i>	62
▪ <i>zopiclone = Imovane®</i>	62
▪ <i>zolpidem = Stilnox®</i>	62

○ Pharmacodynamie.....	63
➤ Indications - Mode d'administration.....	63
➤ Intérêts et limites.....	64
5. Antidépresseurs	65
➤ Historique.....	68
➤ Réglementation.....	68
➤ Pharmacologie.....	69
➤ Intérêts et limites.....	72
6. Autres médicaments	69
6.1 Médicaments détournés de leur utilisation pour leur effet psychoactif.....	73
6.2 Médicaments détournés et vendus pour de l'ecstasy en raison de leur logo.....	75
6.3 Médicaments utilisés à des fins de dopage.....	77
6.4 Autres médicaments.....	77
PARTIE II : BILAN DE SITUATION	76
I. PROBLEMES RENCONTRES A L'OFFICINE	77
1. Problèmes avec les traitements de substitution.....	82
2. Difficultés vis-à-vis de la prescription médicale.....	86
3. Problème avec les psychotropes en général.....	87
II. QUELQUES ORIGINES A CES PROBLEMES.....	85
1. La méconnaissance des étudiants et des pharmaciens par rapport aux pharmacodépendances.....	89
2. Difficultés liées à l'agencement de l'officine et au manque de disponibilité.....	91
3. Origine réglementaire.....	92
III. REGLEMENTATION	89
1. Réglementation des stupéfiants.....	89
1.1 Réglementation de la prescription.....	93
1.2 Prescription de la méthadone.....	93
1.3 Réglementation de la délivrance.....	94
1.4 Gestion des stupéfiants à l'officine.....	96
2. Réglementation des substances soumises à la réglementation des stupéfiants.....	99
2.1 Conditions de prescription.....	100
2.2 Conditions de dispensation.....	100
2.3 Conditions de gestion.....	101
2.4 Recommandations concernant les réseaux de substitution.....	102
3. Réglementation des psychotropes	99
3.1 Les anxiolytiques.....	103
3.2 Les hypnotiques.....	105

4. *Réglementation : déclaration au CEIP*.....106

PARTIE III : SOLUTIONS ENVISAGEES PAR LES PARTENAIRES DE SANTE. 103

I. LES APPORTS DES MEDECINS SPECIALISTES OU GENERALISTES. 104

II. LES APPORTS DU SERVICE MEDICAL DE LA CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE
.....107

III. LES APPORTS DU CEIP 109

IV. LES APPORTS DU CONSEIL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS 110

V. LES APPORTS DES CENTRES SPECIALISES DE SOINS AUX TOXICOMANES (CSST). 113

VI. LES APPORTS DE LA CONFERENCE DE CONSENSUS DE JUIN 2004 : « STRATEGIES
THERAPEUTIQUES POUR LES PERSONNES DEPENDANTES DES OPIACES : PLACE DES
TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION ». 117

CONCLUSION 122

BIBLIOGRAPHIE..... 127

LISTE DES ANNEXES 133

Liste des abréviations

ACTH= Adrenocorticotrophic hormon = Hormone corticotrope

ADH= Antidiuretic hormon = Hormone antidiurétique

AFSSAPS= Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments et Produits de Santé

AMM= Autorisation de Mise sur le Marché

Art.= Article

ASIC= Autostimulation Intracrânienne

BZ= BZD= Benzodiazépines

CEIP= Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances

CIM= Classification Internationale des Maladies

CMU= Couverture Mutuelle Universelle

CPAM= Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRPV= Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP= Code de la Santé Publique

CSST= Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes

CYP= Cytochrome P

DAWN= Drug Abuse Warning Network

DAT= Dopamine N acétyltransférase

DDASS= Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DDD= Daily Doses Defined = Doses Définies Journalières

DESC= Diplôme d'Etudes Secondaires Complémentaires

DGS= Direction Générale de la Santé

DHOS= Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

DSM= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

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

ED= Enseignements Dirigés

EMA= Agence Européenne du Médicament

FSH= Follicle stimulating hormon = Hormone folliculostimulante

GABA= Gamma-amino-butérique Acide

MAO= Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

INSMT= Institut des Neurosciences, de la Santé Mentale et des Toxicomanies

IRSC (=CIHR)= Institut de Recherche en Santé du Canada

IRS= Inhibiteurs sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

ISRSNA= Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

IV= Intraveineux

J.O.= Journal Officiel

LH= luteinizing Hormon = Hormone lutéinisante

LSD= Lyserg Saure Diethylamide = Acide lysergique diéthylamide

MAO= MonoAmine Oxydase

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

MSO= Médicaments de Substitution aux Opiacés

NotS= Notifications Spontanées

OEDT= Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies

OFDT= Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies

OMS= Organisation Mondiale de la Santé

ONU= Organisation des Nations Unies

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

ORL₁= Opioid Receptor-Like

OSIAP= Ordonnances Falsifiées Indicateurs d'Abus Possibles

OV= Ordonnances Volées

PCO₂= Pression en dioxyde de carbone

PPSI= Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur

RM= Références Médicales

SAWS= Substance Abuse Warning System

SIDA= Syndrome d'immunodéficience acquise

SINTES= Système d'Identification Nationale des Toxiques Et Substances

TREND= Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

UV= Unité de Valeur

VHB= Virus de l'Hépatite B

VHC= Virus de l'Hépatite C

VIH= Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

La France est le premier pays au monde consommateur de psychotropes et la place des sujets pharmacodépendants parmi cette population est prépondérante. Le pharmacien d'officine occupe une position clé face à ce problème car il est souvent le premier professionnel de santé à constater les abus, mésusages ou détournement de médicaments. Or il apparaît clairement que les situations rencontrées au cours de son expérience sont souvent sources de problèmes et difficultés dont les origines sont multiples. Il semble que d'une part le pharmacien n'est pas armé pour répondre aux attentes, implicites ou explicites, de ces patients et que d'autre part les différents professionnels de santé avec lesquels il travaille (médecins, Sécurité Sociale, Centre Spécialisé de Soins pour Toxicomanes...) ont des attentes très diverses par rapport à son rôle. Apporter des éléments de réponses, en tenant compte de ces différents paramètres, devient donc nécessaire pour mieux définir le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants. Par ailleurs, les substances et médicaments détournés évoluent au cours du temps et les motivations des patients incitant à un mésusage ou détournement sont très variées. Un bilan de la situation s'impose. Pour ce faire, nous avons utilisé, entre autres, les différents outils des CEIP et considéré uniquement les substances dont l'utilisation correspondait aux définitions et concepts de la pharmacodépendance. C'est-à-dire que nous avons exclu les médicaments, tels que les bêtamimétiques, qui n'impliquent pas de comportement particulier de l'individu.

I. Définitions et concepts

La « **pharmacodépendance** » est un thème large qui se définit par un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques

ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique »(art.R5219-1 du CSP). Ce terme recoupe à lui seul plusieurs concepts (cf. annexe 1) définis selon 3 nomenclatures principales : le CSP (Code de la Santé Publique), le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) et la CIM (Classification Internationale des Maladies).

De ces définitions et concepts il est important de noter que la mise en évidence chez un sujet d'un phénomène de sevrage et de tolérance n'est pas suffisante pour parler de dépendance. En effet si ces manifestations peuvent être induites par des substances pouvant donner lieu à dépendance (psychotropes, opiacés...), elles ne leurs sont pas spécifiques (ex : bêtabloquants). Ces manifestations ne sont en réalité qu'une tentative d'adaptation de l'organisme face à une exposition répétée à une même substance. Ce qui caractérise la dépendance à une substance est en réalité le comportement de l'individu centré sur la substance et sa consommation, c'est-à-dire un phénomène d'addiction.

II. Les CEIPs

Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sont apparus dans les années 1990, à la suite d'un constat : la France était le premier pays au monde consommateur de psychotropes. Il devenait donc nécessaire de pouvoir évaluer les pharmacodépendances et informer les professionnels de santé. Les substances concernées sont des médicaments, plantes ou autres produits ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Dans le cadre de l'institution d'un système national de l'évaluation de la pharmacodépendance ces centres ont été officialisés par le Décret n°99-249 du 31 mars 1999.

Selon l'article R5132-113 inséré par ce décret, « 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. » Le CEIP de Nantes, à l'aide duquel ce travail a été réalisé, est situé dans le service de pharmacologie clinique du CHU Hôtel-Dieu. Par ailleurs, l'article précise que la création, l'organisation des CEIPs, les conditions dans lesquelles ils exercent leur missions, les modalités de leur représentation au comité technique, les noms et qualités du responsable du centre et de ses correspondants et le territoire d'intervention font l'objet de conventions conclues entre le directeur de l'AFSSAPS et celui des établissements de santé dans lesquels les centres sont situés.

Les fonctions et rôles des centres sont également définis selon le décret n°99-2491, dans l'art.R5132-112 du CSP. Ainsi, ils sont chargés :

« 1° De recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus de des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R.5132-98 ;

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 soin 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 et 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. »

L'ensemble des articles issus de ce décret figure en totalité annexe 2.

Les cas constatés sont recueillis grâce aux déclarations des professionnels de santé. En effet tout pharmacien, médecin, chirurgien dentiste, sage-femme ou toute personne dans le

cadre de son exercice professionnel ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit doit en faire la déclaration immédiate au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté (art. R5132-114). Par contre les CEIP ne disposent pas des données recueillies par les industries pharmaceutiques puisque les cas doivent être déclarés au directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). (art. R.5132-115). Les modalités pour la déclaration seront détaillées dans la partie 2.

L'ensemble de ces notifications spontanées va constituer la base de donnée NotS (Notification Spontanée). Cette base de données permet d'évaluer ces notifications et constitue un système d'alerte efficace (Unité des stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps, 2001). Les CEIPs vont faire appels aux professionnels de santé pour constituer quatre autres bases de données : OSIAP (Ordonnances Falsifiées, Indicateurs d'Abus Possibles), OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) et DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances).

➤ OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une enquête d'observation et de surveillance multicentrique, inspirée par le Drug Abuse Warning Network (DAWN) aux Etats-Unis et le Substance Abuse Warning System (SAWS) en Allemagne (San Marco et al., 1996). Cette enquête, lancée à Marseille en 1990, est coordonnée par les CEIP en relation avec l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'AFSSAPS. Le recueil des données est effectué dans les Centres de Soins Spécialisés pour les Toxicomanes (CSST). Pour obtenir la participation de ces derniers il faut une étude par sondage, calquée sur la pratique clinique, ne la surchargeant pas et ne recueillant que les informations récentes. Pour cela il a donc été nécessaire d'avoir :

- 1- des enquêtes brèves (4 semaines) ;
- 2- questionnaires courts ;
- 3- portant seulement sur les produits consommés dans les jours et semaines précédentes ;
- 4- strictement anonymes, rien ne permettant de remonter à l'identité ;
- 5- recherchant toutes les informations sur les produits consommés (forme, dose, voies d'administration, modalité de consommation...); informations

recherchées par le clinicien à chaque contact avec le patient (San Marco et al., 1996).

La fiche remplie est donc composée de plusieurs fiches : une fiche-patient à laquelle sont associées autant de fiches-produits que de produits consommés (la fiche figure en annexe 3).

Les objectifs de cette enquête sont multiples :

- surveiller l'évolution de la consommation des substances psychoactives et identifier les nouveaux modes de consommation
- évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments.
- fournir des données socio-économiques sur les patients pharmacodépendants et identifier les causes de ces dépendances

L'observation porte à la fois sur les produits illicites, les médicaments détournés de leur usage, mais aussi sur les produits de substitution. Il s'agit d'une enquête nationale qui explore, chez les patients ayant consulté, non seulement les substances responsables de la consultation en CSST mais également l'ensemble des substances liées à l'histoire de leur dépendance. Il est donc important de bien différencier dans les résultats de l'enquête le premier produit ayant entraîné la dépendance de celui qui est à l'origine de la consultation.

➤ Un des autres outils fondamentaux pour le fonctionnement des CEIP concerne les enquêtes portant sur les Ordonnances Suspectes Indicatrices d' Abus Possible (OSIAP). Leur collecte et analyse ont débuté de façon pilote en 1992 et 1993 en ayant pour objectif d'obtenir des informations sur le réel potentiel d'abus et de dépendance des médicaments après leur commercialisation (Lapeyre-Mestre et al., 1997). Les résultats obtenus ont mis en évidence que même si cette étude ne peut décrire la réelle prévalence des mésusages et abus de médicaments, elle constitue un outil épidémiologique permettant d'être alerté rapidement d'un nouveau mésusage ou abus d'une spécialité par la fréquence retrouvée des citations dans les différentes pharmacies (Lapeyre-Mestre et al., 1997). Ces enquêtes nationales sont actuellement coordonnées par les différents CEIP français qui sollicitent la participation d'un réseau sentinelle de pharmaciens d'officine (1637 pharmacies sollicitées en 2003).

Le principal objectif de l'enquête est donc d'évaluer de façon continue le potentiel addictif des médicaments et d'identifier ceux qui sont détournés par des demandes aux pharmaciens d'officine. Les résultats nationaux permettent d'obtenir deux informations-clé :

- le nombre de citation de chaque médicament : ceci permet d'établir le « top ten » des médicaments les plus cités. Cependant il ne tient pas

compte des chiffres de vente, or plus un médicament est vendu plus la quantité détournée sera importante.

- le taux de détournement par médicament calculé par rapport au volume des ventes (soit en million de Doses Définies Journalières (DDD)/jour soit en million de conditionnements/par jour)

Ce recueil de données permet également de faire une comparaison régionale des tendances observées. Par ailleurs grâce à cette enquête, regroupant les données des différents centres régionaux, il est possible de souligner la place de certaines spécialités médicamenteuses qui n'apparaissent pas dans le recueil OSIAP de chaque réseau en raison d'un nombre de citations très faible (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004).

Cette enquête utilise comme base les « ordonnances falsifiées ». Ce terme correspond à une ordonnance qui n'est pas la traduction d'une prescription médicamenteuse selon les critères réglementairement admis. Elle inclue donc (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004):

- les fausses ordonnances (rédigées à partir d'un ordonnancier volé ou lui-même falsifié)
- les ordonnances falsifiées proprement dites (ordonnances validées secondairement modifiées par adjonction d'un médicament, modification de la posologie ou de la durée)
- les prescriptions manifestement anormales pouvant inclure par exemple les prescriptions de complaisance.

Le tableau de recueil figure en annexe 4.

Le déroulement de l'enquête s'effectue chaque année depuis 2001 sur deux périodes limitées d'un mois : mai et novembre. Cette modalité d'enquête permet une meilleure adhésion des officinaux et une homogénéisation du mode de recueil, améliorant le calcul du taux de détournement de chaque médicament signalé. De plus, pour obtenir le résultat il est nécessaire de connaître les chiffres de vente de chaque spécialité. Or il est plus aisé d'obtenir auprès des industriels les données concernant des périodes délimitées dans le temps que les chiffres d'une année.

➤ SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) est une base de données mise en place par l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies) et la MILDT (Mission Interministérielle de la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie) afin de créer un système d'alerte rapide relatif à l'apparition de nouvelles drogues de synthèse. Des échantillons de substances de synthèse, qui proviennent, d'une part des collectes réalisées par des acteurs de prévention ou de soins dans divers milieux festifs et d'autre part des saisies

effectuées par les services répressifs, sont analysés par différents laboratoires spécialisés. Le réseau national de pharmacodépendance participe à ce projet en réalisant une partie de ces analyses et en intervenant dans la gestion de l'alerte sanitaire avec le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.

➤ DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) est un système de recueil national des décès en relation avec l'usage de substances ayant fait l'objet d'abus ou de dépendances en cours de réalisation. La collecte de ces cas rendus anonymes est réalisée à partir des observations signalées aux CEIP. Cette banque de données permet de mieux identifier les causes des décès dus à l'abus de médicaments et de substances, d'évaluer la dangerosité d'un produit (médicament ou drogue illicite), d'identifier les nouvelles drogues et de détecter les médicaments ou les produits de substitution détournés de leur utilisation.

Ces différents outils vont permettre d'identifier des risques pour la santé publique (usage détourné de médicaments, abus de drogues, modes de consommation dangereux) mais également de réaliser des travaux de recherche, des missions d'expertise et de conseil auprès du directeur général de l'AFSSAPS et surtout ils vont constituer un système d'alerte et de prévention (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réglementation des conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant une substance psychoactive).

➤ Rôle des CEIPs dans le système national et international.

Il existe actuellement 10 CEIPs implantés dans les principales villes de France au sein de Centres Hospitalo-Universitaires. Leur action est coordonnée par un comité technique des CEIP à l'AFSSAPS. Les CEIPs préparent également les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes qui siège à l'AFSSAPS. Cette commission propose ensuite des avis au directeur de l'AFSSAPS et au Ministre chargé de la santé sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte

contre la pharmacodépendance ou l'abus (Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, 2001).

Les données validées issues de l'exploitation des outils des CEIPs sont également transmises à l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) et permettent ainsi d'établir des rapports, sur un produit ou un médicament, dont le rapport sur les TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) (Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, 2001).

Au niveau européen, les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices sont transmis par l'AFSSAPS à l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Concernant les autres substances psychoactives non médicamenteuses, l'AFSSAPS communique les rapports d'évaluation à l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies) dans le cadre de l'Action commune sur les drogues de synthèse mise en place par la Commission européenne en juin 1997 (Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, 2001).

Au niveau international, les rapports d'évaluation de substance psychoactives sont transmis par l'AFSSAPS au comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui rend ensuite des avis scientifiques à l'Organisation des Nations Unies (ONU) sur le classement éventuel de ces produits. La Commission des Stupéfiants de l'ONU prend alors la décision d'inscrire ces substances sur l'un des tableaux définis par les conventions internationales sur les stupéfiants (1961) et sur les psychotropes (1971) (Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, 2001).

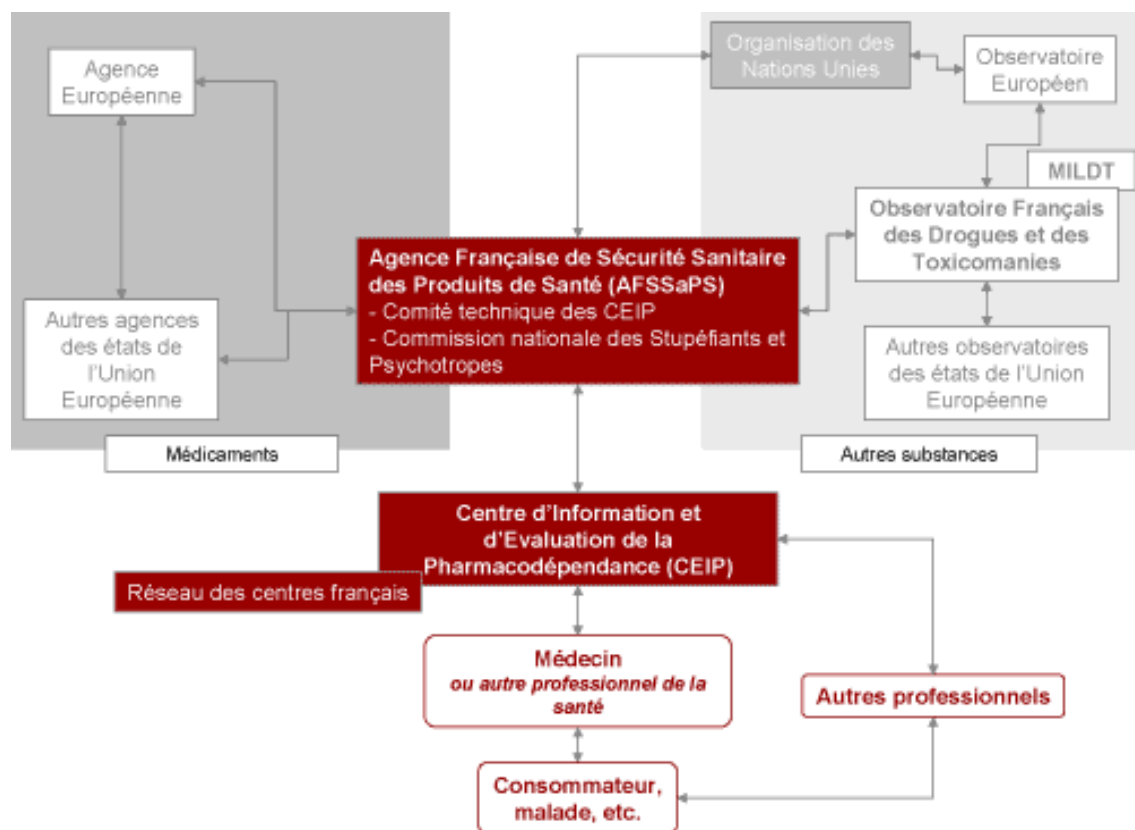


Figure 1 : Organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance au niveau national et international (Afsaps).

Partie I : Mécanismes
physiopathologiques de la
dépendance et molécules
entraînant une
pharmacodépendance

I. Pharmacologie de la dépendance

1. Circuit de la récompense

Dans les mécanismes de dépendance, le système dopaminergique est déterminant. Il stimule un réseau neuronal particulier, le système de récompense, qui relaie toutes les informations de l'organisme et permet au sujet de reconnaître par l'intermédiaire des perceptions extérieures, l'existence de satisfactions potentielles (nourriture, chaleur, plaisir sexuel, etc.) (Tassin, 2001 ; Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002).

La dopamine est synthétisée dans les neurones dopaminergiques à partir de la tyrosine. Elle est stockée dans des vésicules intraneuronales et libérée par un mécanisme calcium dépendant lorsqu'un potentiel d'action parvient à la terminaison axonale. Une fois libérée, elle peut se fixer sur un des récepteurs postsynaptiques, être dégradée dans la fente synaptique, se lier à certains récepteurs présynaptiques qui exercent un rétrocontrôle négatif ou être recaptée dans la terminaison grâce au transporteur de la dopamine, le DAT. Les récepteurs des neurones postsynaptiques sont de 2 types : D1 (D1 et D5) et D2 (D2, D3 et D4) (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002). Ce mécanisme est expliqué figure 2 :

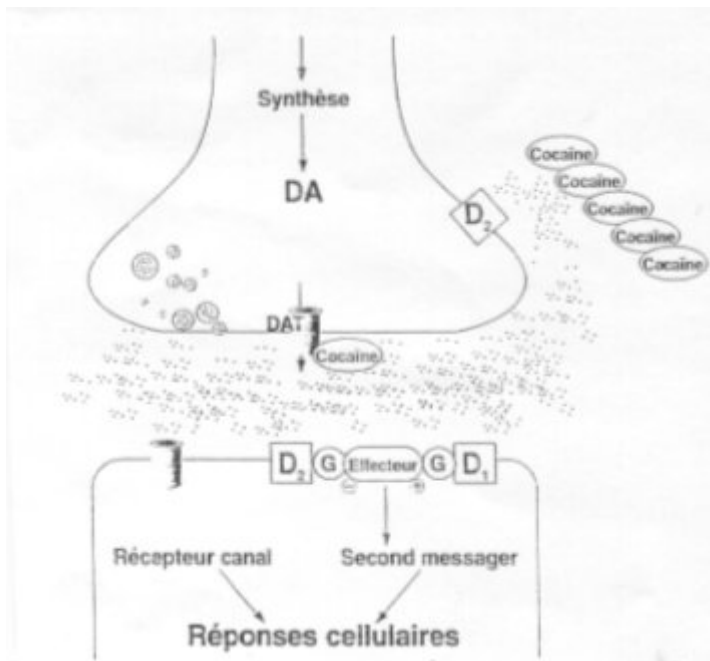


Figure 2 : synapse dopaminergique.

C'est la potentialisation de la transmission dopaminergique dans le système limbique du cerveau antérieur, particulièrement dans le noyau accumbens (centre des émotions), qui serait à l'origine de la sensation de plaisir induite par les drogues. La voie dopaminergique principalement concernée fait partie des projections dopaminergiques mésolimbiques provenant de l'aire tegmentale ventrale (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002 ; site <http://www.ping.be>).

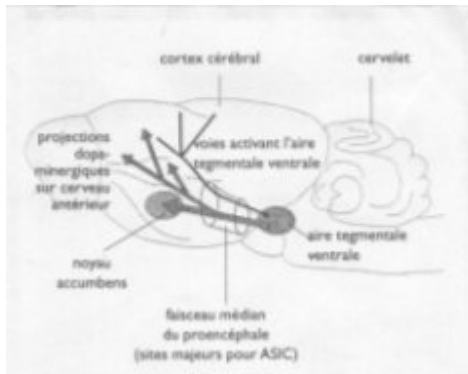


Figure 3 : Circuits de « récompense » dans le cerveau. Le schéma montre la voie dopaminergique principale qui médie la sensation de récompense dans le cerveau des mammifères (en rouge). Cette voie fait partie des projections dopaminergiques mésolimbiques provenant de l'aire tegmentale ventrale (en vert). Les neurones auxquels on attribue la plus importante participation dans les effets de récompense des drogues se terminent dans le noyau accumbens, qui est une partie du système limbique du cerveau antérieur. Les électrodes placées dans ces zones permettent l'autostimulation intracrânienne (ASIC) des animaux, mais la stimulation d'autres zones cérébrales produit le même effet. Elles sont nombreuses à être proches du faisceau médian du proencéphale, qui regroupe des axones allant vers, et partant de l'aire tegmentale ventrale. (Debruynne, 2001)

Cependant si la dopamine tient un rôle central dans les mécanismes de récompense, les drogues agissent différemment sur cette transmission dopaminergique :

- les stimulants (amphétamines, cocaïne) entraînent une augmentation de la transmission centrale et périphérique de la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Au niveau central leur principale cible est le DAT ce qui favorise la transmission dopaminergique en bloquant la recapture de la dopamine. La dopamine peut ainsi stimuler plus durablement les récepteurs post-synaptiques (Tassin, 2001 ; Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002).

- Les opiacés se lient aux récepteurs des opiacés qui sont les récepteurs reconnaissant les peptides endogènes, les enképhalines, endorphines et dynorphines. Il existe trois types de récepteurs aux opiacés : μ , δ et γ . On considère que le récepteur responsable des effets des effets toxicomanogènes est le récepteur μ . La morphine en interagissant avec ce récepteur entraîne l'augmentation de la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens. Il semble que les opiacés aient plusieurs cibles dans le circuit de récompense : au niveau du noyau accumbens, de l'aire tegmentale ventrale et de l'hypothalamus. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale, l'occupation par la morphine des récepteurs μ des neurones GABAergiques qui les expriment permettrait la désinhibition des neurones dopaminergiques voisins. De plus au niveau du noyau accumbens les opiacés exercent une action indépendante de la dopamine (notamment au niveau des effets du renforcement) (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002 ; Iversen, 1999 ; INSMT et IRSC-CIHR).

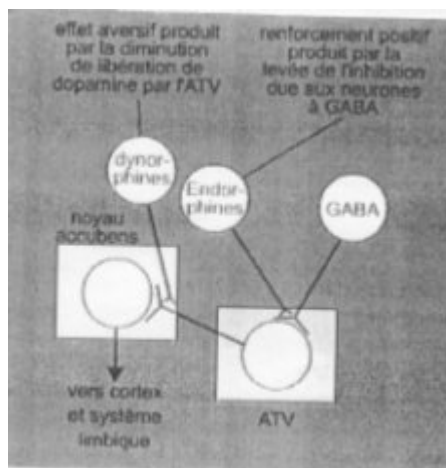


Figure 4 : Opiacés et circuit de la récompense (INSMT et IRSC-CIHR).

- Les sédatifs (benzodiazépines et apparentés, barbituriques) ne semblent pas agir par l'intermédiaire du système de récompense et des voies dopaminergiques. Ils agissent par l'intermédiaire du récepteur GABA (neurotransmetteur inhibiteur ubiquitaire qui augmente la perméabilité membranaire aux ions chlorures). La récompense induite par ces molécules est due au bien-être qu'elles procurent : action sédatrice, anxiolytique, hypnotique (benzodiazépines et apparentés) et anticonvulsivante

(benzodiazépines et barbituriques). Ce sont des modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice rapide du GABA sur les récepteurs GABA-A. Ils potentialisent la capacité du GABA à augmenter le passage du chlore à travers le canal du récepteur GABA-A. Les benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone) agissent en augmentant le nombre d'ouvertures du canal chlore par unité de temps tandis que les barbituriques augmentent la durée d'ouverture. (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002 ; Bourin, 1989)

Le système de récompense agit essentiellement par l'intermédiaire du système dopaminergique. Cependant il est en corrélation avec de nombreuses afférences neuronales provenant des différentes régions cérébrales : synapses GABAergiques (opiacés, sédatifs, alcool), glutamatergiques (sensibilisation comportementale), cholinergiques (nicotine), sérotoninergiques et noradrénergiques (opiacés) (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002 ; Iversen, 1999).

2. Dépendance physique

2.1 Tolérance

➤ DESENSIBILISATION

La dépendance physique, si elle interfère avec certains mécanismes psychiques, est pour l'essentiel liée à l'occupation prolongée des récepteurs par la drogue provoquant ainsi leur désensibilisation et, en ce qui concerne les opiacés, l'arrêt de la synthèse de leur agonistes naturels, les enképhalines (Tassin, 2001). Cette désensibilisation qui s'explique par un mécanisme de transduction intracellulaire est un phénomène transitoire (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002) Dans le cas des opiacés, cette désensibilisation est même croisée avec celle des récepteurs noradrénergiques. Ceci a une double conséquence au niveau du sevrage : d'une part le temps nécessaire à la reprise de la synthèse des enképhaline et au retour des récepteurs à leur état physiologique, une dizaine de jours, d'où les douleurs dues à l'effet de manque, et d'autre part la libération accrue de noradrénaline qui sera responsable d'une hyperexcitabilité.

Celle-ci peut être limitée par l'administration de clonidine (Tassin, 2001). La désensibilisation des récepteurs est un des phénomènes permettant d'expliquer l'apparition de la tolérance à une drogue.

➤ DOWN-REGULATION

L'autre phénomène est la down regulation. L'organisme, afin de limiter une stimulation excessive liée à l'exposition prolongée à un agoniste, est capable de diminuer le nombre de récepteurs à cet agoniste. Ceci permet d'expliquer la nécessité d'augmenter les doses d'agonistes pour obtenir l'effet initial et inversement que l'effet diminue pour une même dose. Au cours du sevrage l'agoniste naturel va donc agir sur un nombre restreint de récepteurs et l'organisme va donc devoir se réadapter en réaugmentant le nombre de récepteurs. Cette réaction de l'organisme va provoquer chez le sujet un effet opposé à celui que provoquait la drogue (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002).

Il est intéressant de noter que toutes les drogues n'entraînent pas de dépendance physique. La dépendance physique est l'état dans lequel l'utilisation de la substance est nécessaire au maintien des fonctions physiologiques normales et qui provoque en cas de sevrage des perturbations physiopathologiques caractérisant le syndrome de sevrage. Les amphétamines et la cocaïne par exemple n'en entraînent pas alors qu'elles sont responsables de phénomènes d'addiction (Tassin, 2001 ; Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002). A l'inverse la caféine, drogue dotée de propriétés psychostimulantes et de récompense, entraîne une dépendance physique bien qu'elle n'entraîne pas d'addiction.

Enfin, il peut y avoir tolérance à une drogue sans qu'il ait obligatoirement de syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation de celle-ci. En effet, il peut y avoir une modification de l'affinité du récepteur pour la drogue sans que l'affinité du récepteur pour l'agoniste naturel soit modifiée (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002).

2.2 Sensibilisation

➤ SENSIBILISATION COMPORTEMENTALE AUX AMPHETAMINIQUES

Au début de la pharmacodépendance le plaisir procuré par une drogue, notamment avec les stimulants, peut augmenter la répétition de la consommation. Cela correspond à la

« sensibilisation » qui entraîne un peu plus le consommateur vers la dépendance physique. Une expérience a été menée chez un groupe de rats : lors d'une administration quotidienne d'amphétamine, les effets locomoteurs dus à cette substance étaient potentialisés de jour en jour jusqu'à l'obtention d'un plateau. Après cette expérience, les animaux développeront un comportement d'autoadministration compulsif même pour de très faibles doses, qui sont inefficaces chez les témoins (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002 ; Stinus et Cador). Le mécanisme invoqué pour la sensibilisation comportementale aux effets des psychostimulants impliquerait les synapses glutamatergiques au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Ce mécanisme de sensibilisation persiste même après l'arrêt de l'administration de stimulants. Dans l'expérience menée elle s'observe encore un mois plus tard et peut durer jusqu'à un an : de façon générale, l'animal qui a reçu de la drogue une fois ne réagit plus comme l'animal qui n'en a pas reçu (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002 ; Stinus et Cador).

➤ LE SYSTEME ANTIPIOÏDE

La morphine stimule en même temps les récepteurs μ et le système antiopioïde qui libère des substances dont les effets sont de s'opposer à ceux des opioïdes. Donc plus la consommation de morphiniques est importante, plus la libération de ces substances antiopioïdes sera augmentée. L'effet obtenu sera la résultante de la stimulation opioïde/antiopioïde :

- dominance de l'effet opioïde → analgésie
- dominance de l'effet antiopioïde → hyperalgie

3. Dépendance psychique

La dépendance psychique, c'est-à-dire la prise répétée d'une drogue avec le désir d'en obtenir des effets satisfaisants, est le premier type de dépendance à apparaître. En effet la raison pour laquelle on commence à utiliser une drogue (médicament ou substance non médicamenteuse) de façon répétitive est presque toujours qu'elle apporte une satisfaction d'une manière ou d'une autre (y compris d'ordre pharmacothérapeutique comme le soulagement de la douleur ou de l'anxiété). Contrairement à des récompenses physiologiques et plus conventionnelles, les drogues entraînant des dépendances agissent directement au niveau du cerveau (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002). Le système dopaminergique est donc

stimulé de façon plus importante et la trace mnésique du plaisir induit par ces substances est accrue.

La dépendance psychique peut également s'expliquer par un second phénomène : la notion de conditionnement opérant (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002). En effet, puisque les récompenses induites par les drogues entraînent des comportements spécifiques pour les obtenir, elles agissent comme des renforcements positifs du comportement : le comportement lui-même va prendre la signification d'une récompense. De plus tout ce qui est associé au comportement, l'« environnement », peut aussi devenir un stimulus conditionnel associé à la récompense. L'activation dopaminergique exercée par les drogues est « anormale » en intensité et en durée ; le cerveau va mémoriser très fortement toutes les circonstances liées à cette activation artificielle et c'est par ce biais que les stimuli associés à la drogue vont être perçus par le cerveau comme annonciateur de récompense. La mémoire de ces signaux va être conservée, à l'insu du sujet, pendant des mois, voire des années. Il va donc rester extrêmement sensible aux stimuli mémorisés, par exemple la bouche de métro ou la seringue, qui vont déclencher une très forte envie d'obtenir le produit (Tassin, 2001 ; Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002). Seul le changement total d'environnement permet au sujet d'éviter cette réactivation continue des stimuli du système de récompense. Le comportement compulsif devient alors beaucoup moins fort que pour un sujet qui reste dans son milieu.

4. Conclusion

La pharmacologie de la dépendance est un système complexe qui met en relation de nombreuses afférences neuronales, organisées autour du système dopaminergique (modulateur principal du système de récompense). Face à la prise d'une substance l'organisme va mettre en œuvre différents modes d'adaptation (down regulation, sensibilisation et désensibilisation des récepteurs) qui vont conduire à une dépendance physique et psychique du sujet. Cependant face à une même substance certains sujets deviendront rapidement dépendants et d'autres non. Différentes hypothèses tentent d'expliquer cette différence. Les particularités génétiques, auxquelles se surajoute l'histoire individuelle, seraient un facteur principal. Les sujets les plus sensibles au stress et ayant un vécu d'expériences anxiogènes sembleraient être les plus prédisposés à l'héroïnomanie (Le

Moal, 1999). De même, il a été observé que la dépendance aux opiacés diminue avec l'âge : elle correspondrait à une perte relativement plus précoce des neurones dopaminergiques (Tassin, 2001). Toutes ces hypothèses permettent de progresser dans la compréhension des mécanismes de dépendance, mais à l'heure actuelle on ne sait pas pourquoi certaines personnes vont être très dépendantes dès la première prise de drogue, alors que d'autres ne le seront jamais.

II. Principales molécules pouvant entraîner une pharmacodépendance.

1. Introduction

De nombreuses classes pharmacologiques et familles de molécules donnent lieu à pharmacodépendance. A partir des bases de données fournies par les CEIP, notamment OPPIDUM, OSIAP et NotS, il est possible de répertorier les classes pharmacologiques et plus précisément certaines familles et molécules qui sont les plus sujettes à une utilisation abusive.

Dans la base de données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) l'observation porte à la fois sur les produits illicites, les médicaments détournés de leur usage, mais aussi sur les produits de substitution. Il s'agit d'une enquête nationale qui explore, chez les patients ayant consultés, non seulement les substances responsables de la consultation en CSST mais également l'ensemble des substances liées à l'histoire de leur dépendance. Il est donc important de bien différencier dans les résultats de l'enquête le premier produit ayant entraîné la dépendance de celui qui est à l'origine de la consultation.

Les résultats des enquêtes étudiées concernent les années 2001, 2002 et 2003. Au cours de ces trois années 9579 sujets ont été inclus dans les enquêtes. Au total 19709 fiches ont été enregistrées, ce qui correspond à la description de 6994 substances psychoactives uniquement en 2003 (Résultats OPPIDUM, 2004). Il est important de noter que les médicaments sont chez 9% des patients le premier produit consommé et que chez 10% des

patients ils représentent la première substance à avoir entraîné une dépendance. Par ailleurs, parmi les sujets consultant en CSST inclus dans l'enquête, 87% consomment des médicaments ; 17% d'entre eux en ont obtenu au moins un de manière illégale et 17% les consomment à des doses supérieures à celles de l'AMM (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004). Ceci souligne le rôle capital de vigilance du pharmacien dans la délivrance des ordonnances. Les médicaments les plus signalés sont les opiacés (buprénorphine : 41% ; méthadone ; sulfate de morphine ; codéine), les benzodiazépines et apparentés (25%) et les antidépresseurs (9% des patients en consomment mais avec peu de signes de détournement d'usage).

Les enquêtes portant sur les Ordonnances Suspectes Indicatrices d'Abus Possible (OSIAP) concernent l'ensemble des spécialités médicamenteuses dans la mesure où elles sont collectées par les pharmaciens d'officine. Cependant elles ne prennent pas en compte les médicaments donnant lieu à une pharmacodépendance, un détournement ou un abus qui peuvent s'obtenir légalement sans ordonnance (tel que le Néocodion®, le Codoliprane®...). Les molécules les plus citées dans ce recueil de données en 2001, 2002 et 2003 sont respectivement les benzodiazépines (sur 1335 ordonnances recueillies au total, elles sont citées 441 fois), les apparentés (166 citations), les morphiniques (155 citations), les traitements de substitution (120 citations) et en nombre plus faible, si on se rapporte à leur fréquence de prescription, les antidépresseurs (68 citations). (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004)

Pour les données issues des NotS (Notifications Spontanées) les CEIPs travaillent à l'heure actuelle sur l'homogénéisation du mode de recueil des déclarations dans les différents centres. A l'heure actuelle, les résultats obtenus à partir des NotS ne sont pas homogènes et seront peu exploités dans cette étude (Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, 2001).

Les résultats qui ressortent de ces trois systèmes de recueil de données, obtenus auprès de différents professionnels de santé (les CSST pour OPPIDUM, les pharmaciens pour OSIAP et tous les professionnels de santé pour NotS) concourent à établir la liste des

substances les plus sujettes à pharmacodépendance, abus ou détournement. Cette liste est composée des opiacés (avec une présence importante des traitements de substitution), des benzodiazépines et apparentés, et des antidépresseurs. Chacun de ces outils fait également apparaître dans la liste des médicaments les plus détournés et responsables d'abus ou de dépendance certaines spécialités pour lesquelles on n'attendait pas *a priori* ce type d'effets. Cependant dans chacune de ces grandes familles, des disparités importantes existent entre les molécules, c'est la raison pour laquelle il semble nécessaire d'approfondir plus précisément la place de chacune d'elles.

Les résultats OPPIDUM, qui partent sur une population de toxicomanes en traitement, montrent que le premier produit consommé est une substance psychoactive illicite dans 88% des cas et que dans 9% des cas il s'agit d'un médicament (13 % chez les femmes et 8% chez les hommes). Parmi ces médicaments, plus de la moitié des déclarations concernent des benzodiazépines (5% des réponses) avec le clorzébate dipotassique (Tranxène®) et le flunitrazépam en tête. Les autres médicaments les plus fréquemment signalés sont la buprénorphine et la codéine (Résultats OPPIDUM, 2004).

Le produit ayant entraîné une dépendance est une substance psychoactive illicite dans 89% des cas et pour 10% des sujets il s'agit d'un médicament : 2% sont devenus dépendants à une benzodiazépine, 2% à la buprénorphine (soit 59 personnes), 2% aux amphétamines et 1% à la codéine (49 cas) (Résultats OPPIDUM, 2004).

2. Opiacés

➤ HISTORIQUE

4200 ans avant J.-C. l'opium fait son apparition dans le centre et l'ouest de l'Europe. Ses principes actifs sont isolés par des scientifiques français au début du XIXe siècle mais c'est Sertürner de Hanovre qui découvrira en 1816 l'alcaloïde le plus puissant : il le nomme morphium car ses effets rappellent le Dieu des songes de la Grèce antique, Morphée. La morphine fut ainsi réellement le premier médicament puissant qui inaugura l'ère moderne de

la pharmacologie et de la médecine. A partir de 1850 (coïncidant avec la découverte de la seringue hypodermique de Pravaz), la morphine est utilisée de façon massive contre la douleur aussi bien dans les milieux hospitaliers que sur les champs de bataille. A cette époque elle est prescrite massivement pour toutes sortes de maux allant de l'anémie à l'alcoolisme en passant par le diabète ou la syphilis. On trouve alors les tablettes de morphine et les « bonbons » à la codéine en vente libre dans les « drugstores » aux coins des rues en Europe et aux USA (Prospective Jeunesse ASBL).

Les autres opiacés vont être peu à peu isolés dont l'héroïne (1874) ou encore la codéine (Fédération Française de Psychiatrie).

C'est à partir du début du XXe siècle que la législation concernant les stupéfiants se met en place avec notamment la première liste des produits dangereux en 1909, puis les premières prohibitions avec l'ONU en 1961 (plus de 100 plantes et substances naturelles ou de synthèse) et les Conventions de Vienne sur les psychotropes (la première en 1971) (Fédération Française de Psychiatrie).

La morphine et la codéine sont les deux substances « légales » les plus détournées de leur utilisation initiale. C'est pourquoi ce sont les deux molécules que nous étudierons plus précisément.

2.1 La morphine

➤ REGLEMENTAIRE

La morphine et ses sels sont inscrits sur la liste des stupéfiants et par conséquent suivent la réglementation correspondante. Ils doivent donc être prescrits sur une ordonnance sécurisée, rédigée en toutes lettres et à l'encre bleue, avec le nombre de médicaments prescrits précisé dans le cadre prévu à cet effet en bas à droite de l'ordonnance. La durée de prescription ne doit pas dépasser 28 jours pour les formes orales ou pour les formes injectables en cas d'administration à l'aide de système actif pour perfusion et 7 jours pour les formes injectables en cas d'administration sans système actif pour perfusion. La délivrance

doit être fractionnée pour le fentanyl=Durogésic® pour une durée de traitement de 14 jours. La réglementation complète est détaillée dans la partie II.

➤ PHARMACOLOGIE

○ Pharmacocinétique

Résorption

Elle dépend de la forme galénique employée.

Pour les formes injectables, la résorption sanguine par voie périurale (plexus veineux important) est plus rapide que par voie intrathécalle (petits capillaires médullaires), d'où une action analgésique plus longue par voie intrathécalle. Par voie périurale et intrathécalle, la diffusion supraspinale est retardée (Vidal 2004). Il faut noter que la voie IV ne se justifie pas et fait courir au patient un risque accru de dépression respiratoire (Moulin, 1998).

Pour les formes orales il faut distinguer celles à libération immédiate (Sévrédol®, Actiskénan® et Morphine Cooper® 0,1 et 0,2%) de celles à libération prolongées (Skénan®, Moscontin®, Kapanol®). Pour celles à libération prolongée il faut distinguer 2 types de médicaments (Vidal 2004):

- Skénan® et Moscontin® : formes permettant une administration orale biquotidienne. Les concentrations sériques maximales de morphine sont atteintes en 2 à 4 heures.
- Kapanol® : forme permettant une administration orale en une seule prise quotidienne. Le pic de concentration plasmatique est obtenu en 8,5 heures. La vitesse d'absorption de cette présentation de morphine à libération prolongée sur 24 heures est plus lente que celle des autres comprimés à libération prolongée ce qui se traduit, à posologie identique, par une concentration maximale plus faible et une concentration minimale plus élevée.

Pour les formes orales l'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50%.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50% et de 30% par rapport à celles administrées par voie intraveineuse (Vidal 2004).

Distribution

Après résorption la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30%. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta, mais en faible proportion (5%) comparé à l'héroïne (80%)

Métabolisme

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivé glucuronoconjugués, dont le 6-glucuronide (50 fois plus actif que la morphine) qui subissent un cycle entérohépatique. Elle est également déméthylée ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine (Vidal 2004).

Elimination

La demi-vie plasmatique de la morphine varie de 2 à 6 heures. L'élimination des dérivés glucuronoconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est faible (< 10%) (Vidal 2004).

○ Pharmacodynamie

Les opiacés, dont la morphine, se lient aux récepteurs des opiacés qui sont les récepteurs reconnaissant des peptides endogènes, les endorphines. On compte une vingtaine d'endorphines issues de trois précurseurs distincts. La pro-opiomélanocortine est à l'origine

des endorphines ; la pro-enképhaline A à l'origine des enképhalines et la pro-enképhaline B à l'origine des néo-endorphines et des dynorphines. Il existe trois types de récepteurs aux opiacés : les récepteurs μ , δ et κ (Victorri-Vigneau et Jolliet, 2002). Plus récemment un nouveau type de récepteurs a été identifié et appelé ORL₁ (*opioid receptor-like*). D'autres récepteurs existent quoique moins bien caractérisés : epsilon, lambda, iota et dzêta. Les récepteurs sigma ne sont plus considérés aujourd'hui comme des récepteurs aux opiacés (Allain et al., 1999).

La morphine en se fixant sur les récepteurs μ provoque, à dose croissante, d'abord une analgésie (sans altération sensorielle), une sensation ébrieuse, une sédation (les récepteurs κ semblent également en cause), une indifférence (mais sans perte de conscience) et parfois une euphorie. Puis à dose plus forte elle provoque un obscurcissement de la conscience, un état de rêve éveillé, sommeil (Moulin, 1998). L'effet sur la douleur est double :

- élévation du seuil de perception de la douleur (qui devient moins aiguë, plus lointaine voire abolie)
- modification du comportement du patient à l'égard de sa douleur : apaisement et indifférence, qui aident à tolérer la douleur même si elle est encore perçue (Moulin, 1998).

Parmi les autres effets sur le système nerveux central, il faut noter l'action psychomotrice, psychodysleptique (euphorie (fixation sur les récepteurs μ), dysphorie (fixation sur les récepteurs κ) avec hallucinations, délires et convulsions à forte dose) mais surtout l'action dépressive respiratoire : la morphine provoque une diminution de la réponse des centres respiratoires à la PCO₂ entraînant une dyspnée caractéristique (de Cheyne Stokes) dose-dépendante, avec diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires (Moulin, 1998 ; Brilloit Petit et al., 1996). Cet effet est essentiellement dû à la fixation sur les récepteurs μ (Page et al., 1999).

La morphine présente d'autres effets (Moulin, 1998 ; Brilloit Petit et al., 1996 ; Moulin et Coquerel, 2002):

- dépression des centres de la toux à faible dose
- action émétisante à faible dose par stimulation de l'*area postrema* et à l'inverse à forte dose dépression du centre du vomissement.
- myosis (par fixation sur les récepteurs μ mais également δ) (Page et al., 1999)
- diminution de la sécrétion des hormones hypophysaires : FSH, LH, ACTH...

- augmentation de la sécrétion de prolactine et des hormones de croissance ;
- hypothermie (à fortes doses seulement)

Au niveau périphérique la morphine exerce une action antidiurétique (par augmentation de l'ADH), une action sur le système digestif (constipation (par fixation sur les récepteurs μ et κ essentiellement), spasme des sphincters et diminution des sécrétions digestives), sur le système cardiovasculaire (hypotension et bradycardie), sur l'appareil respiratoire (bronchoconstriction liée à une histamino-libération). Elle provoque une contraction des muscles lisses (notamment au niveau des voies urinaires) et diminue l'amplitude des contractions utérines d'où un allongement de la durée du travail (Moulin, 1998 ; Brilloit Petit et al., 1996).

Les morphinomimétiques seraient également responsables d'un phénomène de tolérance qui se développe rapidement et peut souvent être détecté après 12 à 24 heures de traitement. Il faudrait donc administrer des doses de plus en plus élevées pour obtenir le même effet clinique ce qui aboutit à augmenter l'incidence et la sévérité des effets indésirables. En réalité cet effet se retrouve peu en pratique lorsqu'il s'agit d'un patient souffrant et que le traitement antalgique est bien conduit. Une dépendance physique peut également apparaître (Page et al., 1999). Elle serait due aux récepteurs μ .

➤ INDICATIONS

La morphine et ses sels n'ont qu'une seule indication : « douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse » (Vidal, 2004). Il est important de noter que la morphine n'a actuellement pas d'AMM dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

➤ INTERETS ET LIMITES

La morphine et les morphinomimétiques en général sont des dérivés indispensables dans la thérapeutique de la douleur. Du fait de leur toxicité, ils sont relativement difficiles à manier et doivent être réservés aux douleurs intenses à très intenses correspondant au palier III de la douleur selon l’OMS. Le passage à ce palier a lieu si le patient n’est pas soulagé par les antalgiques du palier II, c’est-à-dire les antalgiques centraux opioïdes faibles plus ou moins associés aux antalgiques du palier I (antalgiques périphériques non opioïdes). Cependant, avant l’Autorisation de Mise sur le Marché des traitement de substitution (1995 pour la méthadone et 1996 pour le Subutex®) la morphine était utilisée (illégalement) dans le cadre de substitution sauvage. Les formes utilisées étaient celles à libération prolongée : Moscontin® et Skénan®. Actuellement, la délivrance de ces produits dans un but de traitement substitutif n’est tolérée qu’en poursuite de traitement mais une initiation à visée substitutive est hors réglementation (Moulin, 1998).

Cependant même si la morphine n’a pas d’AMM dans le traitement de substitution, elle reste prescrite dans cette indication. En effet, selon l’enquête nationale OPPIDUM 2003, 10 patients inclus avaient pour médicament de substitution la morphine (soit 0,40% des patients sous traitement de substitution). Concernant la morphine, les indicateurs de détournement sont encore très importants à l’heure actuelle.

Selon l’enquête OPPIDUM 2003 : 2% des patients consomment des opiacés autre que la buprénorphine, la méthadone ou la codéine ; 65% utilisent la morphine par voie injectable et 63% l’obtiennent de façon illégale. Il est important de remarquer que ces chiffres sont en augmentation importante (en 2002 : 53% par voie injectable et 43% seulement l’obtenait illégalement) (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004 ; Résultats OPPIDUM, 2004).

Ce potentiel d’abus et de détournement est confirmé par le recueil OSIAP puisqu’en 2003 le Skénan® figurait en 3^{ème} place des médicaments cités sur les ordonnances identifiées comme volées. De même parmi le « top ten » des médicaments les plus détournés en 2003 l’Actiskénan® occupe la 2^{ème} place et le Skénan® la 5^{ème} (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004).

Tous ces indicateurs soulignent le potentiel de pharmacodépendance, d’abus et de détournement de la morphine et ce alors que sa prescription et sa délivrance sont très réglementées. Concernant son utilisation dans la substitution, outre le fait que ce soit illégal, il faut garder à l’esprit qu’elle n’est pas la molécule la plus appropriée au niveau pharmacologique (Brilloit Petit et al., 1996) et que la substitution est un outil qui ne peut être efficace que dans le cadre d’une prise en charge globale des toxicomanes : psychologique, sociale, médicale...

2.2 La codéine

➤ REGLEMENTAIRE

La codéine entrant en petite quantité dans un grand nombre de spécialités antitussives ou analgésiques n'est pas inscrite sur une liste des substances vénéneuses. Certaines spécialités (Efferalgan codéiné®, Dafalgan codéiné®...), contenant une quantité de codéine supérieure à la dose d'exonération, sont inscrites sur la liste 1 (Vidal, 2004 ; Moulin, 1998).

➤ PHARMACOLOGIE

○ Pharmacocinétique

La codéine est de la méthyl-morphine dont 1/10^{ème} est transformé en morphine (déméthylation) au niveau hépatique ce qui explique son activité analgésique qui est environ 1/10 de celle de la morphine. Sa demi-vie est courte : environ 3 heures (Vidal, 2004 ; Moulin et Coquerel, 2002).

○ Pharmacodynamie

La codéine se fixe sur les mêmes récepteurs que la morphine du fait de sa structure morphinique. Elle en possède donc les mêmes propriétés. En thérapeutique, elle est utilisée pour son action analgésique (palier II contrairement à la morphine qui est au palier III) et pour son action antitussive mais elle possède également les effets indésirables de la morphine : dépression respiratoire (donc contre-indiqué chez l'asthmatique et l'insuffisant respiratoire), pharmacodépendance (Moulin, 1998 ; Brilloit Petit et al., 1996). En effet la

codéine peut à fortes doses être utilisée à des fins de toxicomanies ; et il faut souligner que c'est alors une substance qui entraîne une très forte dépendance (Moulin, 1998)

➤ INDICATIONS

La codéine a deux types d'indications (Vidal 2004):

- traitement symptomatique des douleurs d'intensité modéré à intense ne répondant pas à l'utilisation d'analgésiques périphériques utilisés seuls.
- traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

➤ INTERETS ET LIMITES

La codéine fait partie des quelques molécules, utilisées à l'heure actuelle, indispensables pour la prise en charge de la douleur résistant aux analgésiques périphériques et ce avant de passer au palier III qui regroupent des médicaments dont les effets indésirables et les risques induits sont plus importants.

Mais c'est une molécule fortement inductrice de pharmacodépendance (surtout si le traitement est prolongé) et qui est fréquemment détournée de son utilisation originelle. Les données concernant l'importance de ce détournement et des abus sont difficiles à obtenir du fait qu'à faible doses elle n'est pas toujours listée (Néocodion®, Netux®, Codoliprane®...). Néanmoins on dispose de deux données : selon l'enquête OPPIDUM 2003 dans 1% des cas le premier produit ayant entraîné une dépendance est la codéine (49 cas) ; le nombre de patients consommant actuellement de la codéine deviendrait de plus en plus faible (46 cas en 2003) (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004). Concernant les OSIAPs, on ne dispose pas de données utilisables concernant la codéine. Par contre, le Dicondin® (dihydrocodéine) entre dans le « top ten » des médicaments avec le plus fort taux de détournement (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004).

Le Néocodion®, connu pour être un des médicaments les plus détournés, n'est pas listé. De ce fait, ses chiffres de vente sont considérés par l'AFSSAPS comme un indicateur de consommation détournée de codéine.

En conclusion, les données concernant la pharmacodépendance et les abus de codéine sont faibles. Cependant le fait d'en avoir quelques unes peut laisser supposer son importance réelle. La codéine étant une molécule bon marché disponible sans ordonnance, il s'agit sans doute d'une des molécules les plus concernées par la pharmacodépendance, les abus et détournements.

2.3 La buprénorphine

➤ HISTORIQUE

Il s'agit d'un opiacé semi synthétique obtenu aux Etats-Unis en 1973 à partir de la thébaïne, un alcaloïde du Pavot, par A. Cowan et J.W. Lewis, qui ont également décrit ses principales propriétés, y compris son potentiel dans le cadre de la substitution (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie). Analgésique puissant, elle fut mise sur le marché dès 1978 en Grande-Bretagne et en Irlande pour le traitement de la douleur exclusivement sous le nom de Temgésic®, dosé à 0,2 et 0,3 mg. En France elle fut commercialisée en 1987. Dès le début des années 1980, de part sa qualité d'agoniste-antagoniste morphinique, certains chercheurs (notamment l'équipe du département de psychiatrie de Harvard (USA) ont évoqué son rôle dans le traitement de substitution chez les héroïnomanes. En France le Subutex® a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 31 juillet 1995 dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés » (Frémont, 2003). Il a été commercialisé le 8 février 1996. Sa prescription est étendue à tous les médecins généralistes pour permettre un accès plus aisé aux traitements de substitution, ce qui n'est pas le cas pour la méthadone puisque lors de l'obtention de son AMM en 1995 la prescription initiale était réservée aux médecins exerçant en Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes.

➤ REGLEMENTAIRE

Au niveau réglementaire (site Légifrance), la buprénorphine est inscrite sur la liste 1 des substances vénéneuses mais soumise à la réglementation des stupéfiants (cf. partie II, Réglementaire). Cette législation a pour but de sécuriser la prescription des médecins et la délivrance tout en allégeant les contraintes de délivrance pour le pharmacien (pas de contraintes de stockage, de bon de toxiques pour la commande...etc.). Sa prescription doit donc se faire sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours non renouvelable (il est recommandé de prescrire pour une durée plus courte en début de traitement) (art. R.5213). Par ailleurs la buprénorphine administrée par voie orale dont la dose est supérieure à 0,2 mg (ceci concerne donc exclusivement le Subutex®) appartient à la liste des substances soumises à une délivrance fractionnée (arrêté du 20 septembre 1999). Les fractions doivent correspondre à des durées de traitement de 7 jours mais durant la phase d'induction une délivrance quotidienne avec prise devant le pharmacien est recommandée.

« 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 » s'il juge le patient bien stabilisé et capable de gérer correctement son traitement (art. R5213).

Par ailleurs, contrairement à la méthadone, la buprénorphine peut être prescrite par tout médecin et non réservée aux médecins des Centres de Soins Spécialisés pour les Toxicomanes ou aux médecins des établissements de santé.

➤ PHARMACOLOGIE

○ Pharmacocinétique

Sa formule développée montre un squelette commun avec celui de la morphine, mais permet également d'expliquer la plus grande lipophilie de la buprénorphine du fait de la présence de deux chaînes latérales apolaires (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie). De ce fait, elle est très bien résorbée par voie digestive mais elle présente tout de même une faible biodisponibilité due à un effet de premier passage hépatique et intestinal important (Vidal 2004). Cette voie n'est donc pas utilisable. Sa biodisponibilité par voie sublinguale est plus importante (30 à 55%) mais l'absorption dépend du temps de contact (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie).

Elle se lie à 96% aux protéines plasmatiques et présente une demi-vie de distribution de 2 à 5 heures. La buprénorphine traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique c'est pourquoi sa concentration est nettement plus grande au niveau cérébral qu'au niveau plasmatique. Elle est essentiellement biotransformée dans la paroi digestive et dans le foie par le cytochrome P 450 3A4 (N-désalkylation), conduisant à la formation de norbuprénorphine (très faiblement active), puis par glucuroconjugaison (métabolites inactifs) (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie ; Vidal 2004).

Elle est éliminée à 90% par voie biliaire sous forme de buprénorphine (<20%) et de norbuprénorphine glucuroconjuguées. La demi-vie d'élimination est de 20 à 25 heures (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie ; Vidal 2004).

○ Pharmacodynamie

Il existe trois types de récepteurs aux opioïdes : μ , κ , δ (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie).

Pour les récepteurs μ (dont les ligands endogènes sont les enképhalines et la β -endorphine) la buprénorphine n'est qu'un agoniste partiel et donc son effet maximal est inférieur à celui de la morphine (on parle d'« effet plafond ») (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie).

Il existe un phénomène de compétition important entre la buprénorphine et la morphine puisque l'affinité de la première pour ses récepteurs est 2000 fois supérieure à la seconde (la buprénorphine déplace donc rapidement la morphine de ses récepteurs) et la vitesse de dissociation est très lente par rapport à celle de la morphine. Sa longue demi-vie d'élimination permettent de l'administrer en une seule prise par jour (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie).

La buprénorphine présente une activité antalgique et euphorisante mais elle entraîne également une dépression respiratoire (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie). Ce risque est d'autant plus important qu'il s'agit d'une substance fréquemment détournée, ou tout au moins fréquemment administrée conjointement à différents psychotropes, notamment les benzodiazépines (cf. Intérêts et limites).

Pour les récepteurs κ (dont les ligands endogènes sont les dynorphines) la buprénorphine est un agoniste-antagoniste : agoniste des récepteurs κ_1 et κ_3 renforçant ainsi ses propriétés analgésiques (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie).

➤ INDICATIONS- CONDITIONS D'UTILISATION

Le Subutex® a obtenu son AMM pour l'indication suivante : « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique » chez un patient de plus de 15 ans et volontaire. Il est souhaitable que le prescripteur prenne contact avec le pharmacien lors de la première prescription, et qu'il inscrive ses coordonnées sur l'ordonnance (Vidal, 2004 ; Marquet et al., 2001, 2nde partie).

En France le Subutex® est disponible sous formes de comprimés sublinguaux à 0,4mg , 2mg et 8mg avec une fréquence d'administration d'une prise par jour (Vidal, 2004). Cette prise unique quotidienne est justifiée (comme expliquée précédemment) par la durée d'action de la buprénorphine au niveau cérébral, liée à la stabilité du complexe buprénorphine-récepteurs, ainsi que par la durée de sa demi-vie (Marquet et al., 2001, 1^{ère} et 2nde partie). La dose initiale recommandée va de 0,8 à 2mg/j. L'augmentation de la posologie est progressive, par paliers de 2 mg pour atteindre une dose d'entretien de 8 à 16 mg en moins de trois jours. La première prise a lieu lors de l'apparition des premiers signes de manque (dû à son activité agoniste partiel), c'est-à-dire au moins 4 heures après la dernière prise d'héroïne , de codéine ou de dextropropoxyfène, au moins 24heures après la dernière prise de méthadone ou de sulfate de morphine selon l'AMM (Marquet et al., 2001, 2nde partie). L'expérience invite à respecter un délai d'au moins 24 heures entre la dernière prise d'opiacés quels qu'ils soient et la première prise de buprénorphine (Fédération française d'Addictologie et ANAES, 2004).

Dans le cas de la grossesse, jusqu'à ces dernières années un traitement de substitution par méthadone était préféré pour cause de manque de recul avec la buprénorphine. Or il s'avère actuellement, compte tenu des dernières données et avec plus de recul, que cette molécule peut être utilisée sans accroître les risques pour la mère et le fœtus (Lacroix et al., 2004). En conclusion, le Subutex est maintenant admis, voire préféré, pendant la grossesse.

➤ INTERÊTS ET LIMITES

L'intérêt de la buprénorphine réside tout d'abord dans sa pharmacologie. En effet en tant qu'agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes elle limite le phénomène de sevrage à l'arrêt des opiacés tout en ayant un effet plafond contrairement aux agonistes vrais. Par ailleurs, en tant qu'antagoniste des récepteurs δ , mais également à cause de sa lente pénétration dans le cerveau, elle empêche le « flash » qui succède à toutes prises d'opiacés et qui est recherché par les usagers (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie). Par ce biais le patient ne ressent plus le « manque » de substance et n'est théoriquement pas tenté « d'abuser » du médicament puisque l'effet recherché avec la drogue de départ n'existe plus. Ceci n'est valable que pour une absorption par voie sublinguale mais il semblerait qu'il en soit autrement lorsque le patient détourne le Subutex® pour l'utiliser par voie injectable : biodisponibilité maximale et surtout saturation quasi-instantanée des récepteurs centraux aux opiacés.

Un des principaux intérêts de la buprénorphine haut dosage est déjà précisé dans son indication : « thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ». En effet, la buprénorphine est un médicament, ce qui signifie que l'usager entre dans un cadre de soins et donc qu'il a des règles à respecter au niveau des délivrances notamment (se présenter tous les jours au départ chez son pharmacien). Par ailleurs le fait de prendre cette substance rompt le lien qu'avait l'usager avec la drogue : le temps passé auparavant à la recherche de drogue peut alors être utilisé à « bon escient ». Enfin le fait que ce soit un médicament administré par voie orale réduit considérablement les comorbidités associées à l'injection (hépatite B, VIH, mortalité).

Cependant l'utilisation de la buprénorphine dans les traitements de substitution aux opiacés présente de nombreuses limites qui se sont révélées peu à peu. Tout d'abord le mot « substitution » en lui-même qui signifie pour les usagers le remplacement d'une drogue par une autre (et donc recherche de l'effet euphorisant) et non un médicament dont la finalité est de les éloigner de la drogue (Marquet et al., 2001, 1^{ère} partie). La mauvaise utilisation qui en découle conduit à une dévalorisation du traitement pour la personne traitée et pour son entourage (Afssaps et ANAES, 2004). Par ailleurs la prescription de buprénorphine haut dosage peut se faire par tous les médecins généralistes qui n'ont reçu aucune formation appropriée lors de sa mise sur le marché en 1996. Ces deux aspects ont conduit certains patients à détourner les ordonnances de buprénorphine pour diverses raisons :

- soit pour s'en procurer lors de manque ponctuel,

- soit pour la revendre sur le marché parallèle, à moindre coût par rapport à l'héroïne par exemple puisque le Subutex est remboursé par la Sécurité Sociale. Il faut différencier ce cas de figure des autres mésusages qui s'inscrivent plutôt dans les difficultés de parcours des patients (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). On estime actuellement qu'environ 6% des patients seraient responsables du détournement vers le marché noir d'environ 25% de la quantité totale de buprénorphine remboursée en France (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). Ce phénomène est notamment à l'origine de la primodépendance aux médicaments de substitution et de l'automédication par les traitements de substitution (Afsaps et ANAES, 2004 ; Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004).
- soit pour l'utiliser par voie injectable avec les complications générales et loco-régionales que cela implique (abcès, lymphoedème majeur de l'avant-bras, ulcérations nécrotiques, thromboses veineuses avec risques d'embolies septiques, risques infectieux (Afsaps et ANAES, 2004)...) puisque la forme galénique du Subutex® est inadaptée.

Selon l'enquête OPPIDUM 2001, 2002 et 2003, 4121 fiches concernaient le Subutex®. Chez ces patients inclus dans l'enquête en 2003 12% se l'injectent et 12% l'utilisent par voie nasale. Par ailleurs, 20% des patients recherchent un effet positif et non substitutif, 16% l'obtiennent illégalement et 6% le consomment à des doses supérieures à l'AMM (Résultats OPPIDUM, 2004) : tous ces indicateurs mettent en évidence l'importance actuelle du détournement du Subutex malgré la réglementation. Ceci est également confirmé par le recueil OSIAP 2003 puisque le Subutex® est en tête de liste à la fois des spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme volées, sur les ordonnances identifiées comme falsifiées et sur les ordonnances sécurisées identifiées comme falsifiées (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). En plus des ordonnances falsifiées ou volées, il est relativement aisé pour un patient de se procurer de la buprénorphine en consultant plusieurs médecins et en se la faisant délivrer dans plusieurs pharmacies. Une enquête Subutex à partir des données de la Sécurité Sociale des Pays de Loire a mis en évidence que les patients avaient un important nomadisme médical et pharmaceutique. Il est important de souligner que ce sont en général des patients très réguliers et avec une bonne observance pour éviter au maximum d'attirer les soupçons.

Enfin des décès impliquant le Subutex® ont été relevés notamment dans une étude rétrospective menée dans 13 laboratoires français entre juin 1996 et mars 2000. Sur 117 sujets les 2/3 évoquent une poly-intoxication dans un contexte d'usage de buprénorphine, et dans

tous les cas la mort a eu lieu par asphyxie prolongée, classique pour tout surdosage par les dépresseurs du système nerveux central. Par ailleurs dans 91 observations une association avec les benzodiazépines a été relevée (dont 61 avec du nordazépam) (Marquet et al., 2001, 2nde partie). La prescription de benzodiazépines conjointement à celle de buprénorphine est fréquente malgré ce risque (un quart des sujets sous traitement de substitution consomme des benzodiazépines) (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004). Selon les études, les coprescriptions avec la buprénorphine et en particulier avec les benzodiazépines représente 22% à 56% des cas (Afssaps et ANAES, 2004 ; Fumeau et al., 2001). Au départ, cette administration de benzodiazépines était attribuée à un sous-dosage en buprénorphine. Or une étude menée par le Dr Basset, du service médical de la CPAM de la Roche/Yon, démontre que, plus le sujet est consommateur de benzodiazépines, plus les doses de buprénorphine administrées sont élevées. Souvent associée à l'alcool cette molécule peut alors être utilisée comme un succédané à l'héroïne : obnubilation euphorique, levée d'inhibition, sensation d'invincibilité, agressivité incontrôlée avec actes délictueux, amnésie totale ou quasi-totale. Ceci plaide donc en faveur du détournement ou au moins de l'abus de psychotropes chez ces patients et non en faveur d'un sous-dosage.

2.4 La méthadone

➤ HISTORIQUE

Le chlorhydrate de méthadone est un opioïde de synthèse dérivé de la diphenylpropylamine (Lôo et al., 1995). Elle est apparue juste avant la Seconde Guerre Mondiale en Allemagne pour palier une rupture des stocks de morphine selon la littérature. Mais c'est au début des années soixante qu'un médecin canadien institua le premier programme de traitement de substitution par la méthadone. En Europe son emploi commença dès la fin des années soixante mais elle n'est utilisée en France qu'à titre expérimental jusqu'en 1994-1995. Puis pour des raisons liées surtout à l'épidémie du SIDA et à la transmission du VIH facilitée par les injections intraveineuses chez les toxicomanes, le 7 mars 1994 une circulaire définit le

cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes. Elle obtient l'AMM en mars 1995 (Frémont, 2003).

➤ REGLEMENTAIRE : CONDITIONS DE DELIVRANCE ET DE PRESCRIPTION

La méthadone est inscrite sur la liste des stupéfiants avec une durée de prescription limitée à 14 jours. Sa délivrance est quotidienne, en particulier en début de traitement, et peut se faire pour un maximum de 7 jours lorsque le prescripteur considère que le patient est stabilisé (Vidal 2004). Par ailleurs, lors de l'obtention de l'AMM, la méthadone était soumise à prescription initiale réservée aux médecins exerçant en Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes et nécessitait une surveillance particulière pendant le traitement. Depuis le 30 janvier 2002 la prescription est également possible par les médecins exerçant dans un établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés (circulaire DGS/DHOS n°2002/57, 2002). Le relais peut être pris par un médecin de ville après accord entre les 3 parties (patient/médecin du centre/médecin de ville). De même, en ce qui concerne la délivrance, le nom du pharmacien doit être précisé sur l'ordonnance. Certains centres font même signer un contrat, là encore entre les trois parties pharmacien/centre/ patient.

➤ PHARMACOLOGIE

○ Pharmacocinétique

Il n'y a pas de parenté de structure chimique avec la morphine et l'héroïne. La méthadone est une molécule originale de synthèse : diméthyl-amino-diphényl-heptaone (Lôo et al., 1995).

Elle a une absorption intestinale importante (biodisponibilité de 80 % en 2 heures) ce qui permet une administration par voie orale. Lors du premier passage hépatique, la méthadone est fortement fixée sans être métabolisée. Elle est ensuite libérée progressivement pour obtenir une concentration plasmatique stable pendant au moins 24 heures (selon la dose). Elle agit dans un délai d'une demi-heure à 1 heure avec une concentration plasmatique maximale après 2 à 3 heures. Sa demi-vie est de 35 heures (Lôo et al., 1995).

Ces 2 caractéristiques (concentration stable et demi-vie longue) permettent une administration quotidienne. Ceci évite également les états d'euphorie, somnolence, troubles

de la vigilance ou de la cognition que l'on retrouve lors d'injection IV d'opiacés comme l'héroïne. Ces effets sont dus à la fixation rapide de la substance au niveau des récepteurs cérébraux (Lôo et al., 1995). Cela empêche aussi les phénomènes de manque qui pousse le toxicomane à consommer puisque la substance utilisée par voie IV est rapidement métabolisée. Cette absence d'euphorie et de manque pendant au moins 24 heures permet au toxicomane de consacrer son temps à diverses autres activités que la recherche de la drogue.

Cependant toutes ces propriétés ne sont valables que par voie orale car par voie IV la méthadone a des effets proches de la morphine et de l'héroïne.

○ Pharmacodynamie

Il s'agit d'un agoniste morphinique pur et puissant des récepteurs μ . La méthadone présente donc tous les effets liés à cette fixation : analgésie, euphorie, diminution de l'anxiété voire excitation et effet « hypnogène », myosis, dépression respiratoire, nausées, vomissements et diminution du péristaltisme intestinal (Lôo et al., 1995). Du fait de cette propriété elle est responsable d'une dépendance physique et psychique et entraîne donc un sevrage à l'arrêt du traitement. Cependant comparé à celui des autres morphiniques celui-ci est retardé (48 heures après l'arrêt) et prolongés (cf. caract. pharmacocinétique). De même il a été noté que la méthadone entraîne une moindre tolérance ou accoutumance que les autres opiacés et donc son activité clinique se maintient sans nécessité d'augmenter les doses.

➤ INDICATIONS - CONDITIONS D'UTILISATION

Les indications de la méthadone sont les mêmes que celle de la buprénorphine à savoir : « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez des adultes et adolescents volontaires de plus de 15 ans » (Vidal 2004).

La méthadone se présente sous forme de sirop en récipients unidoses avec 5 dosages allant de 5mg à 60mg/ dose. Cette forme galénique (sirop avec présence d'alcool) pose le problème de son utilisation chez deux catégories de patients : les patients totalement

abstinents d'alcool après sevrage (ou chez tout patient en cas d'association avec des médicaments à effet antabuse) et chez le patient diabétique, dont il faudra tenir compte de l'apport de sucre (équivalent d'un à deux morceaux selon le flacon) (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004).

Tout comme la buprénorphine l'ajustement des doses est progressive : la première administration, qui doit se faire au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés, est de 20 à 30 mg, souvent en deux prises par jour. Puis la posologie augmente par palier de 10 mg pour atteindre une dose d'entretien de 60 à 100 mg/jour en général (en prise unique).

Avant la mise en place du traitement, le sujet dépendant doit effectuer une analyse d'urine qui présente deux intérêts : le premier est de vérifier la réalité de la pharmacodépendance actuelle du sujet et le second de rechercher d'éventuelles traces de méthadone (par un traceur spécifique) permettant de s'assurer qu'il ne bénéficie pas déjà d'un traitement. Cette analyse est répétée une à deux fois par semaine au départ (3 premiers mois) puis deux fois par mois. Elle est complétée par une recherche de diverses substances : opiacés, alcool, cocaïne, amphétamines et dérivés, cannabis, LSD (Vidal 2004).

➤ INTERETS ET LIMITES

En tant que traitement de substitution la méthadone présente les mêmes types d'intérêts que la buprénorphine. Tout d'abord la prise par voie orale diminue considérablement les risques de contamination notamment par le VIH et le virus de l'hépatite B. La méthadone permet également la médicalisation du toxicomane ainsi qu'une prise en charge globale, facilitant la rupture du lien avec la drogue de départ. Cette notion est encore plus importante que pour le Subutex® puisque le plus souvent la prescription a lieu dans un établissement spécialisé et donc tout particulièrement centré sur les besoins des toxicomanes. De plus, les entretiens, complétés par des analyses d'urine, sont rigoureux et nombreux (deux à trois minimum et avec des personnes différentes) pour déterminer si le patient est réellement prêt et volontaire pour être inclus dans le protocole. Ceci présente 2 avantages :

- 1) éviter les abus : la méthadone est un agoniste pur donc elle représente pour un toxicomane sans argent un bon moyen pour obtenir sa « drogue » gratuitement ou au contraire pour la revendre sur le marché noir.
- 2) éviter la déception : si le sujet n'est pas prêt psychologiquement il risque de rechuter rapidement et de considérer que le traitement « ne marche pas ».

Il va également bénéficier d'un soutien pour se reconstruire socialement avec une aide à la réinsertion professionnelle (la rupture du lien sociale est souvent présente lorsque la dépendance est importante) (Lôo et al., 1995). Cette prise en charge par la méthadone est donc plus conséquente que celle par la buprénorphine qui est souvent initiée par un médecin généraliste.

Cependant cette prise en charge globale est surtout mise en place lorsque le sujet consulte dans un établissement spécialisé et est beaucoup moins aisée à mettre en place lorsque la prescription a lieu par médecin d'un établissement de santé. Par ailleurs si la méthadone présente ce type d'avantages par rapport à la buprénorphine, c'est également parce qu'elle est utilisée en seconde intention dans le traitement des dépendances majeures aux opiacés. Elle est particulièrement indiquée en cas de dépendance sévère, de difficultés à renoncer à l'injection (les patients concernés sont donc fréquemment soit des personnes « résistantes » au Subutex® soit des personnes qui se l'injectent), de pathologie psychiatrique associée (notamment les troubles anxieux sévères), de polyconsommations (alcool, benzodiazépines, cocaïne...), de patients dépendants aux opiacés pour lesquels un traitement antalgique morphinique est nécessaire (à réserver au milieu hospitalier) (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). Ces patients sont donc souvent beaucoup plus marginalisés que ceux sous Subutex®.

Au niveau pharmacologique, la méthadone présente un intérêt puisque le sevrage à l'arrêt du traitement semble retardé et prolongé par rapport aux autres morphiniques et les phénomènes de tolérance et d'accoutumance paraissent moindres (Lôo et al., 1995). Cependant, contrairement à la buprénorphine, il s'agit d'un agoniste pur et par conséquent dès que les doses administrées sont supérieures à celles nécessaires pour la substitution, les effets observés seront identiques à ceux obtenus avec les opiacés. C'est pourquoi certains patients, parfois difficiles à identifier, l'utilisent à des « fins récréatives » et non comme traitement de substitution. Par ailleurs toute propriété agoniste pur des récepteurs μ peut provoquer chez les patients traités des nausées, vomissements, myosis, ralentissement du péristaltisme mais aussi et surtout une dépression respiratoire pouvant engendrer le décès (Lôo et al., 1995). Ce risque est d'autant plus accru qu'il s'agisse d'une substance fréquemment détournée (cf. ci-après), ou tout au moins fréquemment administrée conjointement à différents psychotropes (dont les benzodiazépines).

La méthadone est également responsable d'un phénomène de dépendance physique et psychique comme les autres morphiniques : selon l'enquête OPPIDUM 2003 la dépendance

concerne 57% des sujets (et 1% d'abus) et 96 % de ceux ayant essayé d'arrêter ont ressenti une souffrance à l'arrêt (Résultats OPPIDUM, 2004).

Par ailleurs, malgré toutes les mesures de précaution prises pour éviter les détournements, la méthadone, représentant un opiacé disponible à bas prix, est retrouvée sur le marché parallèle : 5% des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2003 l'on obtenu de manière illégale (Résultats OPPIDUM, 2004). De même dans le recueil OSIAP 2003 la méthadone appartient à la liste des spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme volées (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Ces deux indicateurs soulignent l'importance du détournement de la méthadone.

3. Benzodiazépines

➤ HISTORIQUE

La synthèse chimique de la première benzodiazépine a eu lieu en 1891 par Auwers et Meyenburg, puis ces travaux seront repris en 1933 et 1935 par Sterbach et Dzeiwonski avant d'être de nouveau rapidement abandonnés (Brion et al., 1996). C'est à partir de la fin des années 50 que les effets anxiolytiques des benzodiazépines ont été mis en évidence avec le chlordiazépoxyde (synthétisé en 1957). Elles ont été commercialisées dans les années 60 (Smith et Wesson, 1985). Durant les années 70, la France est en 2^{ème} position des pays consommateurs de benzodiazépines. La découverte du récepteur aux benzodiazépines a permis, à la fin des années 80, l'émergence des molécules hypnotiques apparentés aux BZD : la zopiclone et le zolpidem (Victorri-Vigneau et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).

➤ REGLEMENTAIRE

Les benzodiazépines sont inscrites sur la liste 1 des substances vénéneuses.

En 1989, le rapport Legrain, chargé d'évaluer la consommation des hypnotiques en France, a conclu à une consommation trop importante et à un renouvellement trop « routinier » des hypnotiques (Victorri-Vigneau et Jolliet ; Veyrac et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002). Suite à ce rapport, un arrêté paraît le 7 octobre 1991 limitant la durée de prescription des hypnotiques à 4 semaines, sauf pour le triazolam (Halcion®) et le flunitrazépam (Rohypnol®) limité à 2 semaines, ceci dans un souci de diminuer les risques de dépendance. Cet arrêté repris en RM (Références Médicales) limite la durée maximale de prescription des benzodiazépines anxiolytiques à 3 mois : à ce moment, il faut réévaluer la pertinence de la prescription avant un renouvellement éventuel de l'ordonnance (Corruble et Demolis).

➤ PHARMACOLOGIE

○ Pharmacocinétique

Les benzodiazépines sont résorbées en quasi-totalité (80 à 90%) par voie orale, en milieu alcalin, à partir du duodénum, de façon plus ou moins rapide selon les molécules (temps de résorption de 0,5 à 2 heures) (UFR Pharmacie de Grenoble). Elles sont liées aux protéines plasmatiques de 80 à 97% et le pic plasmatique est obtenu entre 30 min et 2 heures. Elles passent la barrière hémato-encéphalique plus ou moins rapidement selon leur degré de lipophilie. Elles diffusent à travers le placenta (UFR de pharmacie de Grenoble, Vidal 2004).

Les benzodiazépines subissent des biotransformations hépatiques par oxydation et glycoconjuguaison, la plupart étant métabolisées par oxydation. Les rares benzodiazépines conjuguées sont le lorazépam (Témesta®), l'oxazépam (Séresta®), le témazépam (Normison®) et le lormétazépam (Noctamide®). Ces médicaments sont directement conjugués à l'acide glycuronique en dérivés hydrosolubles qui sont pharmacologiquement inactifs et éliminés dans l'urine (Bourin, 1989). Pour la plupart des molécules métabolisées par oxydation, leur transformation conduit à la formation de desméthyl-diazépam dont la demi-vie plasmatique est de 40 à 140 heures. Il se transforme à son tour en oxazépam (UFR Pharmacie de Grenoble). Ces transformations sont reprises dans la figure suivante.



Figure 5 : Transformations métaboliques des benzodiazépines (Bourin, 1989)

La durée de demi-vie des benzodiazépines est variable selon les molécules. Elles sont classées en trois catégories : demi-vie courte (moins de 5 heures), intermédiaire (5 à 20 heures) et demi-vie longue (plus de 20 heures) (Dorosz 2004).

La pharmacocinétique de chaque molécule détermine en grande partie son « pouvoir toxicomanogène » : une rapidité d'absorption, un pic plasmatique précoce et une demi-vie courte favorisent les risques de toxicomanie.

○ Pharmacodynamie

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur ubiquitaire qui augmente la perméabilité membranaire aux ions chlores des neurones stimulant ainsi le PPSI.

Les récepteurs du GABA sont divisés en deux types : GABA-A et GABA-B. Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice rapide du GABA sur les récepteurs GABA-A. Elles facilitent le système GABAergique. Elles ne se substituent pas au GABA et n'en augmentent pas la libération. Elles potentialisent la capacité du GABA à augmenter le passage du chlore à travers le canal

du récepteur GABA-A (Victorri-Vigneau et Jolliet, Veyrac et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).

Les récepteurs GABA-A sont des complexes de structure pentamérique. A ce jour 7 sous-unités (α , β , γ , δ , ϵ , π , ρ) ont été identifiées, certaines présentant différents isoformes (19 au total). Sur son récepteur le GABA se fixe au niveau de la sous-unité β et les benzodiazépines au niveau de la sous-unité α . Les complexes macromoléculaires sensibles à l'action des benzodiazépines seraient formés des sous-unités α , β , γ . Les propriétés sédatives, hypnotiques, mais aussi amnésiantes et partiellement anticonvulsivantes des benzodiazépines semblent associées à la fixation sur l'isoforme $\alpha 1$, l'action anxiolytique et myorelaxante étant médiée par les récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 2$ (Victorri-Vigneau et Jolliet, Veyrac et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).

La classification des récepteurs aux benzodiazépines par la nomenclature BZ1 et BZ2 étant trop restrictive (d'autres molécules se fixant sur ces récepteurs), la nomenclature oméga, permettant de ranger tous les composés chimiques se fixant sur le même site, lui sera préférée. Ceci signifie que les récepteurs $\omega 1$ correspondent aux anciens BZ1. Dans la nouvelle nomenclature de Barnard, ces récepteurs sont appelés A1a : A pour GABA-A, 1 pour $\alpha 1$, a pour $\gamma 2$, les β (isoformes 1 à 3) ne sont pas mentionnés. Cette nouvelle nomenclature s'attache à la structure moléculaire précise du récepteur GABA-A et ne mentionne plus les sites ω (ou BZ) (Victorri-Vigneau et Jolliet, Veyrac et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).

➤ INDICATIONS- MODE D'ADMINISTRATION

Les indications des benzodiazépines utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques sont (Corruble et Demolis ; Vidal 2004):

- Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique
- Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (notamment hystérie, hypochondrie, phobie)
- Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse
- Anxiété généralisée
- Crise d'angoisse
- Prévention et traitement du delirium tremens
- Sevrage alcoolique.

Le trouble panique n'est pas une indication.

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques sans débiter par la posologie plus faible, sans rechercher la dose minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées (Références Médicales (RM) des anxiolytiques, 1997) (Corruble et Demolis). La durée du traitement doit être aussi brève que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (Vidal 2004). Il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation, une prescription d'anxiolytiques (RM 1997) (Corruble et Demolis). Cependant dans certains cas il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient (Vidal 2004) :

- anxiété réactionnelle, traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse : 4 à 12 semaines, y compris période de diminution de la posologie.
- Anxiété généralisée : traitement au long cours après avis d'un spécialiste
- Crises d'angoisse : traitement bref
- Prévention et traitement du delirium tremens : quelques jours
- Sevrage alcoolique : traitement de 3 à 6 semaines entourant le sevrage.

Pour leurs propriétés hypnotiques, les indications sont les suivantes (Vidal 2004):

- insomnies occasionnelles
- insomnies transitoires
- insomnies chroniques (Sauf pour le flunitrazépam (Rohypnol®) et le triazolam (Halcion®)).

De la même façon que pour les benzodiazépines anxiolytiques, il n'y a pas lieu de prescrire un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser des posologies maximales recommandées (RM, 1997). Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours

à 4 semaines (2 semaines pour l'Halcion® et le Rohypnol®), y compris la période de réduction de la posologie. La durée du traitement doit être énoncé au patient (Vidal 2004):

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (par exemple lors d'un voyage)
- 2 à 3 semaines lors d'insomnies transitoires (par exemple lors de la survenue d'un évènement grave)

Il n'y pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation une prescription d'hypnotiques (RM, 1997). Cependant, comme pour les anxiolytiques, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient (Vidal 2004).

L'arrêt du traitement par les benzodiazépines (à destination anxiolytique ou hypnotique) doit être progressif avec une décroissance de la posologie sur plusieurs semaines. Les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase (Vidal 2004).

Par ailleurs, il n'y a pas lieu d'associer 2 anxiolytiques dans le traitement de l'anxiété, ni 2 hypnotiques dans le traitement des insomnies (RM, 1997) (Corruble et Demolis). Cependant, les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression dans la mesure où elles peuvent favoriser un passage à l'acte suicidaire. De plus la dépression pourrait être masquée en cas d'utilisation isolée. Les benzodiazépines et apparentés ne constituent pas le traitement principal des troubles psychotiques. La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (Vidal 2004).

➤ INTERETS ET LIMITES

L'intérêt des benzodiazépines dans l'anxiolyse et le traitement des insomnies n'est plus à démontrer. Parmi les anxiolytiques, elles sont les plus utilisées du fait de leur fiabilité d'action et de leur sécurité d'emploi. Idéalement, sous anxiolytiques, la vigilance persiste mais les symptômes anxieux sont diminués ou supprimés (Corruble et Demolis). Même s'il semblerait que l'action sédatrice soit médiée par la fixation sur la sous-unité $\alpha 1$ du récepteur GABA-A alors que l'action anxiolytique par la sous-unité $\alpha 2$, les benzodiazépines n'en sont

pas moins un groupe chimique très homogène. La distinction entre les benzodiazépines à destinée hypnotique et celles à destinée anxiolytique tient surtout à la cinétique et à l'intensité des effets, certaines spécialités peuvent avoir les deux indications selon la dose et l'horaire des prises.

Actuellement les benzodiazépines sont parmi les psychotropes les plus consommées mais également les plus détournés. Au regard de l'enquête OSIAP sur l'année 2003, 32% des médicaments cités sur les ordonnances suspectes sont des benzodiazépines. Parmi celle-ci figure en tête de classement le flunitrazépam (à lui seul : 12,4% des citations), le bromazépam (Lexomil®) et le clorazépate dipotassique (Tranxène®). Ces molécules sont connues pour le potentiel anxiolytique et hypnotique, par contre en 4^{ème} position on trouve le clonazépam (Rivotril®) utilisé comme anti-épileptique (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004).

Un des plus fort indicateurs de détournement d'un médicament est son inscription sur une ordonnance volée. Or, lors du recueil des OSIAPs, parmi les 43 ordonnances volées recueillies, les benzodiazépines sont présentes 24 fois. Il en de même avec les ordonnances falsifiées (8 citations sur 47 ordonnances) et les ordonnances sécurisées falsifiées (97 citations sur 155 ordonnances relevées) (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004).

Par ailleurs, concernant l'enquête nationale OPPIDUM 2003, dans 28% des fiches traitées en CSST on retrouve une benzodiazépine (les principales données figurent dans le tableau annexe 5) (Résultats OPPIDUM, 2004). Les indicateurs de détournement sont entre autres l'obtention illégale, la dose consommée et la recherche d'effet positif. Ces critères sont présents chez 20 à 50% des sujets consommateurs de benzodiazépines qui consultent en CSST (Résultats OPPIDUM, 2004). A l'exception du flunitrazépam (=Rohypnol®), la plupart des benzodiazépines les plus détournées sont proches de cette moyenne. Parmi ces benzodiazépines on retrouve le clonazépam (=Rivotril®), le clorazépate dipotassique (=Tranxène®), le bromazépam (=Lexomil®), le diazépam (=Valium®) et l'alprazolam (=Xanax®). Il existe donc une inégalité parmi les benzodiazépines en ce qui concerne leur potentiel d'abus et de détournement. Actuellement on ne connaît toujours pas d'explication à ces différences. Actuellement il est important de noter la place du Rohypnol® et du Tranxène®50mg dont la réglementation a été modifiée récemment, ainsi que celle du Rivotril® dont les signalements sont en augmentation (selon OPPIDUM : 27 cas enregistrés en 2000, 78 en 2002 et 88 en 2003 (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004)). A l'inverse, il faut noter que si le bromazépam est la benzodiazépine la plus consommée en

2003, ses caractéristiques de consommation et de surdosage sont relativement faibles par rapport aux autres.

○ Le flunitrazépam=Rohypnol®

Commercialisé en 1975 par les laboratoires Hoffmann-La Roche, on observe un détournement de son utilisation dès les années 80. Dans le milieu toxicomane il est alors connu d'une part comme « drogue secondaire » utilisée pour restreindre les effets stimulants de la cocaïne et d'autre part comme « succédané de l'héroïne » car son emploi atténue les effets d'un sevrage à l'héroïne. Il a désormais de nombreux « noms de rue » : « dape-rape drug », « Forget-me drug », « Forget pill », « Lunch money drug », « Mexican valium® », « Mind eraser », « Row-shay », « Trip-and-fall », « Robotal », « Rochas dos », « Roche », « la Rocha », « Roofiese », « Rope », « Roophies », « Rophy », « Pingus », « Ropies », « R-2 », « Reynolds », « Ruffies », « Rib », « Ruffles », « Ro », « Roachies », « Wolfies », « Roopies » (Barraud, 2004).

A forte doses, il provoque des effets euphorisants, voire « défonçants » décrits comme un état d'ébriété semi-conscient accompagné d'un sentiment d'excitabilité et suivi d'insomnie, ce qui est appelé « effet Rambo » ou « être en Roche ». Des consommations allant jusqu'à 80 comprimés par jour sont rapportées, ce qui augmente le risque de dépression respiratoire et de coma (Barraud, 2004).

Parallèlement à cet usage, dans les années 90, on parle alors du flunitrazépam dans les cas de « soumission chimique ». En effet il se voit être de plus en plus utilisé comme « rape drug » ou « drogue du viol » notamment dans les fêtes étudiantes aux Etats-Unis. En 1998, pour tenter d'enrayer ce phénomène, le laboratoire change la galénique du Rohypnol® : le comprimé blanc et rond devient bleu à l'intérieur, vert à l'extérieur, se délite dans un liquide dans un temps supérieur à 15 minutes et forme à sa surface un dépôt bleuté. Puis, à partir du 9 février 2001, le flunitrazépam suit la réglementation des stupéfiants avec une durée maximale de prescription de 14 jours et une délivrance fractionnée en période de 7 jours (sauf si le prescripteur mentionne « délivrance en une seule fois »).

Cependant, malgré cette réglementation rigoureuse, le flunitrazépam reste la spécialité pharmaceutique la plus détournée. Dans le rapport OSIAP 2003, le Rohypnol® est en tête du « top ten » des spécialités les plus citées (2nde place pour les ordonnances volées et sécurisées falsifiées) et est le médicament qui a le plus fort taux de détournement (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Ces indicateurs se retrouvent également dans l'enquête OPPIDUM 2003

puisque 51% des sujets consommateurs l'obtiennent illégalement et plus de 80% en 2003 recherchent un effet positif (Résultats OPPIDUM, 2004).

○ Le clorazébate dipotassique 50mg=Tranxène® 50mg

En avril 1998, une analyse des prescriptions des benzodiazépines « dosage fort » a été effectuée. Il est apparu que plus de 30% des prescriptions de Tranxène® 50 mg étaient supérieures à la posologie maximale de 100 mg pour les malades ambulatoires. Des actions d'information ont été menées par la firme commercialisant le Tranxène® 50 mg auprès des professionnels de santé aboutissant à une baisse du nombre des prescriptions supérieures à 2 comprimés par jour. Cependant, à partir d'août 2000 les chiffres de ventes étant de nouveau en augmentation et la deuxième campagne d'information aux prescripteurs en mars 2001 ayant été sans effets, le conditionnement du Tranxène® 50 mg passe de 30 à 14 comprimés (Debruyne et Coquerel, 2002).

Ce potentiel d'abus du Tranxène® est confirmé par les données de l'enquête OPPIDUM 2003. Selon cette enquête le clorazébate est le 2^{ème} médicament le plus consommé par les patients suivis en CSST (autre que traitement de substitution) et depuis 1996 il se situe dans les trois premiers médicaments les plus consommés (première place en 2001). Chez ces patients l'obtention de façon illégale représente 23% des cas (26% en 2001), 60% le consomment pour la recherche d'un effet positif et 21% le consomment à des doses supérieures à l'AMM (Résultats OPPIDUM, 2004 ; Debruyne et Coquerel, 2002). Par ailleurs, même si le Tranxène® n'arrive pas au premier rang des benzodiazépines coprescrites avec le Subutex® il apparaît dans la majorité des cas de décès (Debruyne et Coquerel, 2002).

On retrouve également ces mêmes indicateurs de détournement dans le recueil de données OSIAP. En effet le Tranxène® 50 mg est en 2003 à la quatrième place des spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme volées (puissant indicateur de détournement) et à la sixième place des spécialités citées sur les ordonnances identifiées comme falsifiées et ordonnances sécurisées identifiées comme falsifiées (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Tous ces indicateurs concordent pour mettre en évidence le potentiel de pharmacodépendance, d'abus et de détournement du Tranxène® 50mg. Pour tenter d'enrayer ce phénomène, cette spécialité a été inscrite en janvier 2004 (JO du 8 janvier 2004 reprenant

l'arrêté du 23 décembre 2003) sur la liste des spécialités soumises à la réglementation des stupéfiants avec une durée maximale de prescription et de délivrance de 28 jours.

○ Le clonazépam=Rivotril®

Il est également important de constater la place que prend actuellement le clonazépam (=Rivotril®). Il s'agit d'une benzodiazépine à visée anti-épileptique, donc *a priori* pas la plus sujette à être détournée. Les abus et détournements de cette molécule sont apparus au départ dans les populations de toxicomanes et repérés grâce à l'enquête OPPIDUM : obtention illégale, doses élevées, consommation pour effet positif. Puis le Rivotril® a fait son apparition parmi les médicaments cités sur les OSIAPs. En 2003, selon l'enquête OPPIDUM, le nombre de signalements est en augmentation progressive (passant de 27 cas en 2000 à 88 en 2003) représentant ainsi 2% des médicaments psychotropes signalés (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004). Près de 30% des patients consommateurs de Rivotril® l'obtient de manière illégale et pour 55% d'entre eux l'effet recherché est un effet positif (Résultats OPPIDUM, 2004). Ceci place le Rivotril® en seconde position des benzodiazépines les plus détournées selon OPPIDUM 2003 (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004). Le clonazépam est également « classé » dans le « top ten » des médicaments figurants sur les OSIAPs et se situe en troisième position des benzodiazépines les plus détournées après le flunitrazépam et le triazolam (Halcion®) (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Actuellement le Rivotril® fait donc l'objet d'une surveillance.

Les benzodiazépines sont donc actuellement parmi les psychotropes les plus prescrits mais également les molécules les plus détournées. Le flunitrazépam (Rohypnol®) malgré une réglementation plus rigoureuse, est le médicament le plus détourné en France en 2003 (OSIAP) et la part du Rivotril® est de plus en plus importante. Par ailleurs, près d'un quart des sujets sous traitement de substitution consomment des benzodiazépines malgré les risques encourus (dépression respiratoire notamment). Une vigilance accrue, aussi bien lors de la prescription que lors de la délivrance de ces médicaments, est donc nécessaire.

4. Apparentés aux BZD : zopiclone et zolpidem

➤ HISTORIQUE

Les apparentés aux benzodiazépines sont apparus à la fin des années 80 (zolpidem : juin 1987)

➤ REGLEMENTAIRE

Au même titre que les benzodiazépines hypnotiques, les apparentés ne peuvent être prescrits que pour une durée maximale de 4 semaines avec une posologie maximale d'1 comprimé par jour (soit 7,5 mg de zopiclone et de 10 mg de zolpidem) et d'1/2 pour les plus de 65 ans ou les insuffisants rénaux, hépatiques et respiratoires (Vidal 2004).

➤ PHARMACOLOGIE

○ Pharmacocinétique

zopiclone = Imovane® :

Administrée par voie orale la zopiclone a une biodisponibilité d'environ 80%. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1h30 et 2h et sa liaison aux protéines plasmatiques n'est que de 45%.

Elle est fortement métabolisée au niveau hépatique en 2 principaux métabolites : le dérivé N-oxyde, actif pharmacologiquement chez l'animal, et le dérivé N-déméthylé inactif. L'élimination se fait par voie urinaire (80% sous forme de métabolites) et fécale (16%). La demi-vie d'élimination plasmatique est de 5 heures (Victorri-Vigneau et Jolliet, Veyrac et Jolliet, enquêtes zopiclone, 2002).

zolpidem= Stilnox® :

La biodisponibilité après administration par voie orale du zolpidem est de 70% et sa concentration plasmatique maximale est atteinte entre 0,5 et 3 heures après la prise. La liaison aux protéines plasmatiques est beaucoup plus importante que pour la zopiclone puisqu'elle est ici de 92%.

Le zolpidem est métabolisé au niveau hépatique par le Cytochrome P450, essentiellement le CYP 3A4 (60%). Les trois métabolites obtenus, inactifs, sont éliminés dans les urines (60% environ) et dans les fèces (40% environ). La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 2,4 (0,7 à 3,5 heures). Tout comme les benzodiazépines, le pouvoir toxicomanogène de cette molécule dépend en grande partie de sa pharmacocinétique. Il est possible que sa rapidité d'absorption, son pic plasmatique précoce et surtout sa demi-vie courte favorisent les risques de toxicomanie (Victorri-Vigneau et Jolliet, Veyrac et Jolliet, enquêtes zolpidem, 2002).

○ Pharmacologie:

La zopiclone (famille des cyclopyrrolones) et le zolpidem (famille des imidazopyridines) sont des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines. Ces deux molécules se fixent au niveau de la sous-unité α des récepteurs benzodiazépiniques du complexe macromoléculaire GABA-A. Le zolpidem et la zopiclone diffèrent cependant par leur sélectivité. Le zolpidem se fixe spécifiquement sur les récepteurs GABA-A contenant la sous-unité α_1 , ce qui lui confère une action hypnosélective, des effets cognitifs moindres et un degré inférieur de tolérance lors de l'administration chronique. Contrairement au zolpidem, la zopiclone n'est pas sélective de la sous-unité α_1 mais se fixe également sur les autres sous-unités α (ω_1 et ω_2); en cela elle est semblable aux benzodiazépines. Ses propriétés pharmacologiques sont donc les mêmes : anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxant. Cependant il semblerait que la zopiclone agisse sur des sites proches mais physiquement distincts des sites de liaisons aux benzodiazépines (Victorri-Vigneau et Jolliet, Veyrac et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).

➤ INDICATIONS- MODE D'ADMINISTRATION

Stilnox® et Imovane® sont indiqués dans les insomnies occasionnelles, transitoires et chroniques (Vidal 2004).

La prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher.

La durée du traitement doit être la plus brève possible : 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (voyage par exemple) et 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (évènement grave par exemple). Dans tous les cas la durée de prescription ne doit pas dépasser 4 semaines (période de réduction des doses comprises). Dans certains cas il peut être nécessaire de poursuivre le traitement au-delà : cela ne devrait pas intervenir sans réévaluation de l'état du patient. L'arrêt du traitement doit être progressive pour minimiser les risques de rebond d'insomnie. Toutefois il convient de prévenir le patient de la possible survenue de ceux-ci afin d'éviter l'anxiété due à leur apparition (Vidal 2004).

➤ INTERÊTS ET LIMITES

Du fait de leur pharmacologie différente de celle des BZD, la zopiclone et le zolpidem présentent des avantages certains. Chez l'homme ces deux molécules raccourcissent le délai d'endormissement (zolpidem), augmentent la durée et améliorent la qualité du sommeil, diminuent le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces. Ces effets sont associés à un profil électro-encéphalographique caractéristique différent de celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que ces deux molécules diminuent le stade I (uniquement zopiclone), prolongent le stade II, respectent ou prolongent les stades de sommeil profond (III et IV) et respectent le sommeil paradoxal (Victorri-Vigneau et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).

Par ailleurs, contrairement aux benzodiazépines et à la zopiclone, le zolpidem, du fait de sa sélectivité, présente une activité hypnotique puissante mais des effets cognitifs et un degré de tolérance moindres lors de l'administration chronique. Concernant la tolérance, ces résultats sont confirmés par une méta-analyse en 1999 qui reprend 137 études. Une seule étude (Ware et Al., 1997) montre une diminution de l'efficacité du zolpidem administré à la dose de 10mg sur quatre semaines de traitement (Victorri-Vigneau et Jolliet, enquête zolpidem, 2002). En ce qui concerne la zopiclone, toutes les études réalisées s'accordent pour

conclure qu'il n'y a aucun phénomène de tolérance relevé (Victorri-Vigneau et Jolliet, enquête zopiclone, 2002).

Cependant ces deux molécules possèdent un potentiel de pharmacodépendance qui est de plus en plus évoqué tant au niveau de la littérature que des résultats des différentes enquêtes.

Lors de leur mise sur le marché, le zolpidem et la zopiclone ont été perçus comme des hypnotiques novateurs, de grande efficacité et dénués de tolérance, dépendance ou sevrage (Victorri-Vigneau et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002).. Respectivement 17 et 20 ans plus tard, les indicateurs de détournement et d'abus de ces deux molécules se font de plus en plus nombreux comme le résume le tableau ci-après :

	zolpidem	Zopiclone
Nombre de case reports*	46	34
Nombre de cas de l'enquête*	226	80
OSIAP **		
Nombre de notifications	166	99
Position dans «top ten»*** 2003	3 ^{ème} place	4 ^{ème} place
Taux de détournement par million de DDD/jour 2003**	0,892	1,144
Nombre de NotS*	235	201
OPPIDUM 2003****		
Nombre de fiches	59 fiches	124 fiches
Obtention illégale	5 (8%)	7 (6%)
Dose supérieure à AMM	11 (23%)	30 (28%)
Recherche d'effets positifs	23 (39%)	58 (49%)
Abus avérés	7 (14%)	8 (8%)
Caractéristiques pharmacocinétiques en faveur d'un mésusage*	Rapidité d'absorption, pic plasmatique précoce, demi- vie courte (2,4 heures)	Délai d'action rapide, demi- vie courte (5 heures)
Caractéristiques physicochimiques en faveur d'un mésusage*	Molécules hydrosolubles : injection IV possible (quelques cas retrouvés)	

Renforcement et potentiel d'abus : étude versus triazolam*	Chez des patients avec antécédents d'abus de drogues, médicaments ou alcool : - de 10 à 15mg : potentiel d'abus modeste - de 15 à 45mg : comparable au diazépam	Sensations comparables à l'éthanol chez les patients avec antécédents d'éthylisme
Effets psychiques recherchés*	Anxiolytique, euphorisant, exaltant, désinhibition, stimulant et non hypnotique ! Le zolpidem présente des caractéristiques « pseudoamphétaminiques » qui apparaissent dès 3 à 5 comprimés/prise (et jusqu'à 16 prises/jour)	Euphorie, stimulation, désinhibition mais surtout un effet anxiolytique dès 2 à 3 comprimés/prise.
Cas rapportés*	Psychoses, agitation, hallucination : évocateurs d'une interaction avec le système dopaminergique.	
Surdosage	Important en quantité : prise jusqu'à 80 comprimés par jour.	Plus fréquents que le zolpidem mais moins importants en nombre de comprimés par jour
Alcool	Remplacement du zolpidem par de l'alcool pour obtenir une euphorie ou inversement patients qui semblent avoir un antécédent de forte consommation d'alcool et se mettent à consommer du zolpidem	Association entre zopiclone et alcool pour en augmenter les effets. Cette association concerne essentiellement les toxicomanes.
Nom de rue : fort pouvoir indicateur de détournement	Aucun	« Zim-zims »
Inscription sur la liste des	Oui (Tableau 4 :	Non

psychotropes à risque d'abus (Convention de Vienne)	psychotropes à risque d'abus)	
Cas de soumission chimique	1 jusqu'en 2002. 6 actuellement	1 jusqu'en 2002
Place dans les produits à rechercher en priorité	Apparentés : 2 ^{ème} place après l'alcool	Apparentés : 2 ^{ème} place après l'alcool
Evolution depuis le changement de réglementation du flunitrazépan*	16,4% des patients sous Rohypnol® ont été mis sous Stilnox®	21,1% des patients sous Rohypnol® ont été mis sous Imovane®

*Données issues de « Pharmacodépendance et zolpidem : enquête réalisée entre 1993 et 2002 » et de « Pharmacodépendance et zopiclone : enquête réalisée entre 1993 et 2002 ». Enquête menée par le CEIP de Nantes.

** Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004

***« top ten » : liste des dix médicaments les plus cités sur les OSIAPs.

****OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003 et Résultats OPPIDUM, 2004

Le zolpidem et la zopiclone sont donc des substances susceptibles d'entraîner une dépendance, voire un abus jusqu'à être détournées de leur utilisation initiale comme le signalent les différents indicateurs. Cependant même si cette tendance tend à augmenter ces dernières années, ceci ne concerne qu'un nombre restreint de consommateurs. Cette faible incidence semble donc liée au fait que seule une faible proportion de la population serait susceptible de développer un abus. Mais il faut aussi rappeler la sous notification des praticiens au laboratoire pharmaceutique, aux CRPV et aux CEIP, et ce d'autant que le phénomène semble connu (le surdosage et l'usage chronique admis dans le milieu médical et pharmaceutique ne sont quasiment jamais notifiés) (Victorri-Vigneau et Jolliet, enquêtes zolpidem et zopiclone, 2002). D'autre part, parmi les molécules hypnotiques le zolpidem et la zopiclone sont les plus vendus. Ainsi malgré la faible incidence des abus, cela pose un problème de santé publique, ce d'autant plus que l'on ne peut *a priori* pas distinguer ces patients abuseurs des autres. Il semble donc nécessaire d'être alerté sur ce sujet et de rester vigilant tant au niveau de la prescription que de la délivrance.

5. Antidépresseurs

➤ HISTORIQUE

Les premiers antidépresseurs apparus sur le marché sont les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). L'iproniazide, le premier d'entre eux, a été introduit en thérapeutique en 1957 par Kline, Loomer et Saunder qui décrivent ses effets stimulants de l'humeur, particulièrement dans les dépressions endogènes. L'iproniazide est chimiquement voisin de l'isoniazide = Rimifon® dont la faible action euphorisante chez les tuberculeux avait été décrite (Moulin, 1998 ; Moulin et Coquerel, 2002). Les imipraminiques, dont le chef de file est l'imipramine = Tofranil®, ont été découverts en 1958. Les inconvénients et particulièrement les risques d'accidents cardiaques de cette dernière classe ont stimulé la recherche et la mise au point de médicaments efficaces et moins dangereux ; ainsi ont été mis au point les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Moulin et Coquerel, 2002). La première molécule, la fluoxétine = Prozac®, a été mise sur le marché en 1988 (Vidal 2004). Actuellement, parmi les IMAO non sélectifs un seul reste commercialisé : le Marsilid®. Depuis 1990 sont apparus des inhibiteurs sélectifs de la MAO présentés comme étant moins dangereux que les non sélectifs (Moulin, 1998).

➤ REGLEMENTATION

Les antidépresseurs sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses (Dorosz 2004).

➤ PHARMACOLOGIE

On estime aujourd'hui que la dépression résulte d'altérations complexes des différents systèmes de neurotransmission, avec diminution des taux synaptiques de noradrénaline, de dopamine et de sérotonine. De nouvelles hypothèses évoquent une composante

neurodégénérative dans la physiopathologie de la dépression et de nombreux auteurs testent l'effet « neuroprotecteur » de nouvelles molécules.

Le mécanisme d'action des antidépresseurs le plus fréquemment retrouvé est donc essentiellement le blocage de la dégradation ou l'inhibition du recaptage des monoamines, qu'il s'agisse de la noradrénaline, de la sérotonine ou de la dopamine (Richard et Senon, 1996). Ce phénomène sera plus ou moins spécifique d'un neuromédiateur :

- Les IMAO agissent en bloquant la dégradation des amines biogènes par blocage de la monoamine oxydase (MAO). La MAO est l'enzyme intracellulaire, qui dégrade, dans le bouton synaptique des neurones aminergiques, l'excès de dopamine, noradrénaline, sérotonine non intégré dans les granules de stockage ; lorsque l'enzyme est inhibée, cet excès « déborde » à l'extérieur du bouton synaptique, augmentant ainsi la quantité d'amine présente dans la « fente synaptique » : c'est sur ce mécanisme que repose l'explication de l'action thymoanaleptique (Moulin et Coquerel, 2002). Il existe deux types de MAO : la MAO A, agissant essentiellement sur la noradrénaline et la sérotonine (donc surtout lié à la dépression) et la MAO B qui agit plus spécifiquement sur la dopamine (mécanisme intervenant dans la maladie de Parkinson). Il reste actuellement sur le marché un seul IMAO non sélectif : l'iproniazide = Marsilid®. Son action inhibitrice s'étend vraisemblablement à bien d'autres dégradations enzymatiques, ce qui rend compte des effets toxiques par interférence. Depuis 1990 sont apparus les inhibiteurs sélectifs de la MAO A, médicaments présentés comme étant d'un maniement moins dangereux, tels sont : la toloxatone = Humoryl® et la moclobémide = Moclamine® (Moulin, 1998 ; Moulin et Coquerel, 2002).
- Les antidépresseurs tricycliques (ou « imipraminiques ») agissent en inhibant la recapture des amines biogènes (noradrénaline, sérotonine, dopamine) par les terminaisons présynaptiques. Ce mécanisme est prouvé pour la noradrénaline, moins bien établi pour la sérotonine et variable selon le produit et faible ou absent pour la dopamine (sauf pour l'amineptine d'où son retrait du marché). Il est possible qu'ils agissent aussi par inhibition des mécanismes cholinergiques centraux. On distingue deux

groupes parmi ces antidépresseurs (Dorosz 2004 ; Moulin et Coquerel, 2002) :

- ⊕ Les psychotoniques forts, c'est-à-dire stimulants de l'humeur, désinhibiteurs et stimulants de la vigilance : désipramine=Pertofran®
 - ⊕ Les psychotoniques sédatifs, c'est-à-dire stimulants de l'humeur, sédatifs et anxiolytiques : amitriptyline=Laroxyl® et Elavil®, amoxapine=Défanyl®, doxépine=Quitaxon®, maprotiline=Ludiomil®, trimipramine=Surmontil®.
 - ⊕ Les psychotoniques d'activité intermédiaire : clomipramine=Anafranil®, dosulépine=Prothiaden® et imipramine=Tofranil®
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ; On compte dans ce groupe : la fluvoxamine=Floxyfral®, la fluoxétine=Prozac, le chlorhydrate de paroxétine=Déroxat®, le mésilate de paroxétine=Divarius®, le citalopram=Séropam® et la sertraline=Zoloft®. Il existe également deux antidépresseurs inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA) : milnacipram=Ixel® et venlafaxine=Effexor® (Moulin, 1998 ; Moulin et Coquerel, 2002).
- Parmi les autres antidépresseurs on compte :
- ⊕ La tianeptine=Stablon® : inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine (à l'opposé des antidépresseurs sérotoninergiques) (Dorosz)
 - ⊕ La viloxazine=Vivalan® : psychotonique inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (Moulin et Coquerel, 2002).
 - ⊕ La miansérine=Athymil : elle agit en augmentant la libération de la noradrénaline par blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques, et en augmentant son « turn-over » (Moulin et Coquerel, 2002).
 - ⊕ La mirtazapine=Norset® : elle agit par trois mécanismes d'action. Elle augmente la libération de noradrénaline en bloquant les récepteurs alpha 2 présynaptiques ; elle augmente la libération de sérotonine en stimulant les récepteurs alpha 1 adrénergiques situés sur les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques et en bloquant les récepteurs alpha 2 présynaptiques ; elle bloque les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂ et 5HT₃ donc seuls les 5HT₁

sont stimulés augmentant ainsi la neurotransmission sérotoninergique.

En résumé,

	Activité spécifique	Activité préférentielle
Médiation noradrénergique	- maprotiline - viloxazine	- désipramine - nortriptyline - miansérine
Médiation sérotoninergique	- IRS (citalopram, paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, sertraline) - tianeptine : action mal comprise avec augmentation de la recapture de la sérotonine	- Certains tricycliques (imipramine, clomipramine, amitryptiline, doxépine) - venlafaxine et milnacipram (inhibent la recapture de la noradrénaline également)
Médiation dopaminergique	- amineptine (retirée du marché) - bupropion=Zyban® (utilisé uniquement dans le sevrage tabagique en France)	

D'après doc. Lab. Roche (Richard et Senon, 1996).

➤ INTERETS ET LIMITES

Les antidépresseurs étant des psychotropes ils font également partie des médicaments donnant lieu à une pharmacodépendance, un abus ou un détournement. Cependant, comparés aux autres classes vues précédemment, ce sont les moins concernés par ce phénomène. En effet, dans l'enquête OPPIDUM 2003 seulement 9% des patients consomment des

antidépresseurs et ce avec peu de signes de détournement d'usage (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004). Ils sont prescrits et consommés le plus souvent à des doses conformes à l'AMM et ne sont presque jamais obtenus de manière illégale. On note tout de même la présence de l'Athymil® 60mg (miansérine) qui entre dans le « top ten » des médicaments les plus détournés selon le recueil de données OSIAP 2003 (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Dans ce même recueil de données, on constate la présence du Prozac® (fluoxétine), du Déroxat® (paroxétine) et du Séropram® (citalopram) dans la liste des médicaments cités sur les ordonnances identifiées comme volées (un des plus forts indicateurs de détournement d'un médicament). Le Prozac® est également retrouvé parmi les spécialités citées figurant sur les ordonnances falsifiées et sur les ordonnances sécurisées identifiées comme falsifiées. Le détournement du Déroxat® et du Prozac® semble s'expliquer par le mésusage lié à la dépendance physique et psychique, à la sensation de bien-être qu'ils procurent mais également à un pouvoir amaigrissant. Par ailleurs certains patients présentent la fluoxétine comme une substance pouvant diminuer le « bad trip » chez les consommateurs de substances illicites.

Parmi les mésusages d'antidépresseurs il faut également noter la place importante du Survector® (=amineptine). En effet, ce médicament a été retiré du marché en 1999 en raison d'un nombre de cas d'abus et de détournement importants et graves. Puis le bupropion (=Zyban®), une molécule aux propriétés très proches de l'amineptine a obtenu son AMM en 2001 dans la seule indication du sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac. On s'attendait alors à un détournement et un abus important de ce médicament. C'est pourquoi le Zyban® est le premier médicament pour lequel l'AFSSAPS a envoyé un communiqué à tous les médecins et pharmaciens, en leur stipulant d'être extrêmement vigilant et de notifier immédiatement tout cas de pharmacodépendance en raison d'un risque de détournement. Dans le rapport OSIAP 2003, le Zyban® ne figure parmi les médicaments cités figurant sur une ordonnance falsifiée ou volée et il ne figure pas non plus dans le rapport OPPIDUM (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004 ; Résultats OPPIDUM, 2004 ; Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Le taux de détournement et d'abus semble donc faible à l'heure actuelle.

6. Autres médicaments

Les autres médicaments donnant lieu à des notifications, des interrogations des professionnels de santé au CEIP ou bien encore cités lors du recueil des OSIAP peuvent se classer en trois groupes selon l'objectif recherché par le patient : ceux détournés pour leurs effets psychoactifs, ceux détournés pour être revendus comme de l'ecstasy et ceux utilisés pour leur pouvoir dopant. On retrouve certains d'entre eux sur des ordonnances volées (signalés OV dans les listes suivantes), ce qui représente un indicateur puissant de leur détournement.

6.1 Médicaments détournés de leur utilisation pour leur effet psychoactif

Il s'agit ici de détournement «vrai», c'est-à-dire de médicaments consommés pour leurs propriétés psychoactives (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004).

- Corticoïdes : bétaméthasone=Diprosone® (OV), Diprosalic®, Diprolène®, Célestène® (OV) ; Cortisone pommade®. Ils sont consommés pour leur effet stimulant, euphorisant pouvant être potentialisé par la prise d'autres substances psychotropes.
- Bronchodilatateurs : salbutamol=Ventoline®, salmétérol= Serevent® : ces deux molécules sont utilisées chez les consommateurs qui « sniffent » leur drogue. Les bronchodilatateurs facilitant le passage systémique de celle-ci. Le salbutamol aurait également un effet euphorisant.
- Anti-histaminiques : desloratadine=Aérius®, loratadine=Clarytine®, cétirizine=Zyrtec®, hydroxyzine=Atarax®, nefopam=Acupan®, prométhazine=Fluisédal®(OV), phénylpropanolamine+phényltoxamine=Rinutan® (OV). Les antihistaminiques administrés à forte dose sont susceptibles d'entraîner des hallucinations.
- Autres opiacés : dextropropoxyfène+paracétamol=Diantalvic®, opium=Lamaline®, tramadol=Topalgic® (cf. Opiacés)
- méthylphénidate=Ritaline® : consommé pour ses effets stimulants
- trihexyphénydyle=Artane®. Une attention particulière est à porter sur cette molécule. En effet elle figure parmi les spécialités les plus détournées de leur utilisation d'origine.

L'Artane® est un antiparkinsonien de synthèse à actions anticholinergiques périphérique et centrale. Il possède donc les mêmes effets que l'atropine.

L'abus de trihexyphénidyle est connu depuis les années 70 (premiers « case reports » en 1960) chez les malades traités (malades parkinsoniens mais surtout malades schizophrènes chez qui l'Artane® a été prescrit comme correcteur des effets des neuroleptiques). Il procure bien-être, confiance en soi et lève l'anxiété, mais à fortes concentrations il entraîne des hallucinations visuelles et auditives. Ce sont ces effets euphorisants, énergisants, exaltants avec impression de « tripping » et de se sentir « high » ainsi que les hallucinations qui sont recherchés par les toxicomanes, souvent marginaux et peu « argentés » (l'Artane® est appelé « ecstasy du pauvre »). Un homme raconte que s'il prend 5 Artane® il peut voir sa mère, s'il prend 10 Artane® il peut voir ses petites amies (Lowry, 1977). De nombreux « case reports » (publiés dans les années 70 et 80), études (Buhrich et al, 2000 ; Smith, 1980 ; Fish, 1987 ; Pullen et al, 1984 ; Zmishlany, 1996) et enquêtes spécifiques ont rapporté ses effets (Frauger et al., 2003).

En 2003, l'enquête OPPIDUM montre un nombre de signalements d'Artane® inférieur à 1% par rapport au nombre de signalements de consommation de médicaments. Cependant chez les patients consommateurs on note un détournement élevé : obtention illégale dans 57% des cas, effet positif recherché chez 85% des patients et une prise concomitante d'alcool est relevée chez 71% d'entre eux (OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003, 2004 ; Résultats OPPIDUM, 2004). Son effet semble effectivement augmenté par l'association à l'alcool et au Rohypnol® (Frauger et al., 2003). Concernant le recueil de données OSIAP 2003, le nombre de citations recueillies représentent un pourcentage de 0,6% par rapport au nombre total d'OSIAPs (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004). Ce pourcentage reste stable depuis 1993. Par contre, il est souvent retrouvé en association avec d'autres psychotropes (Rohypnol® et Lexomil® essentiellement mais également d'autres benzodiazépines, des neuroleptiques, des antidépresseurs et des substances stupéfiantes).

Le détournement et l'abus de trihexyphénidyle restent donc limités, en particulier en province, puisque dans les outils épidémiologiques on ne totalise qu'un faible nombre d'observations et peu d'évolution depuis 10 ans. Des régions comme le centre de Paris, la Seine-Saint-Denis semblent cependant plus touchées et la consommation de trihexyphénidyle apparaîtrait largement développée à la Réunion (Frauger et al., 2003).

6.2 Médicaments détournés et vendus pour de l'ecstasy en raison de leur logo

Il s'agit de médicaments dont le logo peut évoquer celui de l'ecstasy. Les trafiquants ont plusieurs avantages à vendre des médicaments pour de l'ecstasy (Victorri-Vigneau et Le Boisselier, 2004):

- le prix d'achat faible des comprimés des médicaments permet de dégager un bénéfice financier important lors de la revente
- la relative facilité pour se procurer des spécialités pour lesquelles le risque de détournement est peu connu (une ordonnance avec des médicaments diurétiques, antihistaminiques, etc...n'éveille pas notre vigilance, il est simple d'avoir de fausses ordonnances informatiques)
- le risque d'infraction à la législation est moindre pour le vendeur car il ne s'agit pas de stupéfiants. Les chefs d'accusation sont alors un exercice illégal de la médecine ou de la pharmacie ou un délit d'administration de substances nuisibles ayant porté atteinte à l'intégrité physique ou psychique d'autrui (article 222-15 du code pénal)

Différents outils du CEIP ont permis d'appréhender ce détournement : SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances), OSIAP et NotS.

Parmi ces substances, la part du détournement due à la seule présentation galénique (couleur, forme, logo) et celle due à la recherche d'effets propres de la molécule n'est pas évidente à faire. La liste suivante n'est qu'un exemple des comprimés identifiés pouvant avoir été vendus pour de l'ecstasy, par ordre de fréquence (Victorri-Vigneau, 2004) :

- Célestène® 0,5mg (béthaméthasone) (OV) : appelé « champignon bleu », « éléphant », « sourire », « psylopode », « gros nez » ou « ancre »
- Célestamine® (béthamétasone et dexchlorphéniramine) : appelé « champignon rose », « diamant rose », « éléphant rose », « petit rose » ou « éprouvette rose ».
- Nivaquine® (chloroquine) : appelé « Z », « Eclair », « Zébulon » ou « Zorro ». Les comprimés peuvent aussi être gravé pour former un éclair ou un X romain. Un des effets recherchés pour être de type hallucinations.

- Burinex® (bumétamide) : appelé « Lion » ou « Peugeot »
- Effexor® (venlafaxine) : appelé « Motorola », « Malboro », « Marbaa » ou « Wanadoo » car il porte le W des laboratoires Wyeth-Lederlé qui le commercialisent. Ces actions centrales pourraient également être à l'origine du détournement.
- Defanyl® 50 ou 100mg (amoxapine) : appelé « double lyre », « love bleu », « LL 50 ». Ces effets psychoactifs peuvent également être à l'origine du détournement.
- Nozinan® (lévomépromazine) : appelé « Snow ball ».
- Lepticur® (tropatépine) : détourné pour son logo mais sans doute également pour ses effets anticholinergiques
- Hydrocortisone® : appelé « Mitsubishi ». Le logo (laboratoire Aventis) est très prisé.
- Doxy 100® (doxycycline) : appelé « Taz jaune » ou « artisanal » du fait de l'absence de logo ;
- Célectol® (céliprolol) : appelé « Cœur ». Il pourrait également servir à augmenter la résistance à l'effort.
- Parlodel® (bromocryptine) : appelé « superman » ; Du fait de son action dopaminergique elle peut être détournée à des fins hallucinogènes en milieu festif.
- Hypostamine® (tritoqualine) : appelé « Hiroshima ».
- Fonzylane® ou Loftyl® (buflomédil) : appelé « Gaumont », « Salomon », « Double croche double face », « MDMA 300 ».
- Novonorm® : détournement lié au logo animalier représentant une biche.

6.3 Médicaments utilisés à des fins de dopage

Ils sont, soit utilisés en tant que dopants, soit pour masquer un produit dopant. Nous ne considérerons ici que ceux inattendus dans ce domaine, la liste de l'ensemble des produits dopants étant trop conséquente.

- Hormones : lévothyroxine=Lévothyrox®, insuline, testostérone=Androtardyl® (OV), ciproterone=Androcur®

- Diurétiques, « masquants » de produits dopants : furosémide=Lasilix®, hydrochlorothiazide
- Bronchodilatateurs : salbutamol=Ventoline®, salmétérol=Serevent®
- Allopurinol=Zyloric® : produit dit « masquant »
- Probénécide : produit « masquant »

6.4 Autres médicaments

D'autres médicaments sont signalés au CEIP : interrogations par rapport au détournement, présence sur les ordonnances volées (indicateur puissant d'abus possible) ou falsifiées. Différentes hypothèses sont émises pour expliquer ce détournement : pour certains d'entre eux, il semble être lié à leurs effets médicamenteux (Sibutral®, Viagra®, Derinox®, laxatifs par exemple) tandis que d'autres peuvent servir à dissimuler une spécialité détournée (Dépakine® pour la crédibilité de l'ordonnance avec du Rivotril® par exemple). Cependant on ne dispose pas actuellement de données permettant de comprendre le détournement de certaines spécialités. La liste qui suit reprend les molécules retrouvées dans les OSIAPs en 2003 pour lesquelles on ne dispose pas d'explication précise sur les causes de ces falsifications (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004):

- tadalafil=Cialis®
- sildénafil=Viagra®
- sibutramine=Sibutral®
- candésartan=Atacand® (OV)
- naphazoline+framycétine=Derinox® (OV)
- métronidazole=Flagyl® (OV)
- indapamide=Fludex® (OV)
- terbinafine=Lamisil® (OV)
- sulfate de cuivre=Metacuprol® (OV)
- ofloxacine=Oflocet® (OV)
- oligoéléments=Oligobs® (OV)
- atorvastatine=Tahor® (OV)
- sulfate ferreux=Tardyferon B9® (OV)

- paracétamol=Efferalgan®
- macrogol=Forlax®, Movicol®
- diclofénac=Voltarène®, Flector®
- acide valproïque=Dépakine®, Dépamide®, Dépakote

Partie II :

Bilan de situation

I. Problèmes rencontrés à l'officine

Dans cette partie nous avons cherché à hiérarchiser les problèmes rencontrés à l'officine. Il ne s'agissait pas de les répertorier et d'établir ensuite un classement par ordre de gravité, mais de déterminer quelles sont les situations qui posent le plus de problèmes aux pharmaciens d'officine, de façon à être le plus représentatif d'une profession. Pour cela nous avons fait appel au réseau de pharmaciens avec lequel travaille le CEIP de Nantes. Ce réseau comporte plus de 80 pharmaciens de la région des Pays de la Loire qui participent régulièrement aux différentes enquêtes. La question qui leur a été posée était la même pour tous : « Concernant les pharmacodépendances et toxicomanies, quels sont les problèmes et situations à problèmes rencontrés à l'officine ? ». Après avoir contacté 11 pharmacies, les réponses obtenues étaient nettes : tous les pharmaciens ont évoqué les mêmes difficultés et dans le même ordre. Aucune nouvelle idée n'étant évoquée il s'est avéré inutile de contacter d'autres pharmaciens, le but recherché ici n'étant pas de réaliser une enquête mais d'avoir le reflet d'une profession.

La liste suivante reprend les problèmes et malaises signalés. Sont listés ci-dessous par ordre décroissant les problèmes qui gênent le plus les pharmaciens dans leur exercice quotidien :

- l'avance de Subutex® : il ne s'agit pas ici des patients qui reviennent 28 jours après leur dernière délivrance demandant une avance car ils n'ont pas pu aller chez leur médecin, mais de patients qui reviennent avant les 28 jours ou avant les 7 jours si la délivrance est fractionnée....
- la dépendance aux hypnotiques : posologies élevées, chevauchement... surtout les personnes âgées qui essaient de « grapiller »
- la dépendance au Subutex® : prise sur une trop longue période 12 ans, 4 ans... et donc impression d'avoir remplacé une drogue par une autre sans efficacité.
- la prescription de Skénan® LP 100mg en traitement de substitution qui pose d'une part un problème moral puisque la morphine n'est pas adaptée dans cette indication, et d'autre part un problème économique (remboursement par la sécurité sociale) pour les prescriptions sans mention « Hors AMM » ou « concertation avec le médecin-conseil »

- la dépendance aux anxiolytiques et antidépresseurs qui semble augmenter en particulier chez les jeunes avec des posologies élevées
- les patients qui viennent avec une nouvelle ordonnance de Subutex® plus de 28 jours après la dernière délivrance.
- les médecins « complaisants » qui prescrivent un traitement de substitution sans se renseigner davantage sur le patient
- le nomadisme médical : incapacité à le maîtriser
- les anxiolytiques, codéinés ... : certains patients les consomment à des posologies supérieures à celles prescrites.
- ordonnances mal rédigées (il manque la date, le nom, nombre de jours, pas écrites en toutes lettres avec les stupéfiants...) : le doute subsiste
- le fait de devoir « toujours être méfiant » face aux ordonnances de traitement de substitution, jamais serein ce qui finit par être « épuisant moralement »
- les problèmes relationnels avec les patients, le manque de confiance, le rapport de conflit permanent, même si ce sont des patients fidèles, car ils essaient toujours de « tricher », de « mentir », ils essaient « toutes les possibilités pour en avoir plus »
- le mésusage des médicaments, et de la buprénorphine en particulier : certains patients s'injectent la buprénorphine ou la sniffent, consomment conjointement de l'alcool ou d'autres médicaments (hypnotiques ou benzodiazépines notamment)...
- problème financier : les coûts engendrés pour la Sécurité Sociale, ces patients sont souvent CMU et/ou n'ont pas leurs droits à jour...
- le manque de suivi médecin-pharmacien : quelle crédibilité pour le patient ? comment réagir avec rigueur face à une prescription d'un médecin « laxiste », « complaisant ».

Il est également important de noter que certains pharmaciens se disent être dans une zone « privilégiée » parce qu'ils n'ont pas de demandes de Stéribox® ou de Subutex®. Le terme employé met en évidence la gêne qui existe lorsqu'il s'agit de la délivrance de traitements de substitution : cette gêne concerne visiblement à la fois le Subutex® (considéré comme une drogue et non comme un médicament) et le patient (non pas considéré comme un patient à part entière, mais plus comme une personne source de problème).

Concernant les principaux problèmes signalés, ils peuvent être classés en trois catégories :

- problèmes avec les traitements de substitution
- problèmes en rapport avec la prescription médicale
- problèmes avec les psychotropes en général

1. Problèmes avec les traitements de substitution

La grande majorité des difficultés provient des demandes d'avance de Subutex® : il est très fréquent qu'un patient sous traitement de substitution vienne demander son traitement en avance, que ce soit lors d'un fractionnement de la délivrance ou lorsqu'il y a chevauchement de deux ordonnances. Le refus de la délivrance (dans le cas d'une demande en avance) oblige alors à engager une discussion avec le patient qui de toutes façons essaiera de trouver une excuse pour qu'on lui délivre le Subutex®. La difficulté pour le pharmacien est alors de savoir dans quelle mesure il doit ou non faire confiance au patient, et comment se situer par rapport à lui : le patient peut effectivement partir en vacances, en week-end ou s'absenter pour des raisons professionnelles...Les relations sont alors conflictuelles. Par rapport au chevauchement (même prescripteur ou deux prescripteurs différents) le pharmacien est alors confronté à plusieurs problèmes : problème réglementaire, problème de crédibilité face à une prescription d'un médecin non respectueux de la législation, problème de nomadisme possible si cette fois-ci il déconditionne ou refuse de délivrer. Si face à cette situation il est possible de penser que le patient est non observant de son traitement il est également possible d'imaginer qu'il puisse s'agir par exemple d'un patient sous-dosé en buprénorphine qui a dû adapter la posologie. Ce type de problème peut se résoudre rapidement en contactant le médecin. Cependant les horaires d'ouverture d'une officine ne sont pas toujours les mêmes que celles d'un cabinet médical, auquel cas la situation du pharmacien devient plus difficile à gérer : soit il délivre et sort du cadre réglementaire, soit il refuse de délivrer et s'expose à voir son patient faire du nomadisme médical.

Les pharmaciens se posent également la question de l'observance lorsqu'ils ont à faire au phénomène inverse : pourquoi un patient vient-il chercher son traitement avec un jour ou deux de retard ? Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer ce retard :

⊕ raisons « positives » :

- le patient est peut-être surdosé en buprénorphine, la dose utile étant difficile à déterminer

- le patient tente de se sevrer lui-même
- si le traitement date de plus d'un an, l'organisme stockant la buprénorphine, le patient qui oublie une prise (pas de stress ni de peur du manque) ne ressentira pas d'effet de sevrage.

⊕ Raisons « négatives » :

- le patient s'injecte peut-être le Subutex® et ce de façon irrégulière
- le patient utilise le Subutex® à des fins récréatives
- le patient revend son Subutex®
- le patient pratique le nomadisme médical et n'a pas un besoin important de son traitement
- ...

Face à un patient qui vient chercher son traitement très régulièrement, les pharmaciens semblent au contraire ne se poser aucune question d'observance ou de « bon usage ». Or, un patient quel que soit son traitement (antihypertenseur, hypocholestérolémiants, antidépresseurs...) vient rarement renouveler son ordonnance 28 jours exactement après sa première délivrance. Les décalages existent pour tous les traitements. Un patient très régulier, « trop » régulier l'est en fait volontairement : il connaît parfaitement les conditions de délivrance de la buprénorphine ou la méthadone et il s'est avéré que c'est avec ces patients qu'il faut finalement être le plus vigilant.

Cette notion d'avance et de retard soulève donc le problème relationnel qui existe entre le pharmacien et son patient : les mensonges et fausses excuses des patients pour obtenir leur traitement (départ en vacances par exemple) ou pour éviter d'avoir à prendre un traitement (simulation de laisser fondre le comprimé sous la langue) sont à l'origine d'un manque de confiance et d'une relation perpétuellement conflictuelle entre le pharmacien et son patient. Ce type de relation semble devenir « épuisant moralement » pour certains pharmaciens qui ne savent plus se situer par rapport à leur patient : il ne s'agit pas de le diaboliser, ni de l'angéliser pour autant.

Le problème du nomadisme médical vis-à-vis des traitements de substitution est également une source de malaise, de doute par rapport au patient. Les pharmaciens se sentent impuissants face à ce phénomène et chacun à du mal à savoir de quelle façon réagir par rapport au patient : même si la CPAM de Nantes a mis en évidence pour un même patient un nombre important de médecins et de pharmacies, quels moyens a-t-elle en son pouvoir pour

enrayer ce phénomène ? Ce phénomène devrait cependant diminuer par l'instauration d'un système de médecin référent pour chaque patient (tous les assurés sociaux et pas uniquement les patients pharmacodépendants). Par ce biais, tout patient devra commencer par consulter son généraliste de référence avant d'être orienté si nécessaire vers un spécialiste. Le nomadisme médical vis-à-vis des médecins devrait donc diminuer.

Les traitements de substitution semblent donc être une source de malaise pour les pharmaciens d'officine que se soit par :

- la substance : encore perçue par certains comme une « drogue » remboursée, ceci est dû notamment à la durée du traitement et au fait que le Subutex® a été présenté comme un médicament de sevrage, une aide à l'arrêt de la dépendance aux opiacés, et non comme un médicament de substitution dans une prise en charge globale et ayant comme un des principaux objectifs la diminution de la comorbidité liée à l'injection,
- par la relation avec le patient : manque de confiance, relation conflictuelle, rarement sereine,
- par le cadre réglementaire : très rigoureux pour la délivrance de ce type de substance et qu'il est souvent difficile de pouvoir respecter à la lettre.

Les pharmaciens rencontrent également le problème des prescriptions de sulfate de morphine en traitement de substitution. Lors de la mise sur le marché de la méthadone en 1995, la poursuite des thérapeutiques utilisant le sulfate de morphine n'était tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 (note d'information du 27 juin 1996 du Pr. Girard) (Ordre des Pharmaciens, 29 mars 2001). Actuellement, en cas de nécessité thérapeutique, contre-indication, inadaptation aux besoins du patient des traitement à la Méthadone® ou au Subutex®, ou quand l'état du patient l'impose, la prescription de sulfate de morphine à des fins de substitution peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin-conseil (disposition de l'article L.324-1 du Code de la Sécurité sociale). Le médecin traitant doit donc le signaler au pharmacien en apposant la mention « concertation avec le médecin-conseil » (Ordre des Pharmaciens, 29 mars 2001). Le problème rencontré par les pharmaciens est justement ce manque de mention, puisque selon eux il semblerait que ces prescriptions aient lieu par des médecins ne maîtrisant pas correctement les règles de substitution. Une circulaire du 31 mars 1995 précise que le comportement du pharmacien face à ces situations est de se mettre en contact avec le médecin prescripteur pour (Ordre des Pharmaciens, 29 mars 2001):

- soit s'assurer des modalités d'établissement de sa prescription,

- soit réorienter le patient vers son médecin traitant qui lui proposera une stratégie thérapeutique s'appuyant sur la prise de buprénorphine ou un suivi dans un CSST.

Cependant la question que se posent actuellement les pharmaciens est de savoir quoi faire lorsque le médecin n'est pas joignable ou refuse de modifier ou revoir sa prescription : légalement ils doivent refuser de délivrer une telle ordonnance, mais déontologiquement face à un patient qui a déjà fait la démarche d'entrer dans un système de soins quelles vont être les conséquences si le pharmacien refuse cette poursuite du « soin » ? Pourquoi devrait-il faire confiance à un autre médecin qui, lui, prescrira éventuellement de la méthadone ou de la buprénorphine plutôt qu'au premier médecin qui aura convaincu le toxicomane que le sulfate de morphine est le traitement adéquat ? La question peut également se poser de savoir si ces prescriptions de sulfate de morphine sont ou non des prescriptions de complaisance, quelles que soient les raisons ayant pu inciter le prescripteur.

En *aparte* des traitements de substitution, les pharmaciens signalent les problèmes rencontrés avec le Stéribox® et les codéinés (Codoliprane®, Néocodion®, Nétux®). Ils semblent cependant peu importants, épisodiques, comparés aux difficultés rencontrées avec la buprénorphine qui sont citées en premier lieu, que se soit chez le pharmacien ayant des patients sous traitement de substitution ou chez ceux se considérant dans une zone « privilégiée ». Cependant le problème réglementaire pour un pharmacien n'est pas le même dans la mesure où ces spécialités sont hors listes. Hormis les problèmes de conscience personnelle que cela peut poser (est-on un « dealer » lorsqu'on délivre une ou plusieurs boîtes de codéinés à un sujet dépendant ?) la délivrance de ces médicaments n'enfreint pas la législation.

2. Difficultés vis-à-vis de la prescription médicale

Face à certaines prescriptions médicales les pharmaciens regrettent la « complaisance » de certains médecins. En effet, il semble difficile de pouvoir être rigoureux sans manquer de crédibilité lorsque le patient de l'autre côté du comptoir a pu obtenir du Subutex® sans aucune difficulté et sans preuve de motivation ou d'engagement particulier dans son traitement de substitution. Les raisons pour lesquelles certains médecins réalisent ce type de prescription de « complaisance » sont sans doute liées à la peur du patient toxicomane

ou sous traitement de substitution ou bien à la mauvaise connaissance des conditions de prescription de ce type de traitement.

Les pharmaciens sont également confrontés à des problèmes d'ordre réglementaire avec les prescriptions de certains médecins, en particulier face aux prescriptions de morphiniques (Skénan® ou Moscontin®) en traitement de substitution, et ce sans mention « Hors AMM » (et sans entente préalable non plus avec la Sécurité Sociale). Il s'agirait le plus souvent de médecins qui ne connaissent pas les règles de prescription, ni les nouveaux traitements de substitution. Le pharmacien se trouve alors face à un dilemme : doit-il exécuter ce type d'ordonnance sachant d'une part que ce n'est pas réglementaire et d'autre part que les morphiniques ne sont pas adaptés dans ce type d'indication ? Ou bien doit-il refuser tout en sachant que le patient qui est en face de lui risque de devenir un « nomade médical » et donc que plus personne ne pourra véritablement l'aider dans son traitement ?

Les autres problèmes que rencontrent les pharmaciens par rapport à leurs confrères médecins sont notamment des problèmes de rédaction d'ordonnance (il manque la date, la durée du traitement, le nombre de jours, pas d'écriture en toutes lettres...). Ce type de difficultés prend toute son ampleur lorsqu'il s'agit de traitement de substitution : le doute subsiste dans une relation pharmacien-patient souvent déjà de nature conflictuelle. Par rapport aux traitements de substitution, les pharmaciens regrettent également le manque de suivi médecin-pharmacien (appel téléphonique au préalable, nom de la pharmacie inscrit sur l'ordonnance...) qui semblerait diminuer la crédibilité du « réseau » de soin vis-à-vis du patient. Par ailleurs, ce type de collaboration renforcée permettrait de mieux gérer les difficultés rencontrées au quotidien avec les patients face aux pharmaciens, et inversement pour les médecins, il serait plus aisé de pouvoir gérer le traitement de leur patient sachant qu'en cas de moindre déviance il seront contactés par le pharmacien référent. Par rapport au « réseau pharmacien-médecin », ceci soulève un autre problème : les horaires de consultation d'un médecin ne sont pas toujours les mêmes que les horaires d'ouverture d'une officine. Or le patient « déviant » va naturellement essayer de se présenter dans une pharmacie en dehors des horaires de consultations de son médecin traitant. Ce type de problème a été résolu avec le CSST de la Rose des Vents à St-Nazaire puisque lors de la signature tripartite (médecin/pharmacien/patient), le patient s'engage à se présenter à la pharmacie dans un créneau horaire particulier correspondant, entre autres, aux horaires de consultation du médecin.

3. Problèmes avec les psychotropes en général

Les principales difficultés rencontrées à l'officine concernent les anxiolytiques et les hypnotiques. Une différence majeure existe entre ces deux classes au niveau réglementaire car la durée maximale de prescription des anxiolytiques est de 3 mois alors que celle des hypnotiques n'est que de 28 jours. Il est donc aisé de comprendre qu'à l'officine les principaux problèmes vont concerner les hypnotiques. En effet, les patients sous traitement le sont relativement rarement pour une courte période, en particulier les personnes âgées. Ceci les oblige donc soit à retourner tous les mois chez leur médecin, soit à contourner la réglementation. Pour ceux qui consultent chaque mois, il est fréquent qu'ils aient besoin d'être « dépannés » car entre la date de fin de traitement et leur rendez-vous suivant il y a un laps de temps de quelques jours. Face à ce type de situation, le pharmacien est partagé entre le respect de la réglementation et le fait de pouvoir avancer une boîte de traitement à son patient, devenu dépendant. A l'inverse, pour ces mêmes patients, il est fréquent qu'il y ait chevauchement entre deux ordonnances : le pharmacien peut alors refuser de délivrer l'ordonnance (valide) mais il est alors évident que le patient ira se faire délivrer son médicament dans une autre pharmacie, donc devenir « nomade médical », ce qui ne résoudra pas le problème, ni cette fois-ci, ni les suivantes. D'autres patients vont eux contourner la réglementation pour obtenir leur traitement hypnotique et ce avec « l'accord » du médecin : il rédige une ordonnance supplémentaire lors de la première prescription ou augmente la posologie sur l'ordonnance initiale ou encore il prescrit le médicament hypnotique à la fois sur l'ordonnance du patient et sur celle de son ou sa conjoint(e). Le rôle du pharmacien est entre autres d'analyser les ordonnances qui lui sont présentées, or ici ce travail est rendu difficile : les posologies sont modifiées, les interactions sont faussées (prescription d'un hypnotique pris par le conjoint...).

Concernant les anxiolytiques, les antidépresseurs et les codéinés la principale difficulté est la même : les patients qui les consomment à des doses supérieures à celles prescrites. Soit ces patients reviennent plus tôt pour leur renouvellement, soit ils demandent une avance sur leur prochaine ordonnance. Chacun se sent alors impuissant face à ce type de situation mais la difficulté est de savoir où commencent le surdosage et la dépendance et où s'arrête la nécessité d'une dose élevée pour des raisons thérapeutiques. Bien sûr face à ce type de situation le pharmacien peut contacter le médecin, mais, malgré l'accord de celui-ci d'avancer une boîte de médicament, il se trouve dans l'irrespect de la réglementation.

Les pharmaciens rencontrent également des difficultés par rapport à d'autres dépendances moins connues ou mettant en cause des spécialités en vente « libre » (ibuprofène, laxatifs, antalgiques...). Leur rôle est alors d'autant plus délicat que les médecins

traitants de ces patients ne sont pas au courant de la situation (le pharmacien ne connaît pas toujours le médecin concerné). La difficulté est donc de faire comprendre à ces patients qu'ils ont un comportement « anormal » vis-à-vis du médicament tout en les fidélisant pour éviter le nomadisme médical alors très facile.

Ces situations sont alors délicates à gérer pour le pharmacien : il doit alors trouver un équilibre entre la législation, la situation de dépendance du patient (qui est alors en état de manque et de sevrage sans son médicament) et le fait de devoir user de diplomatie dans le but d'éviter le nomadisme médical (en particulier lors de chevauchement d'ordonnance). Par ailleurs dans quelle mesure le pharmacien doit-il faire confiance ou non à un patient qui lui explique par exemple que si il y a chevauchement de son ordonnance, c'est parce qu'il part quelques jours en vacances ou bien que si lui et son (sa) conjoint(e) prennent le même médicament hypnotique, c'est parce que tous les deux ont des problèmes de sommeil...

II. Quelques origines à ces problèmes

Il ne s'agit pas ici de réaliser une liste exhaustive de l'origine des différentes difficultés rencontrées au comptoir mais d'émettre quelques hypothèses permettant d'expliquer cette situation.

1. La méconnaissance des étudiants et pharmaciens par rapport aux pharmacodépendances

Il est nécessaire de rappeler que les traitements de substitution ne sont apparus qu'à partir de 1995 et que les CEIPs n'existent que depuis les années 1990. Ceci sous-entend donc que tous les pharmaciens ayant fait leurs études avant cette date n'ont pas pu être formés sur les pharmacodépendances ni sur les traitements de substitution, chacun devant alors faire « ce que bon lui semble » tout en ayant que son expérience personnelle comme seule et unique base.

A Nantes, depuis la fin des années 1990, sur les 6 années d'études en pharmacie, 4 Enseignement Dirigés (ED) sont destinés aux étudiants en 4^{ème} année qui suivent la filière Officine et ayant choisi l'UV « connaître pour expliquer ». Parmi ces ED, 2 sont consacrés à la dépendance au tabac et à l'alcool et 1 aux toxicomanies : 1 seul traite des pharmacodépendances au sens large du terme. 1h30 d'ED supplémentaires sur les pharmacodépendances (orientées toxicomanies) est aujourd'hui proposé à l'ensemble des étudiants en 5^{ème} année qui suivent la filière Officine.

Un questionnaire réalisé par Mme Brachet, pharmacien d'Officine de formation et actuellement directrice du CSST la Rose des Vents à St-Nazaire, a été remis aux étudiants quelques semaines avant l'ED de 5^{ème} année ayant pour thème les toxicomanies. Il avait pour objectif de déterminer la vision des étudiants à propos des patients toxicomanes, sous traitements de substitution ou usagers de drogues. Cette enquête, réalisée en 2002 (et 2003 mais résultats non interprétés car sensiblement identiques), revêt une importance particulière puisque, 7 ans après la mise sur le marché de la méthadone et 6 ans après la buprénorphine, elle reflète la façon dont les étudiants en fin de cursus, et donc futurs pharmaciens, perçoivent ces patients et leur vision des traitements de substitution. On s'aperçoit ainsi que leur vision diffère peu de celle des pharmaciens en exercice. L'interprétation des réponses obtenues met en évidence une gêne vis-à-vis de ce sujet et une mauvaise connaissance des risques liés à ce type de consommation. Pour tous, le patient toxicomane représente un patient particulier quelle que soit la raison de cette différence.

La question des pathologies associées à l'usage de drogue était posée, les réponses ont souligné un manque de connaissances évident : si la majorité des étudiants évoquent les risques liés au VIH, à l'hépatite B ou C, 1 seul signale les problèmes dentaires et uniquement 2 sur 37 (soit environ 4 étudiants sur les 70 interrogés en 2002 et 2003) parlent du risque d'abcès au point d'injection (et sans faire aucune allusion aux phlébites). Or pour un pharmacien, les abcès ou oedèmes des extrémités sont les principaux indicateurs d'injection intraveineuse. Par contre la moitié des étudiants évoquent les problèmes psychiatriques et la marginalisation associés à l'usage de drogue. Pour certains, l'image d'une personne mal habillée, peu soignée et d'un niveau social faible persiste. Peu d'entre eux voient le patient toxicomane comme un patient quelconque, tout à fait « commun ». Or dans la réalité la plupart de ces patients sont « normaux » d'apparence et pas obligatoirement marginalisés.

De nombreux étudiants considèrent le traitement de substitution, comme le remplacement d'un produit par un autre dans un objectif de sevrage (diminuer la dose de substantif alors que se serait impossible avec la drogue elle-même, et ce jusqu'à l'arrêt). Seulement deux étudiants les voient comme un moyen de réduire les risques sanitaires liés à l'usage de drogue alors que la très grande majorité d'entre eux connaissent (puisqu'ils les ont

évoqués) les risques liés au VIH, VHC et VHB lors de l'injection. Ils sont très dubitatifs quant à l'efficacité de ces traitements, souvent sans véritable avis. Cette idée est retrouvée parmi les pharmaciens d'officine interrogés : le traitement de substitution évoque le remplacement d'une drogue ou tout au moins d'une dépendance par une autre, puisque ceux-ci perdurent de nombreuses années.

Le malaise lié à la délivrance de Néocodion® ou de Stéribox® qui existe chez les pharmaciens se retrouve également parmi les étudiants. Légalement, ils ont le droit de délivrer mais un problème de conscience se pose : sont-ils des dealers en délivrant de la codéine, un Stéribox® ? REMPLISSENT-ILS leur rôle de professionnel de santé en refusant de délivrer à un patient dépendant, qui peut alors prendre des risques plus importants (nomadisme médical et donc plus aucun suivi, ou marché parallèle) ? Face à ces questions aucune réponse n'existe et il est donc difficile pour un pharmacien de savoir où se situer.

Par ailleurs il faut noter le sentiment de « peur » et de « crainte » que ressentent certains pharmaciens vis-à-vis de ces patients. Elles ont essentiellement deux origines : la peur de la violence et celle du « désordre » dans l'officine. Les CSST qui travaillent essentiellement en réseau sont encore confrontés à des pharmaciens qui refusent de prendre en charge des patients sous traitement de substitution par peur de perdre une partie de leur clientèle. Ces craintes sont nées, pour certains, à la suite d'une expérience négative, tandis que, pour d'autres, elles résident dans l'idée qu'ils se font de ces patients.

Ils sont donc peu, que ce soit parmi les étudiants ou les pharmaciens, à évoquer la notion de dialogue ou de simples conseils associés à la délivrance. Il semble que chacun rencontre des difficultés à trouver du sens dans une relation thérapeutique avec le patient toxicomane ainsi qu'à conserver une égalité de « traitement » ou de « comportement » comme avec tout autre patient.

2. Difficultés liées à l'agencement de l'officine et au manque de disponibilité

Amorcer un dialogue avec des patients pharmacodépendants, évoquer leurs difficultés et problèmes par rapport à leur dépendance et/ou leur(s) traitement(s) demande du temps, de la disponibilité et un minimum de confidentialité. Or il s'agit ici d'un point particulièrement

difficile à mettre en place en officine du fait de l'agencement des officines où les différents comptoirs sont proches les uns des autres. Ces problèmes se trouvent intriqués et donc renforcés lorsque le patient se présente en heure de pointe, l'attente des autres patients et leur proximité ne permet alors pas de pouvoir discuter. Le CSST La Rose des Vents à St-Nazaire a élucidé ce problème de disponibilité en faisant signer un contrat tripartite (CSST/ Pharmacien/ patient) obligeant le patient à se présenter à la pharmacie pendant un créneau horaire déterminé. Cependant ceci ne peut être mis en place que lorsqu'il s'agit d'un travail en réseau, et donc essentiellement lors de traitement de substitution, mais lorsqu'il s'agit d'un patient pharmacodépendant à tout autre médicament le problème reste entier.

3. Origine réglementaire

La réglementation concernant les stupéfiants et psychotropes est particulièrement rigoureuse. Or il y a une inadéquation de la liberté de prescription au remboursement (basé sur la réglementation). En effet, un médecin a en théorie une liberté de prescription à partir du moment où il juge que le traitement est adapté à son patient. Il est donc en droit de faire de chevaucher deux ordonnances s'il juge que son patient était sous-dosé et qu'il faut augmenter la posologie ou encore de prescrire une spécialité à des posologies hors AMM (hypnotique par exemple) si ceci lui semble nécessaire pour la bonne santé de son patient. Le problème se pose alors pour le pharmacien qui d'une part n'a légalement pas le droit de d'exécuter une ordonnance « non réglementaire » et d'autre part, même s'il adhère à la prescription du médecin, ne peut demander le remboursement pour ces prescriptions : le patient a donc le traitement le plus adéquate, mais ne peut prétendre au remboursement. Compte tenu des changements récents dans la réglementation des stupéfiants et surtout dans celle des substances soumises à la réglementation des stupéfiants, nous allons l'envisager de façon détaillée dans la partie suivante.

III. Réglementation

1. Réglementation des stupéfiants

La liste des substances classées comme stupéfiants, leur durée maximale de prescription et le fractionnement de la délivrance figure en annexe 6.

1.1 Réglementation de la prescription

« 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 28 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." (Art. R5132-30 du Code de la Santé Publique (CSP)). Ces substances ne peuvent être prescrites (et délivrées) que lorsqu'elles sont contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation (Art. R5232-29 du CSP).

La prescription, « ainsi que toute commande à usage professionnel de médicaments ou produits destinés à la médecine humaine ou de médicaments destinés à la médecine vétérinaire, qui sont classés comme stupéfiants » doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée (Art. R5132-5 du CSP). Le prescripteur « 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. » (Art. R5232-29 du CSP).

1.2 Prescription de la méthadone

La méthadone est soumise à la réglementation des stupéfiants mais ses conditions de prescriptions ont été modifiées au 30 janvier 2002. Avant cette date, la prescription de méthadone, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les

toxicomanes dépendants majeurs à un produit opiacé, était réservée aux médecins des CSST. La circulaire DGS/DHOS n°2002/57 a étendue cette prescription aux médecins qui exercent en établissement de santé. Cette évolution a pour objectif principal de créer les conditions permettant de rendre la méthadone plus accessible, de toucher des personnes qui ne fréquentent pas habituellement les centres de soins et, ainsi, de répondre aux besoins d'un plus grand nombre de patients usagers de drogues. Il s'agit de diversifier les lieux et les situations dans lesquels peut être entrepris, dans le cadre d'un suivi médico-psycho-social adapté, un traitement de substitution.

1.3 Réglementation de la délivrance

Les pharmaciens sont autorisés à délivrer des substances stupéfiantes une fois leur diplôme enregistré en préfecture comme le stipule l'article R5132-76 du CSP : « par dérogations aux dispositions du premier alinéa tiennent lieu d'autorisation, pour le seul usage professionnel : 1°L'enregistrement à la préfecture prévu à l'article L5125-16 pour les pharmaciens titulaires d'une officine et les pharmaciens gérants des pharmacies mutualistes »

La dispensation des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut excéder une durée de traitement de 28 jours, 14 jours ou 7 jours selon la spécialité. Pour certains d'entre eux la délivrance doit être fractionnée. L'arrêté correspondant mentionne alors 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 » (Art. R5132-30 du CSP).

« 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 date 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 stupéfiant ou soumis à la prescription 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. » (Art R.5132-33 du CSP)

Lors de la délivrance, la réglementation prévoit que « les personnes habilitées à exécuter les ordonnances ou les commandes comportant des médicaments, produits ou préparations relevant de la présente section doivent aussitôt les transcrire à la suite, sans blanc, rature ni surcharge, sur un registre, prévu en ce qui concerne le pharmacien à l'article R. 5125-45, ou les enregistrer immédiatement par tout système approprié. 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. 5132-35, 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 » (art. R.5132-9 du CSP). « 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 » (Art. R.5132-34).

« Les transcriptions ou enregistrements comportent pour chaque médicament ou produit délivré un numéro d'ordre différent et mentionnent :

1. le nom et l'adresse du prescripteur ou de l'auteur de la commande et, selon le cas : le nom et l'adresse du malade ; le nom et l'adresse du détenteur du ou des animaux ; la mention Usage professionnel
2. La date de délivrance
3. La dénomination ou la formule du médicament, du produit ou de la préparation ;
4. Les quantités délivrées ; » (art. R. 5132-10 du CSP)

Par ailleurs, sans préjudice de ces transcriptions, « le pharmacien est tenu d'enregistrer le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade. De plus si le porteur de l'ordonnance est inconnu du pharmacien, celui-ci est tenu de demander une justification d'identité dont il reporte les références sur le registre prévu à l'article R.5132-9. » (Art. R.5132-35 du CSP). Les registres, les éditions de ces enregistrements sont faits par périodes maximales d'un mois et conservés pendant dix ans (Art. R5132-10 du CSP).

Lorsqu'il s'agit de préparations magistrales destinées à la médecine humaine ou de médicaments vétérinaires extemporanés classés comme stupéfiants, l'étiquette doit comporter

- « 1° nom et adresse du pharmacien (ou du docteur vétérinaire dispensateur) ;
- 2° numéro d'enregistrement ;
- 3° posologie et mode d'emploi.

L'étiquette est blanche lorsque le médicament est destiné aux voies nasale, orale, perlinguale, sublinguale, rectale, vaginale, urétrale ou est injectable.

Elle est rouge, avec la mention « Ne pas avaler » pour les préparations à usage humain ou « Ne pas faire avaler » pour les médicaments vétérinaires, imprimée en caractères noirs lorsque le médicament est destiné aux autres voies d'administration. Afin d'inscrire le numéro d'enregistrement, la posologie et le mode d'emploi, elle peut comporter un espace blanc de dimension suffisante (...)

Dans tous les cas ces médicaments portent une contre-étiquette, avec la mention Respecter les doses prescrites en caractères noirs sur fond rouge » (Art. R.5132-18 du CSP).

Le pharmacien rend l'original de l'ordonnance au patient sur lequel il a préalablement reporté le « timbre de l'officine, le ou les numéros d'enregistrement prévus à l'article R5132-10 [*numéros d'ordonnancier*], la date d'exécution, les quantités délivrées » (Art. R.5132-13 du CSP). « 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. 5132-13, est conservée pendant 3ans par le pharmacien. Classées alphabétiquement par nom de prescripteur et chronologiquement, ces copies sont présentées à toute réquisition des autorités de contrôle » (Art. R5132-35 du CSP).

1.4 Gestion des stupéfiants à l'officine

La détention de stupéfiants implique que l'officine comporte « une armoire ou un local de sécurité destiné au stockage des médicaments et produits classés comme stupéfiants ainsi qu'il est prévu à l'article R5121-28 » Ces armoires ou locaux sont fermés à clef et ne doivent rien contenir d'autre (Art. R5132-80). Un arrêté du 22 février 1990 précise que ces armoires ou locaux doivent également être munis « d'un système d'alerte ou de sécurité renforcé contre toute tentative d'effraction. Toute quantité trouvée en dehors desdites armoires ou locaux sera saisie». Tout vol ou détournement doit être signalé sans délai aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'AFSSAPS (Art. R5132-80, Art. R5132-87).

La détention de substances stupéfiantes sous forme de matière première nécessite un étiquetage particulier : « les récipients ou emballages contenant des médicaments ou produits relevant de la réglementation des stupéfiants et n'ayant pas fait l'objet d'un conditionnement

destiné au public sont revêtus d'une étiquette d'un format adapté à leur volume, apposée de manière à ne pouvoir être involontairement détachée. Cette étiquette porte de façon apparente, en caractères noirs lisibles, indélébiles, les indications suivantes :

1° La dénomination du contenu ;

2° Les poids brut et net

3° L'indication d'origine : les noms et adresse du fabricant ou du distributeur ou de l'importateur ;

4° Une tête de mort à tibia croisés sur un fond carré de couleur orangé-jaune et de dimensions suffisantes ; ce carré est placé à l'angle supérieur gauche de l'étiquette.

5° Un numéro de référence pour chaque récipient ou emballage.

Pour les spécialités pharmaceutiques relevant de la réglementation des stupéfiants, le filet coloré prévu à l'article R.5132-15 est de couleur rouge. » (Art. R.5132-38 du CSP).

L'acquisition des substances stupéfiantes et préparations classées comme stupéfiants ne peut avoir lieu que sur remise par le pharmacien (à son grossiste) de deux volets foliotés extraits d'un carnet à souches imprimé et réparti par l'ordre national des pharmaciens (Art.R5132-28 du CSP). « L'un des volets porte le nom et l'adresse de l'acquéreur, sa signature et la date de la commande. Il mentionne en toutes lettres la dénomination des produits commandés et leur quantité. Il est conservé par le cédant.

Le second volet ne porte mention que des nom et adresse de l'acquéreur et de la nature des produits. Il est renvoyé, sans délai, à l'acquéreur par le cédant qui le complète :

1° En indiquant le cas échéant le numéro de référence prévu à l'article R.5132-79 ou à l'article R.5132-38 et le numéro d'ordre prévu à l'article R. 5132-81 ;

2° En indiquant les quantités livrées et la date de livraison ;

3° En y apposant son timbre et sa signature.

Les pièces sont conservées trois ans par les intéressés pour être présentées à toute réquisition des autorités compétentes» (Art. R5132-28 du CSP).

Lors des transports (grossiste-officine), « les emballages extérieurs des colis ne doivent comporter aucune autre indication que le nom et l'adresse de l'expéditeur et du destinataire.

Les colis sont cachetés ou scellés à la marque de l'expéditeur » (Art. R5132-79 du CSP)

Ces entrées et sorties de substances et médicaments classés comme stupéfiants doivent être inscrites sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police (Art. R5132-36) : le registre comptable des stupéfiants. « L'autorité qui vise ce registre se fait

présenter l'autorisation délivrée en application de l'article R.5132-76. La date et le numéro de cette autorisation sont mentionnés à la première page du registre. L'inscription de chaque opération sur le registre reçoit un numéro d'ordre qui peut s'appliquer à tous les produits ayant fait l'objet d'une livraison unique. Elle doit être faite au moment de l'opération sans blanc, ni rature, ni surcharge. Elle indique les nom, profession et adresse soit du cessionnaire, soit du cédant, la quantité du produit acquis ou cédé, sa dénomination ou sa composition et le numéro de référence prévu à l'article R.5132-79(...)

Dans le cas de cessions successives d'un produit sous emballage revêtu d'un cachet d'origine, le numéro de référence porté sur l'étiquette d'origine doit être conservé. » (Art. R.5132-81 du CSP)

« L'inscription des entrées et des sorties se fait mensuellement par relevé global comportant la date à laquelle il a été établi. L'inscription des entrées comporte la désignation et la quantité de stupéfiants reçus. L'inscription des sorties comporte :

1° Pour les préparations magistrales et officinales, y compris celles qui sont mentionnées à l'article R. 5132-2, la désignation et la quantité de stupéfiants utilisés ;

2° Pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités délivrées.

Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre.

Ces inscriptions sont faites sans blanc, ni rature, ni surcharge.

Chaque année, chaque titulaire d'un registre spécial procède à l'inventaire du stock, par pesées et décomptes. Les différences constatées entre la balance et l'inventaire sont soumises à l'appréciation du pharmacien inspecteur de la santé publique lors de la première visite qui suit l'établissement de l'inventaire.

Le registre spécial est conservé dix ans à compter de sa dernière mention, pour être présenté à toute réquisition des autorités de contrôle. » (Art. R5132-36)

Concrètement (Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 2004),

- la comptabilité des substances doit comporter
 - inscription avec n° d'ordre
 - sans blanc, ni rature, ni surcharge.
 - Transcription au moment de la réception et de la livraison
 - Indications obligatoires :
 - ⊕ Références : vendeur ou acheteur
 - ⊕ Quantité d'origine (ou quantité reçue)
 - ⊕ Quantité obtenue après transformation ;
 - ⊕ Date de la transaction
 - Balance mensuelle.
 - Inventaire annuel obligatoire

- Différences constatées entre sorties et entrées soumises à l'appréciation de l'inspecteur
- La comptabilité des spécialités doit comporter
 - Balance mensuelle.
 - Inventaire annuel obligatoire.
 - Différences constatées entre sorties et entrées soumises à l'appréciation de l'inspecteur

En cas de cession d'une officine, le pharmacien cédant procède, en présence de l'acquéreur, à l'inventaire des substances, préparations ou médicaments classés comme stupéfiants. « Cet inventaire est consigné sur le registre spécial des stupéfiants et contresigné par les intéressés. Le cédant remet à l'acquéreur qui lui en donne la décharge le registre spécial des stupéfiants et les pièces à conserver en vertu des articles R.5132-28, R.5132-35 et R.5132-32.

En cas de fermeture définitive de l'officine, ce registre et des pièces sont déposées à l'inspection régionale de la pharmacie. L'inspecteur régional procède à la destruction des substances. » (Art. R5132-37)

2. Réglementation des substances soumises à la réglementation des stupéfiants

Les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants sont :

- Rohypnol®=flunitrazépam
- Subutex®= buprénorphine
- Temgésic®=buprénorphine
- Tranxène® 50mg=clorazépate dipotassique.

Il s'agit ici molécules qui font l'objet d'une pharmacodépendance, abus et détournement important comme nous l'avons vu dans la première partie. Cette législation particulière a donc été mise en place pour ces médicaments dans le but de sécuriser la prescription des médecins et la délivrance tout en allégeant les contraintes de délivrance et de

gestion pour le pharmacien. Ces spécialités sont soumises à l'article R5132-29, R5132-30, R5132-33 et R5132-35 du CSP (Conseil Central de la section A de l'Ordre National des Pharmaciens, 2004).

2.1 Conditions de prescriptions

Les règles de prescription sont les mêmes qu'avec les stupéfiants : ordonnances sécurisées, écriture en toutes lettres (Art. R5132-29 du CSP). La durée maximale de prescription est de 28 jours pour le Subutex® et le Tranxène® 50, 30 jours pour le Temgésic® et 14 jours pour le Rohypnol®. Le renouvellement de la prescription est interdit sauf pour le Temgésic® (Conseil Central de la section A de l'Ordre National des Pharmaciens, 2004).

2.2 Conditions de dispensation

La dispensation est fractionnée par période de 7 jours pour le Rohypnol® et le Subutex® sauf si le prescripteur mentionne « délivrance en une seule fois » sur l'ordonnance (Art. R5132-30 du CSP). Pour ces deux spécialités le délai de présentation de l'ordonnance doit également être inférieur à 24 heures pour que celle-ci soit exécutée dans sa totalité (Art. R5132-33). 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 », c'est-à-dire que le pharmacien doit déconditionner (Art. R5132-33 du CSP).

Le Temgésic® et le Tranxène ® 50mg ne sont pas soumis à ces trois notions : fractionnement, déconditionnement et délai de présentation de l'ordonnance.

Le chevauchement des ordonnances est interdit pour le Subutex®, le Rohypnol® et le Tranxène® 50mg soumis au 2^{ème} alinéa de l'article R5132-33 du CSP, c'est-à-dire : « Une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiant ou soumis à la prescription 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. ». Le Temgésic®, pour lequel le renouvellement est autorisé, est soumis à l'article R5132-14 qui stipule « le renouvellement de la délivrance d'un médicament, d'un produit ou d'une préparation relevant de la présente section ne peut avoir lieu qu'après un délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées. Tout

renouvellement fait l'objet d'un nouvel enregistrement. Lorsque le renouvellement est effectué par le même dispensateur, l'enregistrement peut consister en la seule indication du numéro afférent à la délivrance précédente. Sont ajoutée sur l'ordonnance les mêmes indications que celles énumérées à l'article R5132-13. » .

A propos de ces enregistrements, si pour les stupéfiants ils se faisaient sur l'ordonnancier, pour ces spécialités ils ont lieu sur un registre spécifique classique ou informatisé. Les registres, les éditions des enregistrements sont faits par périodes maximales d'un mois et sont conservés pendant dix ans (art. R.5132-10).

Comme pour les stupéfiants, ces spécialités sont soumises à l'article R5232-35 du CSP, ainsi « une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants, revêtue des mentions prévues à l'article R. 5132-13, est conservée pendant 3ans par le pharmacien. Classées alphabétiquement par nom de prescripteur et chronologiquement, ces copies sont présentées à toute réquisition des autorités de contrôle »

2.3 Conditions de gestion

C'est à ce niveau que les contraintes sont allégées pour le pharmacien. En effet, au niveau du stockage tout d'abord, ces substances sont rangées parmi les autres médicaments et ne répondent pas l'article R5132-80 obligeant le rangement des stupéfiants dans une armoire fermée à clé et prévu à cet effet. Au niveau de la commande ensuite puisqu'elle ne nécessite pas l'emploi du carnet à souche obligatoire pour les stupéfiants. Enfin, ces spécialités ne sont pas soumises à un suivi comptable particulier nécessitant l'emploi d'un registre spécial (Conseil Central de la section A de l'Ordre National des Pharmaciens, 2004).

2.4 Recommandations concernant les réseaux de substitution.

Il n'existe pas d'article de loi concernant la prise en charge des patients usagers de drogue par les pharmaciens, mais les Conseils nationaux des Ordres des pharmaciens et des médecins ont adoptés des « Recommandations de prise en charge des patients usagers de

drogues dans le cadre des traitements de substitution » publiées en 2002. L'objectif est de formaliser le rôle des et des pharmaciens face au développement des traitements de substitution dans le cadre des réseaux.

Ces recommandations précisent que « les médecins et pharmaciens qui prennent en charge des patients toxicomanes dans le cadre des réseaux doivent être :

- Motivés et volontaires : une indispensable motivation conditionne la bonne marche du réseau et rend acceptables les difficultés inhérentes au travail avec les patients toxicomanes. Cet investissement s'effectue tant au niveau personnel que dans l'intégration du toxicomane dans le fonctionnement soit du cabinet médical, soit de l'officine.
- Formés sur l'approche psychologique des patients toxicomanes et la connaissance de leur personnalité, sur les pathologies de la toxicomanie, leur caractéristique et les risques infectieux inhérents (formation universitaire et/ou continue).
- Engagés à participer à une action pluridisciplinaire. » (Ordre des Pharmaciens, 2002)

Les réseaux créés doivent effectivement être pluridisciplinaires : ils sont ouverts à tous les professionnels de santé qui souhaitent y participer mais doivent comprendre au moins un médecin généraliste ou spécialiste et un pharmacien, puis selon les besoins des travailleurs sociaux, des psychologues, des éducateurs.... Ce réseau peut être rattaché à une structure spécialisée référente (hôpital ou consultation spécialisée). Lors de sa création, les professionnels doivent prévoir :

- des moyens de communications permettant la transmission des informations entre eux dans le respect des règles de secret et de confidentialité
- des méthodologies d'évaluation des activités réalisées dans le but d'améliorer la qualité des prises en charge effectuées
- l'organisation du suivi et l'évaluation des prises en charge, celles-ci devant être réalisées en collaboration avec la DDASS dans un but épidémiologique de santé publique (Ordre des Pharmaciens, 2002).

Ces réseaux doivent faire l'objet d'une déclaration auprès des DDASS et en informer les ordres des médecins et des pharmaciens ainsi que les organismes d'assurance maladie (Ordre des Pharmaciens, 2002).

Il faut noter que le nombre de patients pris en charge par les médecins et pharmaciens doit être compatible avec l'activité du cabinet médical ou de l'officine, dans le but de pouvoir fournir des soins de qualité. Chaque patient, lors de sa prise en charge, souscrit un contrat d'engagement de soin avec les soignants d'une part, et l'assurance maladie d'autre part. Il

désigne alors, parmi les membres du réseau, le médecin et le pharmacien de son choix de sorte que les noms de ceux-ci soient mentionnés sur les ordonnances sécurisées afin de limiter le nomadisme médical (Ordre des Pharmaciens, 2002).

3. Réglementation des psychotropes

3.1 Les anxiolytiques

Les médicaments concernés sont les suivants (Ordre des Pharmaciens, février 2001) :

- alprazolam=Xanax®
- bromazépam = Lexomil®, Quiétiline®, Anxyrex®
- buspirone = Buspar®
- chlordiazépoxyde = Librax®
- clobazam = Urbanyl®
- clorazépate dipotassique = Tranxène®
- clotiazépam = Véatran®
- diazépam = Valium Roche®, Novazam-Gé®
- éthyl loflazépate = Victan®
- étifoxine = Stresam®
- hydroxyzine = Atarax®
- lorazépam = Témesta®, Equitam-Gé®
- méprobamate = Equanil®
- nordazépam = Nordaz®
- oxazépam = Séresta®
- prazépam = Lysanxia®
- tofisopam = Sériel®

Les dispositions suivantes s'appliquent aux spécialités citées précédemment à l'exception du Tranxène® 50mg puisqu'il s'agit d'un médicament soumis à la réglementation des stupéfiants (arrêté du 23 décembre 2003 paru au JO du 8 janvier 2004)

Ces médicaments sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses avec une durée maximale de prescription de douze semaines.

Les pharmaciens « ne sont autorisés à effectuer la première délivrance de ces médicaments ou produits que sur une ordonnance datant de moins de trois mois. La délivrance d'un médicament ou produit relevant de la liste 1 ne peut être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement. » (Art. R5132-22 du CSP). Les dispensateurs sont tenus d'exécuter les renouvellements « qu'après un délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées. Tout renouvellement fait l'objet d'un nouvel enregistrement. Lorsque le renouvellement est effectué par le même dispensateur, l'enregistrement peut consister en la seule indication du numéro afférent à la délivrance précédente. » (Art. R5132-14 du CSP)

Le pharmacien, selon l'article R5132-13 du CSP, est tenu d'apposer sur l'ordonnance :

« 1°Le timbre de l'officine ;

2°Le ou les numéros d'enregistrement prévus à l'article R. 5132-10 ;

3°La date d'exécution ;

4°Les quantités délivrées ;

5°Le cas échéant, les mentions prévues au premier alinéa de l'article R. 5125-53 » c'est-à-dire le nom du médicament ou du produit délivré lorsqu'il délivre un médicament ou un produit autre que celui qui a été prescrit, ainsi que sa forme pharmaceutique et le nombre d'unités de prise si celles-ci diffèrent de la prescription (Art. R. 5125-53)

3.2 Les hypnotiques

Ces médicaments sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses avec une durée maximale de prescription de (Ordre des Pharmaciens, 1^{er} mars 2001) :

- 4 semaines :
 - butobarbital
 - clorazépatie dipotassique=Noctran®
 - estazolam=Nuctalon®
 - loprazolam= Havmane®
 - lormétazépam=Nocatamide®

- méprobamate = Mépronizine®
- nitrazépam=Mogadon®
- zopiclone = Imovane®
- zolpidem = Stilnox®

- 2 semaines

- triazolam = Halcion®

- 2 semaines avec fractionnement de 7 jours

- flunitrazépam = Rohypnol®

La première délivrance doit avoir lieu sur une ordonnance datant de moins de trois mois. Le pharmacien doit apposer sur l'ordonnance le timbre de l'officine, le ou les numéros d'enregistrement prévus à l'article R.5132-10, la date d'exécution, les quantités délivrées (Art. R5132-13) ainsi que le nom du médicament délivré si il diffère de celui qui est prescrit (Art. R5125-53 du CSP). Tout renouvellement est interdit. Ces dispositions s'appliquent aux spécialités citées précédemment à l'exception du flunitrazépam = Rohypnol® puisqu'il s'agit d'un médicament soumis à la réglementation des stupéfiants (arrêté du 1^{er} février 2001).

4. Réglementation : déclaration au CEIP

Les CEIPs recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives notifiés par les professionnels de santé et les évaluent grâce à des outils adaptés. Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme doit obligatoirement déclarer les cas de pharmacodépendances graves ou d'abus graves d'une substance, plante, médicament ou autre produit au CEIP sur le territoire duquel ces cas ont été constatés (art. R5132-114). De même tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le CEIP sur le territoire duquel ces cas ont été constatés (art. R5132-114). Cette déclaration peut se faire sur papier libre ou à l'aide de la fiche cerfa (la fiche de déclaration figure en annexe 7). Les éléments nécessaires à la constitution d'un dossier de pharmacodépendance sont :

- les données sur le malade : identification, sexe, âge, poids, taille (si possible), département de résidence, antécédents (notamment d'addiction), etc.
- les substances prises : nom, voie d'administration, date de début, indications, etc. à la fois pour le(s) médicament(s) suspect(s) et pour les autres.
- l'effet indésirable : description, date d'apparition, évolution, etc. à accompagner, si possible, des copies de comptes-rendus d'hospitalisation, de courriers médicaux, d'examens complémentaires, etc.
- le notificateur : nom, adresse, profession, etc.

Il faut noter que les laboratoires pharmaceutiques exploitant un médicament sont également tenus de déclarer immédiatement tout cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de ce médicament (art. R5132-115). La notification se fait alors à l'aide d'une fiche CIOMS à l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'AFSSAPS.

Partie III :
Solutions envisagées par les
partenaires de santé

Il s'agit ici d'apporter quelques éléments de réponse aux questions, interrogations et problèmes que rencontrent les pharmaciens au quotidien. Les difficultés signalées concernant des domaines divers, nous avons contacté pour chacun d'eux les professionnels de santé correspondant, à savoir les médecins (généraliste, psychiatre, spécialiste en addictologie) pour la prise en charge clinique du patient, le conseil de l'ordre pour les problèmes réglementaires et juridiques, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie pour les remboursements, les Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes pour les difficultés rencontrées plus particulièrement avec les patients sous traitement de substitution, et le CEIP de Nantes pour son rôle informatif sur les pharmacodépendances. Si ces différents partenaires sont une aide face aux problèmes rencontrés, ils attendent également du pharmacien d'officine un comportement particulier face à ces situations.

I. Les apports des médecins spécialistes ou généralistes.

Les médecins occupent une place prépondérante dans les relations entre le pharmacien et les autres professionnels de santé dans le cadre des pharmacodépendances. Il s'agit souvent du premier partenaire de santé avec lequel les pharmaciens se mettent en relation pour améliorer la prise en charge des patients concernés. Cependant les situations et moyens dont disposent les médecins généralistes et spécialistes ne sont pas les mêmes. Nous avons interrogé un médecin généraliste, Mme Castellani, et deux spécialistes, Mme Bronnec, psychiatre et M. George, spécialiste en addictologie.

Une des premières attentes formulées vis-à-vis du pharmacien est le signalement du patient pharmacodépendant à son médecin traitant. En effet les médecins attendent du pharmacien qu'il sache repérer les patients concernés, qu'il puisse les alerter par rapport à leur comportement vis-à-vis des médicaments, qu'il ait une bonne connaissance de la réglementation et qu'il fasse preuve de rigueur dans son application, « sans rejet ni jugement ni moralisation » comme le stipule M. George. La prise de contact avec le médecin est

particulièrement attendue lorsque le pharmacien suspecte un non-respect des prescriptions ou la falsification d'ordonnances.

Lorsque le pharmacien est confronté à une difficulté concernant une ordonnance (chevauchement, plusieurs prescripteurs...) et qu'il ne peut joindre les prescripteurs, ceux-ci souhaitent que le pharmacien opère un « dépannage » d'un ou deux comprimés en attendant de pouvoir les contacter. Mme Bronnec précise que la délivrance de l'ordonnance est possible, tout en prenant contact ultérieurement avec le prescripteur, « si c'est un patient connu de la pharmacie et qu'il ne semble pas aller trop mal ». Lorsqu'il s'agit d'un problème de poly-prescriptions, Mme Castellani souligne que l'ensemble des prescripteurs doit être informé. De même, la délivrance d'une ordonnance d'un patient qui se présente toujours en avance (ou en retard) pour son renouvellement, demande une rigueur réglementaire « sans psychorigidité » ou une « souplesse maîtrisée » tout en prévenant systématiquement le médecin, qui donnera ou non son accord pour la délivrance. Il pourra ainsi reposer un cadre, reprendre les difficultés rencontrées avec le patient lors de la consultation suivante.

Au comptoir, les pharmaciens sont encore régulièrement confrontés à des prescriptions de « complaisance ». Les médecins interrogés sont unanimes concernant la cause de cette pratique mais leur avis diverge quant à l'attitude à adopter. Il s'agit en effet de médecins qui subissent une forte pression de la part des patients, « souvent dépendants des benzodiazépines et hypnotiques » selon Mme Bronnec. Les médecins prescrivent par « tranquillité » dans ce cas précise Mme Castellani et pour M. George « toute puissance ou instinct de transgression n'épargne personne, même les médecins ». Face à ce type de prescription, Mme Bronnec conseille de délivrer l'ordonnance car il est possible qu'elle ait été prescrite pour éviter une « rupture du lien thérapeutique » et « à la longue on [les médecins] peut revoir ses prescriptions à la baisse ». Pour M. George il est préférable d'adopter l'attitude inverse c'est-à-dire un « refus de délivrance » car « ce n'est pas un soin mais une défonce ». Cette divergence de point de vue se retrouve également lorsque le pharmacien est face à une ordonnance d'hypnotique par exemple, dont la posologie est élevée, ou lorsque la prescription a été réalisée un mois plus tôt (lors de la même consultation que pour l'ordonnance précédente), ou encore lorsque l'hypnotique est prescrit sur l'ordonnance du patient et rajouté en plus sur celle de son (sa) conjoint(e). Mme Castellani explique que ces pratiques sont liées d'une part au manque de temps dont dispose les médecins et d'autre part à une raison économique : elles évitent ainsi au patient de revenir tous les mois en consultation. Il est alors conseillé d'appeler le médecin mais bien souvent, si l'ordonnance est tout à fait acceptable par ailleurs, le pharmacien n'a pas d'autre choix que de délivrer comme le stipule Mme Bronnec. Par contre pour M. George, le pharmacien ne doit faire preuve d'« aucune souplesse ». Le rappel de la règle est capital dans les soins à la dépendance. Mais cela ne veut

pas dire « sans discussion » et il est bien évident que chaque situation doit être considérée au cas par cas.

Parmi les difficultés liées à la pharmacodépendance, les pharmaciens signalent souvent le cadre plus précis des traitements de substitution. Dans ce contexte, deux situations qui sont directement liées aux prescriptions médicales posent des problèmes: le manque de suivi médecin-pharmacien (absence du nom de la pharmacie sur l'ordonnance, prise de contact médecin-pharmacien en début de traitement...) et les prescriptions de sulfate de morphine en traitement de substitution (sans mention « accord avec le médecin de la Sécurité Sociale » ou « hors AMM »).

Dans le premier cas, M. George précise que « les médecins sont souvent trop « flous » dans leurs prescriptions (respect des normes de prescriptions) et les pharmaciens acceptent trop souvent ce flou devant lequel ils sont sans doute désarmés ». Selon lui, une des solutions face à ce type de situation serait d'avoir un suivi par un Comité Départemental de Suivi de la Substitution, qui pour le moment est inexistant. Ce comité de suivi devrait être « ordinal ou autre, mais privé et non préfectoral ».

L'existence de prescriptions de sulfate de morphine en traitement de substitution paraît saugrenue ; plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer leur fréquence : selon Mme Bronnec il s'agit sans doute d'une « méconnaissance du médecin », tandis que la raison évoquée par Mme Castellani rejoint celle de M. George, à savoir la même cause que pour les prescriptions de « complaisance » : « Toute puissance ou instinct de transgression qui n'épargne pas même les médecins ». Face à ce type de prescription, la première attitude du pharmacien doit être d'appeler le médecin pour l'informer du problème posé, « avant de délivrer le produit éventuellement » selon Mme Bronnec, tandis que pour M. George le pharmacien doit refuser de délivrer car « ce n'est pas un soin mais une défonce ».

Par ailleurs, les médecins généralistes ne disposent que de la buprénorphine pour la prise en charge des patients pharmacodépendants majeurs aux opiacés. Selon l'intensité de la pharmacodépendance il est parfois nécessaire pour avoir une thérapeutique efficace de prescrire des posologies de buprénorphine supérieures à l'AMM. La question se pose alors de savoir s'il ne serait pas préférable d'orienter les patients vers un centre spécialisé pour être traités par de la méthadone. M. George explique que ces prescriptions sont peut-être dues à une mauvaise connaissance des indications de la méthadone par les médecins généralistes, mais aussi et surtout, au fait qu'il y a « bien peu de places « méthadone » dans les centres spécialisés ».

De façon générale, même si selon les situations certains médecins attendent du pharmacien une délivrance de l'ordonnance et d'autres au contraire un refus et un respect de la réglementation, tous attendent du pharmacien à la fois une prise de contact avec le prescripteur en cas de difficulté (précisant la prescription ou repérant une déviance du patient) et un dialogue avec le patient dans le but d'améliorer la prise en charge de ce celui-ci.

II. Les apports du service médical de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie

La CPAM peut renseigner le pharmacien dans deux situations : les problèmes de remboursements et le nomadisme médical.

Concernant les difficultés de remboursement deux situations se présentent régulièrement au pharmacien : le remboursement d'une ordonnance pour laquelle se pose un problème de non-respect des règles de prescription ou de délivrance et l'ouverture des droits d'un assuré. Par rapport au remboursement de chaque ordonnance, la réponse est claire: si la réglementation est respectée au niveau de la délivrance, la caisse primaire doit rembourser le patient, ou le pharmacien dans le cadre du Tiers-Payant. Ceci signifie qu'à partir du moment où le pharmacien se voit présenter une ordonnance recevable, même si sur celle-ci la posologie est augmentée, ou s'il s'agit d'une prescription de « complaisance » ou encore si le médicament est prescrit pour le conjoint, le remboursement sera effectué. Par contre dans le cas où le pharmacien délivre une ordonnance en avance, ou lorsqu'il y a chevauchement entre deux ordonnances sans mentions particulières sur l'ordonnance, il s'expose à un refus de remboursement éventuel de la caisse.

Le problème de l'ouverture des droits d'un assuré est plus complexe. En effet, en cas de déviance remarquée, la CPAM peut convoquer l'assuré, en le menaçant de fermeture

des droits s'il ne se présente pas. Cependant quelle que soit la réaction du patient (présentation ou non, même après plusieurs rappels), la fermeture des droits ne peut se faire facilement, d'autant qu'elle est définitive : il faut avoir la preuve que l'assuré détourne les médicaments et en faire une déclaration à la Police. Dans le cas où le patient se présente et est coopérant, il est mis en place un système de médecin-pharmacien référent. Cependant rien n'oblige ensuite l'assuré à respecter ce protocole, et, dans le cas qui nous intéresse, s'il se présente dans une autre pharmacie le remboursement devra avoir lieu. Ainsi un pharmacien qui a un doute sur l'ouverture des droits d'un de ces patients est invité à ce renseigner auprès de la CPAM, mais il faut savoir que la fermeture des droits est rarement effectuée compte-tenu des conséquences qu'elle implique.

La CPAM est également en mesure de renseigner un pharmacien qui suspecte un patient de faire du « nomadisme médical ». En effet, la CPAM est la seule structure dans la chaîne de soin qui possède les données à propos du nombre de médecins et de pharmacies fréquentés par le même patient. Si le patient concerné pratique effectivement le « nomadisme médical », la CPAM ne peut que conseiller au pharmacien d'en parler avec son patient, mais en aucun cas elle ne peut lui exiger de refuser de délivrer l'ordonnance. Si le « nomadisme » est important, l'assuré sera alors convoqué par le service médical de la CPAM. Les médecins prescripteurs ainsi que les pharmacies concernées seront alors prévenus du cas de leur patient. La CPAM attend ensuite des professionnels de santé une discussion avec le patient, mais ne peut leur demander de refuser de prescrire ou de délivrer. C'est dans cet objectif que la CPAM de Nantes a envoyé en 2003 aux prescripteurs et pharmacies concernés la liste de leurs patients pratiquant le « nomadisme médical » de façon importante. Le simple fait d'en parler aux patients et donc de leur montrer que l'on est au courant de leurs pratiques peut en amener certains à réfléchir sur leur comportement. D'autres bien évidemment changeront de pharmacies mais ils garderont en tête que leurs pratiques médicales sont vérifiées.

Dans ces cas de figure, la discussion avec le patient, et la prise de contact avec le médecin dans un second temps, représente l'unique attente de la CPAM envers les pharmaciens. Le service médical n'attend pas du pharmacien qu'il lui signale les cas rencontrés, les enquêtes réalisées régulièrement au sein de cette structure étant là pour repérer les patients les plus déviants. Il attend seulement une réaction aux courriers, aux signalements réalisés lorsque le pharmacien délivre une ordonnance à un des ces patients, qu'il ne reste pas silencieux face à ce problème.

Par ailleurs, pour diminuer les problèmes les plus fréquemment rencontrés, à savoir ceux avec la buprénorphine, la CPAM ne peut que conseiller, et souhaite fortement, un meilleur suivi médecin-pharmacien (avec, entre autres, le nom du pharmacien sur l'ordonnance et la prise de contact), même si ce tandem n'est que recommandé (alors qu'il est exigé pour la méthadone). Ce système permet un suivi plus rigoureux des patients, limitant ainsi les risques de déviance (abus ou détournement). Ceci semble concerner *a priori* plus particulièrement les prescripteurs, les pharmaciens n'étant que le deuxième maillon de la chaîne. Cependant rien n'interdit le pharmacien, au contraire, de prendre lui-même contact avec le médecin prescripteur pour s'assurer d'un bon suivi de son patient.

III. Les apports du CEIP

Le CEIP est un centre d'information. Ainsi il représente un appui et une aide importante pour tout pharmacien d'officine dans la mesure où un des rôles de ce centre est de répondre aux questions et interrogations des professionnels de santé. Ces questions, à partir du moment où elles concernent les médicaments et substances psychotropes, peuvent être très diverses : questions réglementaires (chevauchement...), pharmacologiques (interactions, pharmacologie, mode d'action...concernant les médicaments mais également les autres substances non médicamenteuses), questions d'orientation des patients. L'intérêt de ce service réside donc dans la diversité de son champ d'action. Le CEIP apporte une aide à la décision, il a un rôle de conseil et la réponse apportée n'a aucune valeur opposable (sauf si elle a un support réglementaire auquel cas l'article en question est envoyé au pharmacien) : le pharmacien reste donc entièrement libre et responsable de sa décision.

Les questions posées et difficultés rencontrées peuvent ensuite être traduites en notifications et donc alimenter les bases de données du CEIP. L'intérêt de ces notifications au niveau du CEIP réside dans la totale neutralité du centre vis-à-vis des molécules contrairement au traitement des notifications par le laboratoire pharmaceutique lorsqu'elles lui sont envoyées directement. L'anonymat du patient et du pharmacien sont alors complètement respectés et en aucun cas la réaction du pharmacien face à la situation rencontrée, ni la décision qui s'ensuit (dans le cas où le pharmacien la ferait savoir au centre), ne seront mentionnées. Ces notifications ne servent qu'à élaborer une base de données

répertoriant les molécules concernées par les problèmes de pharmacodépendance, d'abus, de détournement... l'exploitation de ces données au niveau national permettant ensuite de prévenir les différents professionnels sur les précautions à prendre vis-à-vis des plus importantes. Ainsi le CEIP attend du pharmacien un rôle de sentinelle et de vigilance par rapport au médicament et donc le signal de tous les cas d'abus, de détournement de médicaments, d'ordonnances suspectes indicatrices d'abus possibles, de demandes suspectes dans le cadre de l'automédication... Seul le pharmacien est à même de pouvoir les remarquer, et donc les signaler.

IV. Les apports du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens

L'avis du Conseil de l'Ordre face aux problèmes des pharmaciens semble capital, puisque par ses attributions il doit veiller au bon exercice de la profession et donc, par conséquent, au respect de la réglementation. Or il est parfois difficile aux pharmaciens d'officine d'appliquer rigoureusement cette réglementation. C'est pourquoi nous avons interrogé M. Le Reste, président du Conseil Régional des Pharmaciens des Pays de la Loire, dans le but de déterminer les droits des pharmaciens face aux difficultés fréquemment rencontrées à l'officine.

Le rôle du pharmacien d'officine est d'agir en toutes circonstances dans l'intérêt du patient. Il s'agit d'une notion capitale que chacun ne doit pas perdre de vue. C'est-à-dire que de façon générale, il se peut que la réglementation ne puisse pas être appliquée à la lettre, chaque pharmacien devant alors prendre ses responsabilités pour agir dans l'intérêt de la santé du patient et de la santé publique.

Parmi les difficultés les plus fréquentes rencontrées par les pharmaciens d'officine se posent celles des demandes de délivrance des médicaments formulées antérieurement à la date prévue, fixée par le fractionnement ou les renouvellements de prescription médicale, en particulier avec la buprénorphine. Certains patients ont perdu cette notion de cadre et il est donc nécessaire de les resocialiser. A ce sujet la législation est claire : il est interdit, sous

réserve d'une nouvelle prescription médicale mentionnant un chevauchement d'ordonnance, de délivrer de la buprénorphine pour une nouvelle semaine de traitement avant l'échéance de la première semaine. Cependant lorsque le patient est bien connu, qu'il présente des arguments recevables et vérifiables, le pharmacien peut être amené, en engageant alors sa responsabilité, à délivrer quelques comprimés. Il est possible également, dans ces circonstances, comme par exemple un départ en week-end ou un déplacement pour des raisons professionnelles, de demander au patient d'apporter, et montrer, le nombre de comprimés qui lui restent pour sa fin de semaine de traitement. Il s'agit alors de vérifier, et de lui rappeler, d'une part qu'il ne doit pas modifier son traitement et sa posologie sans l'accord de son médecin et, d'autre part, que cette délivrance est réalisée exceptionnellement dans un objectif d'aide à la resocialisation. Quoiqu'il en soit sans présentation d'une nouvelle ordonnance par le patient, le pharmacien ne doit pas réaliser une nouvelle délivrance de traitement avant l'échéance de la prescription initiale.

Cette réglementation n'est pas spécifique à la buprénorphine ou aux opiacés mais elle s'applique à la délivrance de tout médicament. En effet les textes prévoient que lors du renouvellement d'une prescription médicale, le pharmacien doit tenir compte des quantités de médicament précédemment délivrées la première fois.

Parmi les problèmes que rencontrent les pharmaciens avec les patients figure celui du « nomadisme médical ». Aucun texte, aucune réglementation particulière n'existe à ce sujet. Par conséquent, un pharmacien, qui a des suspicions sans certitudes, n'a aucun motif de refus de délivrance face à une ordonnance recevable. Néanmoins un dialogue avec le patient s'impose. Dans certains cas, la CPAM de Nantes a envoyé aux pharmacies et médecins la liste de leurs patients « nomades ». Même si, juridiquement, le moyen employé pour être informé n'est pas infaillible (simple lettre, non recommandée...) et donc sans valeur réelle, le pharmacien peut être au courant des pratiques de certains de ces patients (les plus déviants). Par conséquent, il est en droit de refuser de délivrer une ordonnance en avançant l'argument du « nomadisme médical ». En effet selon l'article R4235-61 du CSP « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament, si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance ». Si le patient refuse de l'accepter, il est alors possible pour le pharmacien d'appeler la CPAM pour confirmation. Le pharmacien peut également rédiger, dans le cas du refus, une opinion pharmaceutique qu'il communiquera ou non au prescripteur. Ceci permet de conserver une trace écrite pour expliquer cet acte.

Dans les problèmes de pharmacodépendance rencontrés avec les patients les pharmaciens font également état de la délivrance de codéinés à doses exonérées ou autres spécialités disponibles sans ordonnance. Il est important que chacun reste vigilant, voire ferme, face à ce type de délivrance à partir du moment où un mésusage ou détournement est suspecté. Par ailleurs, en ce qui concerne les codéinés, M. Le Reste rappelle que certaines de ces spécialités sont disponibles sans ordonnance car la quantité contenue dans chaque comprimé et la quantité totale délivrée au public dans une boîte sont inférieures aux doses maximales exonérées. Or au-delà de deux boîtes de Néocodion® par exemple la quantité totale délivrée ne permet plus d'être à des doses exonérées. Ceci signifie donc, pour ce cas, que le pharmacien n'a pas le droit de délivrer plus de deux boîtes de Néocodion®.

Les pharmaciens rencontrent également des difficultés avec certains de leurs confrères médecins. Les problèmes de prescription de sulfate de morphine en traitement de substitution, les prescriptions de complaisance ou encore les ordonnances non correctement rédigées nous ont souvent été rapportés par les pharmaciens lorsque nous les avons interrogés (Partie II).

Dans le premier cas, la prescription de sulfate de morphine en traitement de substitution est tolérée dans deux situations (note d'information du Directeur de la DGS du 27.06.96 suite à celle du 15.02.95 et à la circulaire du 11.02.95):

- nécessité thérapeutique, contre-indication, inadapation aux besoins du patient des traitements à la buprénorphine ou à la méthadone
- quand l'état du patient l'impose (les femmes enceintes que l'on ne peut pas mettre sous traitement de substitution ou un patient déjà sous sulfate de morphine et qui est totalement resocialisé, bien suivi par un prescripteur, un centre d'addictologie par exemple)

Ces situations doivent faire l'objet d'un accord avec le médecin conseil de la CPAM. En dehors de ces deux cas, et dans le cas où le prescripteur ne veut pas revenir sur sa prescription, il doit au moins être mentionné « hors AMM » sur l'ordonnance, de telle sorte qu'elle ne donne pas lieu à remboursement. Si la raison évoquée par le médecin pour cette prescription semble recevable, et donc que le pharmacien juge qu'il agit dans l'intérêt du patient, il peut délivrer. Dans le cas contraire il est du devoir du pharmacien de réorienter le patient vers un autre médecin ou vers un CSST.

Pour ce qui concerne les ordonnances de complaisance, et lorsque le prescripteur persiste et signe, le pharmacien en honorant cette ordonnance n'agit plus dans l'intérêt du

patient. Il engage donc pleinement sa responsabilité. Dans ce cas il est du devoir du pharmacien de réorienter le patient vers un CSST, notamment pour avoir une prise en charge mieux cadrée.

Pour la troisième situation, à savoir les ordonnances non correctement rédigées, le Conseil de l'Ordre, et M. Le Reste en l'occurrence, est clair sur le sujet : lorsqu'il s'agit de stupéfiants ou substances soumises à la réglementation des stupéfiants (buprénorphine entre autre) celles-ci ne sont pas recevables et doivent être retournées au médecin. Pour les médicaments inscrits sur liste 1 ou 2, ces ordonnances peuvent être acceptées et prises en charge par la sécurité sociale à condition que la ou les mentions manquantes sur l'ordonnance soient rajoutées avec l'accord du prescripteur.

De façon générale le pharmacien est sûr d'être dans ses droits à partir du moment où il respecte et applique la réglementation. Cependant face aux cas particuliers rencontrés chacun doit savoir prendre ses responsabilités pour agir dans l'intérêt de la santé du patient.

V. Les apports des Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST).

Les CSST sont un atout et une aide importante pour le pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient toxicomane ou sous traitement de substitution aux opiacés. Parmi ces centres, créés dans les années 70, nous avons choisi d'interroger Mme Brachet, qui connaît tout particulièrement les problèmes et difficultés rencontrés par les pharmaciens puisqu'elle présente une double compétence : docteur en pharmacie et directrice du CSST La Rose des Vents à St-Nazaire.

Les CSST ont pour mission l'accueil, l'évaluation de la situation, et l'accompagnement socio-éducatif et médico-psychologique du patient. Il s'agit donc pour des CSST comme la Rose des Vents de réduire les risques sanitaires, sociaux et psychologiques liés au comportement de consommation du patient. Pourquoi ne pas concevoir le rôle du pharmacien dans ce sens ? Dans cet objectif, une des premières attentes formulées vis-à-vis des

pharmaciens d'officine est le dialogue et la communication avec le patient qu'elle que soit la situation rencontrée. Un pharmacien qui n'oserait pas parler avec son patient pour diverses raisons (peur, sentiment d'impuissance ou « d'incompétence » pour résoudre ce problème...) ne pourrait que subir une situation qui le gêne sans la comprendre, sans aider son patient.

A propos de difficultés plus précises les solutions se diversifient :

- Concernant les patients sous buprénorphine qui se présentent systématiquement en avance pour le renouvellement de leur ordonnance dans le cadre d'un fractionnement, ou avec un chevauchement de deux ordonnances, ces situations sont à évaluer comme pour tous les autres médicaments, et en particulier les psychotropes, c'est-à-dire au cas par cas. Il y a certains cas où en discutant avec le patient il sera possible de faire une avance de traitement et d'autres non. Dans le cas où le pharmacien délivre pour être « tranquille » (patient difficile, heure de pointe...), si une avance de comprimé est sans conséquence sur la santé du patient, elle l'est en revanche quant à l'alliance thérapeutique entre le pharmacien et son patient et à la crédibilité de la démarche soignante : il est alors nécessaire de signifier au patient qu'on agit alors au regard de la tranquillité et aux dépens du soin. Si ces situations se reproduisent trop souvent il sera peut-être nécessaire d'avoir une discussion très claire avec le patient : il n'est plus dans une démarche de soin et donc le pharmacien ne peut plus avoir son rôle de professionnel de santé, cette situation doit donc cesser quelles que soient les solutions envisagées. Par rapport au phénomène inverse, c'est-à-dire les patients qui se présentent en retard par rapport à la délivrance précédente, les causes, qui ont été évoquées dans la deuxième partie de cette thèse, peuvent être très diverses. Seule une discussion avec le patient peut permettre éventuellement d'en déterminer la raison.
- Face à un patient « nomade médical », le pharmacien, au-delà de la délivrance de médicaments, doit rester actif dans l'accès au soin et l'éducation thérapeutique du patient : expliquer le traitement et oeuvrer pour son suivi. Un des rôles du pharmacien est de mesurer l'adhésion au soin de son patient. Dans ce cadre, le pharmacien doit expliquer à son patient « nomade » qu'il connaît ses pratiques, mais il doit également essayer de comprendre la cause de ce mauvais suivi (origine relationnelle, mauvaise représentation du soin, sous-dosage éventuel...) et reposer un cadre pour la poursuite du soin. Il est bien évident que pour un pharmacien il est impossible de savoir si le patient continuera à pratiquer le « nomadisme » ou modifiera son comportement.

Cependant il peut se mettre en relation avec le prescripteur et les autres professionnels de santé pour essayer d'apporter un meilleur suivi du patient et par conséquent tenter d'enrayer cette pratique.

- Lorsque un pharmacien suspecte un ou des mésusages (injection, prise concomitante d'alcool et d'hypnotiques ou anxiolytiques...), la seule réponse possible sera le dialogue lorsque le moment sera propice à discussion et la mise en relation avec le prescripteur pour l'informer de la situation. Le pharmacien devra se garder d'être trop suspicieux lorsqu'il constate :
 - des œdèmes des extrémités : ces derniers peuvent perdurer des mois alors même que le patient a cessé ses injections.
 - la poursuite de consommations de produits, éventuellement révélatrices d'un sous-dosage médicamenteux.

Le pharmacien se doit d'autre part d'être attentif aux surdosages que peut provoquer un mésusage : le rappel au patient des précautions à prendre lors d'un traitement médicamenteux sera propice à recadrer le cadre du soin.

- Les prescriptions de sulfate de morphine dans le cadre d'un traitement de substitution se voient encore couramment dans certaines agglomérations. Face à ces prescriptions, où dans la plupart des cas il n'est pas mentionné « concertation avec le médecin conseil », le pharmacien doit avant tout se renseigner pour savoir s'il s'agit d'une primo-prescription ou d'un suivi de traitement. La réponse à apporter sera alors différente. En effet, il est possible que le patient soit sous morphine depuis un certain temps et que le traitement soit adapté à sa situation ; pour certains d'entre eux cette thérapeutique s'est avérée efficace. Il est bien évident que seul un dialogue avec le patient permet d'éclairer la situation et qu'une discussion avec le médecin prescripteur s'impose. Le pharmacien est ensuite libre de délivrer ou non en connaissance de cause. Dans le cadre d'une première prescription de traitement de substitution la réponse apportée est différente. Un contact avec le prescripteur est nécessaire en premier lieu pour connaître et comprendre les origines de cette prescription. Si aucune raison valable n'explique l'utilisation de sulfate de morphine en première prescription, le pharmacien peut refuser de délivrer tout en orientant le patient vers un autre médecin ou vers un CSST, en lui expliquant bien évidemment que c'est dans son intérêt.

- Face aux demandes de Stéribox®, les pharmaciens, dans la mesure du possible, pourraient accompagner la délivrance de conseils : vérifier que le patient a bien compris le mode de transmission de l'hépatite B, les voies de contaminations et le rôle du matériel intermédiaire, rappeler les risques d'abcès avec les techniques de « shoot » (abcès dû à un geste imprécis, à des conditions d'hygiène déplorable, à l'injection d'une substance non injectable), les risques de complications avec l'apparition de mycoses en quelques heures par l'utilisation de jus de citron contaminé utilisé comme acide pour dissoudre les comprimés (un citron coupé doit être jeté et non réutilisé), distribuer des plaquettes de préventions et des jetons (pour se procurer des kits au niveau des distributeurs). Ils attendent également du pharmacien qu'il s'interroge, et par conséquent qu'il sensibilise son patient aux risques encourus, lorsque celui-ci vient chercher un Stéribox® une ou deux fois par semaine. En effet ceci ne signifie pas que le patient est dans une démarche de diminution des risques liés à l'injection mais au contraire qu'il réutilise très probablement le même matériel les autres jours.

Les CSST, et La Rose des Vents en l'occurrence, attendent du pharmacien d'officine qu'il accepte de prendre en charge les patients sous traitement de substitution en accordant une place importante au relationnel. Ils attendent donc qu'il soit un partenaire dans la prise en charge et qu'il constitue un collaborateur en ville. En cas de difficultés les pharmaciens peuvent avoir recours à La Rose des Vents et se servir de ce centre pour améliorer la prise en charge des patients. Dans ce cadre, la Rose des Vents a constitué un réseau de soins informel sur St-Nazaire et son agglomération. Ce réseau comporte des médecins et pharmaciens qui bénéficient régulièrement de séances de travail d'analyse des pratiques. Ainsi ayant une meilleure connaissance des difficultés et solutions possibles, ces professionnels de santé n'hésitent pas à se mettre en relation avec le centre lorsqu'ils rencontrent des problèmes particuliers.

VI. Les apports de la conférence de consensus de juin 2004 : « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution ».

Dans le cadre des problèmes rencontrés avec les traitements de substitution, une réponse destinée à tous les professionnels de santé a été apportée en juin 2004 avec les recommandations pour la pratique clinique pour « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés » qui s'intègre dans un travail plus vaste de « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution » ayant fait l'objet d'une conférence de consensus les 23 et 24 juin 2004. Il s'agit ici des premiers textes officiels, après la conférence de consensus d'avril 1998 sur les « modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants des opiacés », qui visent à aider les médecins, les pharmaciens et les structures prenant en charge des personnes dépendantes des opiacés. Pour le cas qui nous intéresse, à savoir le rôle du pharmacien, nous n'aborderons ici que les éléments qui s'y rapportent.

La conférence de consensus rappelle pour commencer qu'un médicament de substitution aux opiacés, « qui n'est pas strictement une équivalence vraie ou « substitution vraie », a pour finalité principale de permettre aux personnes dépendantes d'abandonner leur comportements addictifs et de se dégager du centrage de leur existence sur les effets de la recherche délétère du produit, pour recouvrer tout ou partie de leur liberté et globalement une meilleure qualité de vie. »(Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004).

Les objectifs des personnes dépendantes aux opiacés sont multiples selon la nature de leur parcours et leurs projets personnels : soulager un manque douloureux, assurer une gestion personnelle de la dépendance, diminuer voire cesser la consommation des opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution, parvenir à une abstinence complètes d'opiacés, y compris de tout médicament de substitution aux opiacés (MSO), parvenir *in fine* à la résolution de toute problématique de mésusage de substances psychoactives, etc...quelle que soit la motivation initiale (pouvoir s'occuper de ses enfants, faire plaisir à son entourage, améliorer son confort de vie, diminuer les risques de complications, accéder à un logement...). Ils expriment également la volonté d'être

considérés comme des patients et de ne plus être stigmatisés de « toxicomane », fait qui persiste trop souvent malgré le traitement.

Les objectifs thérapeutiques des professionnels de santé se distribuent sur cinq axes principaux : répondre à court terme à la souffrance physique et morale, parfois dans l'urgence ; prendre en charge la dépendance aux opiacés (diminuer et si possible arrêter la consommation des opiacés illicites puis aboutir à une abstinence complète d'opiacés illicites et enfin aboutir à l'abstinence complète de toute substance psychoactive illicite et de tout médicament de substitution si possible) ; permettre l'accès au soins médicaux des comorbidités et des dommages induits ; gérer les situations particulières (femmes enceintes, précarité...) ; maintenir l'insertion et favoriser la réinsertion (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004).

Si parmi les objectifs des patients sous traitement de substitution et des professionnels de santé, on retrouve l'arrêt de toute substance opiacée et donc du traitement de substitution, c'est au contraire le maintien de ce traitement, si nécessaire sur le long terme, voire à vie, qui doit être un objectif prioritaire. L'arrêt ne peut venir que du patient lui-même après une évolution personnelle, du temps et de l'accompagnement (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). Si ces objectifs semblent s'adresser principalement aux médecins, les pharmaciens sont aussi concernés puisque parmi les facteurs de mauvaise utilisation des MSO on distingue les facteurs liés aux modalités de dispensation par les pharmaciens (Afssaps et ANAES, 2004).

Le rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation de ces traitements est clairement défini dans les Recommandations pour la Pratique Clinique et précisé dans la conférence de consensus :

Avant la première dispensation, il est nécessaire que le médecin prescripteur établisse un contact avec le pharmacien dispensateur, par téléphone, devant le patient, quel que soit le MSO prescrit, et que le pharmacien s'engage sur les conditions de délivrance (Afssaps et ANAES, 2004 ; Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004) ; ce contact est obligatoire en cas de prescription de méthadone et est fortement recommandé en cas de prescription de buprénorphine (Afssaps et ANAES, 2004). La durée de prescription de la buprénorphine est de 28 jours, mais le traitement initial est prescrit pour 1 ou 2 jours, avec délivrance quotidienne, ce qui nécessite la collaboration du pharmacien (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). Pendant la période d'adaptation du traitement le pharmacien doit être averti des modifications du traitement et des modalités de délivrance. En retour il doit signaler toute anomalie (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004).

Il est recommandé que le nom du pharmacien, proposé par le patient ou choisi en accord avec lui, soit écrit sur l'ordonnance sécurisée, quel que soit le MSO prescrit (Afssaps et ANAES, 2004 ; Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). Cette disposition est obligatoire en cas de prescription de méthadone et est fortement recommandée en cas de prescription de buprénorphine.

Il est recommandé au pharmacien de ville (Afssaps et ANAES, 2004):

- de réitérer les informations concernant le MSO prescrit, en particulier la prise unique journalière et la voie spécifique d'administration : orale pour la méthadone ; sublinguale pour la buprénorphine (laisser fondre sous la langue 8 à 10 minutes sans sucer ; goût amer expliquant la difficulté d'utilisation) (Afssaps et ANAES, 2004 ; Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). La dangerosité des MSO, en particulier de la méthadone, pour les personnes non dépendantes des opiacés (notamment les enfants) et la nécessité d'un stockage sécurisé doivent être rappelés (des conditionnements sécurisés pour les enfants sont à développer) ;
- de délivrer le MSO, quel qu'il soit, de façon quotidienne, selon l'ordonnance du prescripteur, en particulier en début de traitement ou lors de difficultés ultérieures, y compris parfois les traitements associés ;
- de vérifier l'ordonnance nominative émise par le CSST ou l'établissement de santé en cas de dispensation de la méthadone en ville ;
- de délivrer le nombre exact de comprimés de buprénorphine prescrits si nécessaire après déconditionnement, comme le permet la réglementation ;
- de rester en contact régulier avec le médecin prescripteur pour l'informer de l'évolution du patient ;
- de prévenir le médecin prescripteur en cas de constatation de falsification ou de vols d'ordonnances, de rythmes de dispensation trop ou pas suffisamment rapprochés ou de l'existence de multiples prescripteurs ;
- de transmettre les ordonnances volées et une copie des ordonnances falsifiées au CEIP correspondant (liste disponible sur le site de l'Afssaps et dans le dictionnaire VIDAL®) ainsi que de notifier les cas d'abus graves et de pharmacodépendance grave (obligation pour tout professionnel de santé selon l'article R-5214-5 du CSP).

Les recommandations précisent que le pharmacien dispensateur habituel doit être contacté, ainsi que le médecin prescripteur habituel, dans le cas d'une prescription d'urgence (syndrome de sevrage par exemple) ou d'une prescription dite de « dépannage ». De même il est souhaitable que le médecin-conseil informe le pharmacien lorsqu'il constate un « nomadisme médical » chez un patient (Afssaps et ANAES, 2004).

Ces textes officiels soulignent également l'importance du travail en réseaux, formels ou informels, et en équipe pour améliorer la prise en charge des patients et éviter l'isolement des professionnels de santé. En effet, une des limites actuelles est représentée par des zones géographiques encore insuffisamment couvertes en termes de prescripteurs et de pharmacies délivrant des MSO ainsi que par une absence totale de CSST dans certains départements ou la présence de CSST ne délivrant pas de méthadone, rendant illusoire l'accès au traitement par méthadone (52). La conférence de consensus précise que pour le pharmacien, en plus du respect du cadre de dispensation légal, la réduction des mauvaises utilisations des MSO repose, entre autre, sur un travail rapproché avec le médecin. L'implication des intervenants dans le cadre d'un réseau favorise la circulation de l'information (notamment par l'utilisation d'un dossier médical partagé), dans le respect du secret médical, et contribue à une meilleure prise en compte des mauvaises utilisations des MSO (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004).

Dans le but de promouvoir la qualité des pratiques professionnelles dans la prise en charge des patients sous traitement de substitution, la conférence de consensus met, entre autre, en évidence l'importance d'établir une relation de confiance qui fait une place au savoir de l'usager et évite les intrusions dans sa vie privée, ainsi que l'importance d'avoir des objectifs élaborés et partagés entre le patient et les différents professionnels de santé impliqués (Fédération Française d'Addictologie et ANAES, 2004). La mise en place de ces quelques éléments fondamentaux pour la qualité de la prise en charge nécessite une formation de l'ensemble des professionnels de santé. Il est donc recommandé :

- « de sensibiliser l'ensemble des médecins, pharmaciens et différents professionnels de santé aux problèmes posés par la toxicomanie, dans le cadre de leurs études, de formations universitaires spécifiques (diplômes universitaires, DESC, capacité d'addictologie clinique) ou de formations continues assurées par des intervenants compétents et reconnus ;
- de former les médecins prescripteurs, les pharmaciens, les psychologues et les travailleurs sociaux intéressés à des questions plus spécifiques comme celles des mauvaises utilisations des MSO (notamment sur les modalités d'administration de ces médicaments et les outils d'évaluation) grâce à des formations spécifiques. Elles seraient assurées par des organismes compétents dans la prise en charge des toxicomanes, en particulier au sein des réseaux. » (Afsaps et ANAES, 2004).

Conclusion

La plupart des substances donnant lieu à une pharmacodépendance grave ou importante semblent être connues des pharmaciens d'officine. Parmi les problèmes et difficultés rencontrés au comptoir tous s'accordent pour citer en premier lieu ceux représentés par les traitements de substitution et en particulier la buprénorphine (traitement de substitution le plus délivré en ville car prescrit par tout médecin). Le Subutex® représente en effet la spécialité la plus citée dans les outils du CEIP et est présent en tête des listes des spécialités les plus citées sur les ordonnances volées ou falsifiées selon le rapport OSIAP 2003. Les difficultés rencontrées avec ces traitements sont variées et comprennent aussi bien les problèmes relationnels avec les patients, les problèmes réglementaires de délivrance ou encore les difficultés dans la coopération et le travail en équipe avec certains médecins prescripteurs. Dans le domaine des traitements de substitution, les difficultés rencontrés avec la méthadone semblent moindres même si, malgré une réglementation très rigoureuse, cette substance est présente sur le marché parallèle et par conséquent appartient à la liste des spécialités retrouvées sur les ordonnances volées dans le recueil de données OSIAP. Par ailleurs une attention toute particulière est à porter sur les coprescriptions, notamment de benzodiazépines, chez ces patients puisque l'administration conjointe de ces molécules est susceptible de provoquer une détresse respiratoire et donc le décès. Or ces coprescriptions (même prescripteur ou deux prescripteurs différents) existent chez 24% des patients sous traitements de substitution (Résultats OPPIDUM, 2004).

Les difficultés rencontrées avec les opiacés (morphine et codéine en particulier) sont également à rapporter aux traitements de substitution. En effet, les principales complications concernent les prescriptions de morphine en traitement de substitution, sans mention « concertation avec le médecin conseil ». Or une rigueur s'impose face à la délivrance de ces ordonnances puisque Skénan® et Actiskénan® appartiennent au « top ten » des médicaments les plus détournés en 2003 selon l'enquête OSIAP (le Skénan® est même à la troisième place des spécialités les plus retrouvées sur les ordonnances volées). Par rapport aux codéinés, les difficultés rapportées par les pharmaciens et les résultats des différentes enquêtes semblent faire état d'un problème de moindre importance. En réalité le problème existe et le malaise persiste face à ces délivrances, mais le fait que plusieurs spécialités contiennent de la codéine

à doses exonérées pose, d'une part moins de problèmes, notamment réglementaires aux pharmaciens, et d'autre part, ne figure pas sur les recueils d'ordonnances suspectes.

Cependant ces difficultés ne sont pas l'apanage des traitements de substitution et opiacés et tous les pharmaciens rencontrent au quotidien des problèmes liés à la pharmacodépendance avec d'autres familles de molécules. C'est ainsi qu'ils citent fréquemment les hypnotiques. Cette vaste famille chimique de molécules comprend essentiellement les benzodiazépines, avec entre autre parmi les plus détournées le flunitrazépam (Rohypnol®), et apparentés (zolpidem et zopiclone). Or ces substances quels que soient les outils des CEIP utilisés (OSIAP, OPPIDUM ou Nots), apparaissent parmi les molécules les plus sujettes aux abus et aux détournements, certaines d'entre elles possédant même un ou plusieurs noms de rues. Il a été démontré que la modification de la réglementation concernant le flunitrazépam n'a eu qu'une faible incidence sur la diminution de son détournement et qu'il est toujours la spécialité pharmaceutique la plus détournée. Les autres benzodiazépines (bromazépam=Lexomil®, clorazébate dipotassique=Tranxène®, clonazam=Rivotril®, diazépam=Valium®, alprazolam=Xanax®) sont moins citées comme molécules sources de problèmes aux pharmaciens d'officines. Cependant, même si pour le bromazépam (qui reste la benzodiazépine la plus consommée) ses caractéristiques de consommation et de surdosage sont relativement faibles par rapport aux autres, l'ensemble de cette famille chimique représente le tiers des spécialités citées sur les OSIAP en 2003. Par ailleurs, les pharmaciens ne mentionnent pas dans leurs difficultés quotidiennes de problèmes rencontrés avec le clonazépam=Rivotril®. Or le détournement de cette spécialité est en augmentation progressive et représente actuellement la troisième benzodiazépine la plus détournée après le flunitrazépam=Rohypnol® et le triazolam=Halcion®. Une attention toute particulière est donc à porter sur ces ordonnances.

La place des antidépresseurs, tant parmi les problèmes rencontrés par les pharmaciens que parmi les indicateurs d'abus et de détournement, semble moins importante comparée aux autres familles et molécules citées précédemment. En effet, en dehors de l'Athymil®60mg (miansérine) qui entre dans le « top ten » des médicaments les plus détournés selon le recueil de données OSIAP 2003 (Lacroix et Lapeyre-Mestre, 2004) ainsi que la fluoxétine=Prozac®, la paroxétine=Deroxat® et le citalopram= Seropram® qui sont cités dans ce même recueil de données, la plupart des antidépresseurs sont consommés selon les indications et la posologie de l'AMM sans faire état d'un détournement particulier.

Par ailleurs, il est nécessaire de rappeler l'importance du détournement de certaines spécialités qui n'éveillent *a priori* aucun soupçon au comptoir compte-tenu de leur indication originelle. C'est ainsi qu'il faudra être très vigilant face aux prescriptions de trihexyphénydyle=Artane®, utilisé théoriquement comme antiparkinsonien, mais connu

depuis les années 70 pour ses effets euphorisant, énergisant, exaltant et hallucinatoires. Il faudra également porter une attention particulière aux ordonnances ou demandes au comptoir de substances pouvant être utilisées pour leurs propriétés psychoactives, tels les anti-histaminiques ou les bronchodilatateurs, ainsi que celles portant un logo pouvant donner lieu à une revente comme de l'ecstasy (ces substances sont variées, dénuées ou non d'effets psychoactifs, et en constante évolution).

Les pharmaciens d'officine contactés ont tous fait état des difficultés qu'ils rencontraient quotidiennement lors de la prise en charge de sujets pharmacodépendants. Il est apparu très clairement que les problèmes liés aux traitements de substitution étaient les plus importants sans être pour autant les plus nombreux et les plus fréquents. Les difficultés liées aux autres traitements, notamment les hypnotiques, benzodiazépines et apparentés, les codéinés sont sources de malaise et de sentiment d'impuissance lors de la délivrance. Ainsi chacun a du mal à se situer dans une relation pharmacien-patient souvent conflictuelle. Les origines de ce malaise sont multiples : manque de formation, malaise vis-à-vis de la substance et du patient, manque de confidentialité à l'officine, réglementation rigoureuse et complexe.... Concernant le manque de formation, il est important de souligner la méconnaissance totale des risques encourus par le patient toxicomane ou utilisant de façon détournée son traitement de substitution : si chacun connaît les risques liés au VIH ou VHB, beaucoup ignorent encore les possibilités d'abcès, oedèmes, nécroses... Par ailleurs les pharmaciens mentionnent souvent les difficultés rencontrées avec quelques médecins notamment vis-à-vis des rédactions d'ordonnances, du manque de contact ou encore lors de prescriptions hors AMM ou pour « arranger » le patient (cas des hypnotiques en particulier).

Il est évident qu'il n'y a pas une seule et unique réponse à apporter face à ces difficultés diverses et variées. Chaque patient, chaque situation nécessite une réponse, un comportement adapté et est donc nécessairement traité au cas par cas. Chacun des professionnels de santé interrogés dans les domaines qui leur sont propres (médecins spécialistes et généralistes, CEIP, CSST, Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, CPAM) est en mesure d'apporter des éléments de réponse et de constituer une aide ponctuelle pour chaque pharmacien face à une situation ou difficulté déterminée.

C'est ainsi que le service médical de la CPAM sera en mesure de renseigner un pharmacien qui a des doutes sur la prise en charge d'une ordonnance ou d'un patient, mais aussi et surtout il peut apporter son aide dans la prise en charge globale d'un patient lorsque le pharmacien le suspecte de nomadisme médical.

Les CSST peuvent apporter un soutien au pharmacien qui a des difficultés dans ses relations avec un patient, dans le cadre des traitements de substitution en particulier. Ils seront là pour conseiller, soutenir le pharmacien et éventuellement prendre en charge un patient lorsque la dépendance de celui-ci, le mésusage qu'il fait de son traitement deviennent trop importants ou plus simplement lorsque les relations deviennent conflictuelles ou trop difficiles à gérer.

Le Conseil de l'Ordre est également un appui pour le pharmacien lorsqu'il est confronté à des difficultés d'ordre réglementaire. Cependant un conseil général est valable quelles que soient les situations : il est bien évident que le pharmacien est tenu de suivre la législation, mais chacun doit prendre ses responsabilités dans l'intérêt du patient lorsque l'application rigoureuse de la réglementation devient difficile. M. Le Reste, président du Conseil régional des Pays de la Loire de l'Ordre des Pharmaciens, insiste sur le fait qu' « on peut reprocher à un pharmacien de contribuer à un trafic, mais pas d'agir dans l'intérêt du patient ».

Le CEIP est une aide importante pour les pharmaciens d'officine puisqu'il permet d'obtenir des éléments de réponse quel que soit le domaine de la question, à partir du moment où celle-ci concerne les pharmacodépendances. Ce centre est un outil fondamental dans la pratique quotidienne du pharmacien dans la mesure où les réponses obtenues peuvent couvrir de vastes domaines : pharmacologie, interactions, réglementation, mésusage, voie d'administration... des substances licites ou illicites. Il faut également rappeler que les pharmaciens ont une obligation envers ce centre : notifier tous les cas d'abus graves et de pharmacodépendance grave. Les résultats de ces notifications orientent les enquêtes nationales sur certains médicaments ou certaines substances et permettent une meilleure prise en charge et un meilleur suivi des patients.

Par ailleurs, dans le cadre plus particulier des traitements de substitution, le rôle des pharmaciens est mieux défini depuis juin 2004 avec la parution des recommandations pour la pratique clinique : « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés » prises en compte lors de la conférence de consensus : « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution ». Ces textes soulignent le rôle capital du travail en réseaux ou tout au moins en équipe, qui a été formulé par tous les partenaires de santé interrogés. La résolution d'un problème, améliorer la prise en charge d'un patient, quelle que soit le ou les médicaments en cause, ne peut se faire que par l'élaboration d'un dialogue, d'une communication avec le patient. Cette communication doit s'étendre aux autres partenaires de santé (médecins en particulier) pour améliorer la prise en charge et le suivi du patient en question. C'est dans ce contexte que le

développement des réseaux trouvera toute son importance et permettra d'apporter des solutions adéquates aux situations toutes particulières des sujets dépendants.

Bibliographie

Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Afssaps, ANAES service des recommandations professionnelles ; Recommandations pour la pratique clinique : réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés ; juin 2004 ; Portail des Agences Sanitaires : <http://sante.fr>

Allain H. et al. ; Les récepteurs aux opiacés, 1999 ; <http://www.med.univ-rennes1.fr>

Barraud J.; Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie : Nouvelles règles de prescription et de délivrance du flunitrazépam : étude de l'impact sur la consommation en hypnotique d'une cohorte ; janvier 2004.

Bourin M.; Les benzodiazépines : De la pharmacocinétique à la dépendance 1989; 2^{ème} édition ; Editions Ellipse.

Brilloit Petit C., Bomtemps H., Eysseric H., Calop J., Morphine, morphinomimétiques et produits de substitution ; Médicaments ; Le Moniteur Internat, Editions Groupe Liaison SA, 1996 ; 6 : 221-238.

Brion N., Kollenbach K., Varoquaux O., Les benzodiazépines et apparentés; Médicaments ; Le Moniteur Internat, Editions Groupe liaison SA, 1996; 6 : 273-293.

Circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.

Debruyne D., Coquerel A. ; Potentiel d'abus du Tranxène® 50 mg (clorazépate dipotassique) : réactualisation du dossier ; 2002 ; Données internes au CEIP de Caen.

Conseil central de la Section A de l'Ordre national des pharmaciens ; Réglementation des médicaments assimilés aux stupéfiants ; Les Nouvelles Pharmaceutiques, février 2004 ; n°272.

Corruble E., Demolis P. ; Psychopharmacologie, cours de psychiatrie des DCEM3, présentation des médicaments psychotropes : <http://www.kb.u-psud.fr>

Dorosz P. ; Guide Pratique des Médicaments, 2004 ; 24^{ème} édition, Editions Maloine.

Fédération Française d'Addictologie, ANAES ; Conférence de consensus : Stratégie thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution, Texte des recommandations (version longue), 23 et 24 juin 2004. Portail des Agences Sanitaires : <http://sante.fr>

Fédération Française de Psychiatrie ; Héroïne, Historique : <http://psychodoc-fr.broca.inserm.fr>

Frauger E., Thirion X., Chanut C., Natali F., Debruyne D., Saillard C., Pradel V., Reggio P., Micallef J. ; Détournement d'usage du trihexyphénydyl (Artane®, Parkinane®) : tendances récentes ; Therapie, 2003, 58 (6) : 541-7.

Frémont C. ; Subutex® la grande illusion ; Les cahiers de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Nantes ; n°1 ; octobre 2003.

Fumeau B. et Al. ; Subutex : attention aux patients nomades et aux coprescriptions de benzodiazépines !; Rev Prat Med Gen 2001; tome 15 ; 533 : 764-768

Institut des Neurosciences, de la Santé Mentale et des Toxicomanies (INSMT), Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC-CIHR) ; Le cerveau à tous les niveaux : quand le circuit de la récompense s'emballe : <http://www.lecerveau.mcgill.ca>

Iversen L. ; Dependance ; Eurobrain, 1999, vol.1, n°2.

Lacroix I., Berrebi A., Chaumerliac C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L., Damase-Michel C. ; Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women : first results of a prospective study ; *Addiction*, 2004 Feb ; 99 (2) :209-14.

Lacroix I., Lapeyre-Mestre M., CEIP de Toulouse ; Rapport OSIAP 2003 Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance.

Lapeyre-Mestre M. et al.; Falsified or forged medical prescriptions as an indicator of pharmacodependance : a pilot study. *Community pharmacist of the Midi-Pyrenees*; *eur J Clin Pharmacol.* 1997;52 (1):37-9.

Légifrance, le service public de l'accès au droit : <http://www.legifrance.gouv.fr>

Le Moal M. ; L'individu et les toxicomanies ; *Eurobrain*, 1999, vol n°1, n°2.

Lôo H., Dugarin J., Rémi-Bouissière P. ; Traitement de substitution par la méthadone ; *Rev Prat* 1995 ; 45 ; p. 1378-81.

Marquet P. et al; La buprénorphine Haut Dosage (HD) (1^{ère} partie). *La Lettre du Pharmacologue* 2001; vol. 15 ; 3 : p. 38-48

Marquet P. et al ; La buprénorphine haut dosage (HD) (2^{ème} partie) ; *la Lettre du Pharmacologue* 2001 ; vol. 15 ; 4 : 62-7

Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, *Registre Comptable des Stupéfiants*, 2004, Editions Groupe Liaison Santé.

Moulin M.; *Pharmacologie Abrégés* ; 1998 ; Editions Masson.

Moulin M., Coquerel A.; *Pharmacologie Abrégés, connaissance et pratique* 2002 ; 2^{ème} édition ; Editions Masson.

OPPIDUM Nouvelles Tendances 2003 ; CEIP de Marseille ; 2004

Ordre des Pharmaciens ; Prise en charge des patients usagers de drogues au sein des réseaux ; Les Nouvelles Pharmaceutiques, 2002 ; n°232 : 16

Ordre des Pharmaciens ; Substitution : l'Ordre rappelle les modalités de délivrance du sulfate de morphine ; Les Nouvelles Pharmaceutiques, 2001 ; n°213 : 13.

Ordre des Pharmaciens ; Tableau de comptoir, anxiolytiques ; Les Nouvelles Pharmaceutiques, 2001 ; n°210 : 1.

Ordre des Pharmaciens ; Tableau de comptoir, hypnotiques ; Les Nouvelles Pharmaceutiques, 2001 ; n°211 : 7.

Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman ; Pharmacologie Intégrée 1999; Traduction de la 1^{ère} édition anglaise par Georges Cheymol ; Editions DeBoeck Université.

Prospective Jeunesse ASBL ; Information sur les drogues, Morphine : <http://www.prospective-jeunesse.be>

Résultats OPPIDUM de l'enquête 15, données nationales ; CEIP de Marseille ; 2004

Richard D., Senon J.L., Antidépresseurs ; Médicaments ; Le Moniteur Internat, Editions Groupe Liaison SA, 1996 ; 6 : 335-354 ;

Ronflé E. et al ; Substitution par le Subutex : les 2/3 des patients sont observants ; Rev Prat Med Gen 2001 ; 521 : 23-8.

San Marco J.L., Jouglard J., Thirion X. et al; Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.) : cinq ans de surveillance des produits consommés par les toxicomanes à Marseille ; Thérapie 1996 ; 51 ; 586-598

Site Ping.be : Drogues, dépendance et dopamine. <http://www.ping.be/chaosium/Toxico.htm>

Smith D.E., Wesson D.R.; The Benzodiazepines current standards for medical practice ; 1985; Editions MTP Press Limited.

Stinus L., Cador M.; Pharmacologie de la dépendance aux drogues, de la molécule au comportement : <http://formation.tabacologie.globalink.org>

Tassin J.P. ; Toxicomanies : les voies de la dépendance ; Le Concours Médical, 2001 ; 123-18 : 1212-1215.

UFR de Pharmacie de Grenoble ; Diazépam cinétique : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr>

Unité Stupéfiants et Psychotropes AFSSAPS ; Le réseau des CEIP Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Septembre 2001 ; Portail des Agences Sanitaires : <http://sante.fr>

Veyrac G., Jolliet P., CRPV de Nantes ; Zolpidem et syndrome de sevrage, Enquête officielle de Pharmacovigilance du 01.01.1996 au 31.12.2002 ; Données internes CRPV de Nantes.

Veyrac G., Jolliet P., CRPV de Nantes ; Zopiclone et syndrome de sevrage, Enquête officielle de Pharmacovigilance du 01.01.1996 au 31.12.2002 ; Données internes CRPV de Nantes.

Victorri-Vigneau C., Jolliet P. ; Circuits neurophysiologiques et pharmacologie de la dépendance, Mémoire pour le Certificat de Pharmacologie cellulaire, pharmacogénétique et pharmacocinétique ; Université de Nantes ; 2002.

Victorri-Vigneau C., Jolliet P., CEIP de Nantes ; Potentiel de pharmacodépendance du zolpidem : enquête de 1993 à 2002, Données internes CEIP de Nantes.

Victorri-Vigneau C., Jolliet P., CEIP de Nantes ; Potentiel de pharmacodépendance de la zopiclone : enquête de 1993 à 2002, Données internes CEIP de Nantes.

Victorri-Vigneau C., Le Boisselier R., Détournements de médicaments vendus pour de l'ecstasy ; Bulletin des CEIPs de Caen et Nantes ; Nord-Ouest Dépendance 2004, n°14.

Vidal 2004, Dictionnaire , Editions du Vidal.

Ware J.C., Walsh J.K., Scharf M.B. et al. ; Minimal rebound insomnia after treatment with 10 mg zolpidem; Clin Neuropharmacol., 1997 ; 20 : 116-125.

Liste des annexes

- Annexe 1 : Définitions
- Annexe 2 : Décret n°99-249 du CEIP
- Annexe 3 : Fiche de déclaration OPPIDUM
- Annexe 4 : Tableau de recueil OSIAP
- Annexe 5 : Caractéristiques de consommation des benzodiazépines, résultats de l'enquête OPPIDUM 2003
- Annexe 6 : Liste des stupéfiants
- Annexe 7 : Fiche de déclaration CEIP

Annexe 1: Définitions

Définitions et concepts de la pharmacodépendance selon le CSP, la CIM 10 et le DSM.

Dépendance selon les critères de la DSM IV : « mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoigne (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 ces effets.
6. d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisir 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.

Syndrome de dépendance CIM 10 « au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensembles de façon répétée au cours d'une période de douze mois.

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
2. Altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation ;
3. Survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance (ou d'une

substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage ;

4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré, ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose ;
5. Préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
6. Poursuite de la consommation de la substance psychoactive malgré la présence manifeste de conséquences nocives comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.

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

Abus de substance psychoactive selon le CSP (art. R5219-1) : « utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique » cette définition est précisée par les critères de la DSM IV :

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

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut-être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).
3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

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

Pharmacodépendance grave ou abus grave de substances psychoactives :
« pharmacodépendance ou abus léthal de substance psychoactive ou susceptible de mettre la

vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ». (art. R5219-1 du CSP)

Utilisation nocive pour la santé : « *mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé.* Les complications peuvent être physiques ou psychiques. Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives. L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

Annexe 2 :
Décret n°99-249 relatif
aux CEIP

Annexe 3 :
Fiche de déclaration
OPPIDUM

Annexe 4 :
Tableau de déclaration
OSIAP

Annexe 5 :
Caractéristiques de
consommations des
benzodiazépines

Annexe 5 : Caractéristiques de consommation des benzodiazépines

Résultats de l'enquête OPPIDUM 2003

	Flunitrazépam	Clonazépam	Clorazépate dipotassique	Bromazépam	Diazépam	Alprazolam	Total benzodiazépines
Nombre de fiches	107	88	158	183	90	100	957
Obtention illégale	55 (51%)	25 (28%)	37 (23%)	40 (22%)	13 (14%)	12 (12%)	210 (22%)
Dose supérieure à l'AMM	52 (84%)	33 (43%)	22 (21%)	15 (13%)	15 (22%)	32 (43%)	195 (30%)
Effet recherché positif	81 (80%)	48 (55%)	93 (61%)	99 (57%)	47 (53%)	39 (41%)	528 (57%)
Prises occasionnelles	27 (26%)	8 (9%)	39 (25%)	37 (20%)	10 (11%)	8 (8%)	163 (17%)
Souffrance à arrêt	64 (64%)	45 (56%)	64 (43%)	96 (56%)	48 (56%)	42 (45%)	460 (52%)
Non consommé Per os	4 (4%)	3 (3%)	2 (1%)	6 (3%)	2 (2%)	1 (1%)	29 (3%)

Annexe 6 :
Liste des stupéfiants,
durée maximales de
prescription et
fractionnement de la
délivrance.

1- La délivrance doit être fractionnée, sauf si le prescripteur appose la mention : « délivrance en une seule fois » (ne pas confondre fractionnement et déconditionnement) — 2- Prescription initiale hospitalière

3- Neurologie, psychiatrie et pédiatrie — 4- Médecins exerçant en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire

Document réalisé par le Conseil central de la Section A de l'Ordre national des pharmaciens. Juin 2002

La prescription de ces substances doit se faire sur ordonnances sécurisées et indiquer en toutes lettres la quantité prescrite,

les unités thérapeutiques, les doses, concentration, ... (article R. 5212 du Code de la Santé publique)

Stupéfiants et autres médicaments soumis aux mêmes règles de délivrance

Buprénorphine **30** • Temgesic® 0,2 mg non l sublinguale normale absence

Buprénorphine **28** • Subutex® 0,4–2–8 mg **oui / 7 j** l sublinguale normale absence

Fentanyl **28** • Durogesic® 25–50–75–100 µg/h **oui / 14 j** stupéfiant transdermique carnet oui

Fentanyl et ses sels **7** • Fentanyl® 0,1 mg/2 ml non stupéfiant parentérale carnet oui usage hospitalier et 0,5 mg/10 ml

Hydromorphone **28** • Sophidone® LP 4–8–16–24 mg non stupéfiant orale carnet oui et ses sels

Méthylphénidate **28** • Ritaline® 10 mg non stupéfiant orale carnet oui PIH ⁽²⁾ réservée aux spécialistes et services spécialisés ⁽³⁾

Morphine **28** • Actiskenan® 5–10–20–30 mg non stupéfiant orale carnet oui

et ses sels • Morphine buv. Cooper® 10–20 mg/10 ml

non LP • Sevredol® 10–20 mg

Morphine et ses sels **28, système actif** • Morphine Aguetant® 1 %–2 %–4 % non stupéfiant parentérale carnet oui chlorhydrate **7, injection** • Morphine Lavoisier® 10–20 mg/ml

50–100 mg/5 ml

• Morphine Renaudin® 0,1 % –1 %–2 %

• Morphine Meram® 1 %–2 %

Morphine et ses sels **28, système actif** • Morphine sulfate Lavoisier 1 mg/ml non stupéfiant parentérale carnet oui sulfate **7, injection** sans conservateur® et 500 mg/10 ml

Morphine sulfate **28** • Skenan® LP 10–30–60–100–200 mg non stupéfiant orale carnet oui

• Moscontin® LP 10–30–60–100–200 mg

• Kapanol® LP 20–50–100 mg

Acétylméthadol et ses sels **7** pas de spécialité existante non stupéfiant parentérale carnet oui

Alfentanil et ses sels **7** • Rapifen® 1 mg/2 ml – 5 mg/10 ml non stupéfiant parentérale carnet oui usage hospitalier

Dexamphétamine **7** pas de spécialité existante non stupéfiant carnet oui

et ses sels

Fenbutrazate **7** pas de spécialité existante non stupéfiant parentérale carnet oui

et ses sels

Fénétylline et ses sels **7** pas de spécialité existante non stupéfiant parentérale carnet oui

Méthadone et ses sels **14** • Méthadone® 5 mg/3,75 ml - 10 mg/7,5 ml **oui / 7 j** stupéfiant orale carnet oui PIH ⁽²⁾ réservée au CSST ⁽⁴⁾ 20–40–60 mg/15 ml

Méthylphénidate **7** pas de spécialité existante non stupéfiant parentérale carnet oui

et ses sels

Morphine et ses sels **7** • Chlorhydrate de morphine® 10–20–40 mg/ml non stupéfiant parentérale carnet oui

Nabilone **7** • Pas de spécialité existante non stupéfiant autre que carnet oui

par voie orale

Oxycodone et ses sels **28** • Oxycontin® LP 10–20–40–80 mg non stupéfiant orale carnet oui

Oxycodone et ses sels **7** • Eubine® 20 mg non stupéfiant rectale carnet oui

Pentazocine **7** • Fortal® 30 mg/ml non stupéfiant parentérale carnet oui

Phendimétrazine **7** pas de spécialité existante non stupéfiant inject. carnet oui

et ses sels

Phénopéridine **7** • R1406® 2 mg/2 ml non stupéfiant parentérale carnet oui usage hospitalier

Rémifentanil **7** • Ultiva® 1–2–5 mg non stupéfiant parentérale carnet oui usage hospitalier

Sufentanil **7** • Sufenta® 10 µg/2ml non stupéfiant parentérale carnet oui usage hospitalier

50 µg/10 ml

SUBSTANCE DURÉE MAXIMALE SPÉCIALITÉ DOSAGE FRACTIONNEMENT ⁽¹⁾ LISTE VOIE COMMANDE SUIVI

REMARQUES

DE PRESCRIPTION COMPTABILITÉ

EN JOURS STUPÉFIANTS

LP

sans conservateur

Annexe 7 :
Fiche de déclaration
des notifications au
CEIP

Nom – Prénoms : GUERLAIS Marylène

Titre de la Thèse : Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants

Résumé de la Thèse :

Les problèmes liés à la pharmacodépendance sont aujourd'hui au cœur des débats de santé publique. Les pharmaciens d'officine doivent être des acteurs de santé engagés dans la prise en charge des patients concernés. Or le cadre de la pharmacodépendance (substances psychoactives, modes de consommation, réglementation) est en perpétuelle évolution : un bilan de la situation s'impose.

A partir d'un recueil auprès des pharmaciens, nous avons analysé les situations problématiques rencontrées au comptoir. De nombreux acteurs de santé sont impliqués et un partenariat s'avère nécessaire afin d'améliorer la prise en charge des patients et le bon usage des médicaments. Chacun d'entre eux (médecins, Centre de Soins Spécialisés pour les Toxicomanes, Caisse Primaire d'Assurance Maladie, Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances, Conseil de l'Ordre des Pharmaciens) a des attentes et offre des solutions : il convient de définir les missions de chacun et le rôle central du pharmacien d'officine lors de la délivrance des médicaments.

MOTS CLES (6 Maximum en Majuscules)

PHARMACODEPENDANCE, PHARMACIEN, TOXICOMANIE, MESUSAGE, ABUS.

JURY

Président : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Nantes

Assesseurs : Madame Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Nantes

Madame Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Pharmacien, CEIP, Nantes

Monsieur Christophe LEPAGE, Pharmacien, Carquefou

Madame Pascale BRACHET, Pharmacien, CSST La Rose des Vents, St Nazaire

Adresse de l'auteur : Marylène GUERLAIS, L'étang neuf 44390 SAFFRE