

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Jérôme BARRAUD

Présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2004

**Nouvelles règles de prescription et de délivrance du flunitrazépam :
étude de l'impact sur la consommation en hypnotiques d'une cohorte.**

Président : Mr J-Y. Petit. Professeur de Pharmacologie.

Membres du Jury : Mme P. Jolliet. Professeur de Pharmacologie.

Mme C. Victorri-Vigneau. Pharmacien.

Mr M. Albert. Pharmacien.

Monsieur J-Y. PETIT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance et mon estime.

Madame P. JOLLIET,

Vous avez su trouver le temps de me guider et de me conseiller durant toute la réalisation de ce travail.

Recevez ici tous mes remerciements pour votre disponibilité et vos conseils.

Madame C. VICTORRI-VIGNEAU,

Vous avez suscité en moi la curiosité en me proposant un travail original qui m'a rapidement passionné, puis vous m'avez épaulé durant toute la réalisation de celui-ci et c'est pourquoi je tenais à vous remercier pour votre aide très précieuse, pour votre gentillesse naturelle et votre grand cœur, mais aussi pour tous les bons moments que nous avons partagé.

Monsieur M. ALBERT,

Tu m'as récemment prouvé la sincérité de ton amitié.

Je voudrais que tu considères ma requête à être présent parmi ce jury comme le remerciement de toute la générosité dont tu as su me faire preuve.

Mes parents,

Je vous remercie et vous rends hommage ici pour tout l'amour dont vous m'avez entouré, ainsi que pour tous les encouragements que vous m'avez donnés. Je vous dédie cette thèse et souhaite que vous considériez cet ouvrage comme l'aboutissement de votre vie de parents.

Karine,

Tu as toujours su être présente à mes côtés et me prouver de la sincérité de tes sentiments quand cela le nécessitait.

Par conséquent, je tenais, tout comme pour mes parents, à te dédier cet ouvrage.

A tous mes amis et tous ceux qui ont un jour croisé ma vie, je vous témoigne toute ma reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	6
<u>PREMIERE PARTIE :</u>	9
<u>PHARMACOLOGIE DU FLUNITRAZEPAM :</u>	9
<u>SYNTHESE DE LA LITTERATURE</u>	9
<u>1. CLASSIFICATION DES HYPNOTIQUES</u>	10
<u>2. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU FLUNITRAZÉPAM</u>	12
<u>2.1. INDICATIONS DU ROHYPNOL®</u>	12
<u>2.2. POSOLOGIE</u>	13
<u>2.3. MÉCANISME D’ACTION</u>	13
<u>2.4. PHARMACOCINÉTIQUE</u>	14
<u>2.5. EFFETS INDÉSIRABLES</u>	15
<u>2.6. CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</u>	16
<u>2.7. GROSSESSE ET ALLAITEMENT EN CAS DE TRAITEMENT PAR LE FLUNITRAZÉPAM</u>	17
<u>3. HISTORIQUE DU MÉSUSAGE DU FLUNITRAZÉPAM</u>	17
<u>4. DÉPENDANCE ET TOLÉRANCE AU FLUNITRAZÉPAM</u>	23

4.1.	<u>DÉFINITIONS</u>	23
4.1.1.	<u>La pharmacodépendance selon l'OMS</u>	23
4.1.2.	<u>La dépendance pour les psychiatres</u>	23
4.2.	<u>LES SYMPTÔMES DU SEVRAGE AUX BENZODIAZÉPINES, SIGNES D'UNE DÉPENDANCE, ET LES MOYENS DE LUTTE POUR LES PRÉVENIR</u>	26
4.2.1.	<u>principaux symptômes du syndrome de sevrage aux benzodiazépines</u>	26
4.2.2.	<u>Traitement ou prévention du syndrome de sevrage</u>	27
4.3.	<u>SUIVI DES CONSOMMATIONS DE FLUNITRAZÉPAM, LE RÔLE DES CEIP</u>	28
 <u>DEUXIEME PARTIE :</u>		32
 <u>ETUDE D'UNE COHORTE DE 738 PATIENTS CONSOMMATEURS DE FLUNITRAZEPAM</u>		32
 <u>1. MATÉRIEL ET MÉTHODE</u>		33
1.1.	<u>MATÉRIEL D'UNE BANQUE DE DONNÉES FOURNIE PAR LA CAISSE PRIMAIRE D'ASSURANCE MALADIE (CPAM) DE VENDÉE</u>	33
1.1.1.	<u>Description de la CPAM de Vendée</u>	33
1.1.2.	<u>Description de la cohorte</u>	33
1.1.3.	<u>La requête</u>	33
1.1.4.	<u>Le traitement</u>	34
1.2.	<u>DÉMARCHE DE LA RECHERCHE DÈS RÉCEPTION DES DONNÉES</u>	35
1.3.	<u>DÉMARCHE DE L'ANALYSE</u>	41
1.3.1.	<u>Etude des 654 patients : analyse quantitative</u>	41
1.3.1.1.	<u>Etude de la chronologie</u>	41
1.3.1.2.	<u>Etude du remplacement du Rohypnol® par les principales molécules cernées précédemment</u>	42
1.3.1.3.	<u>Etude du remplacement du Rohypnol® ayant conduit à un « mésusage »</u> 44	
1.3.2.	<u>Etude des 84 patients : les coprescriptions</u>	45
 <u>2. RÉSULTATS</u>		46

<u>2.1.</u>	<u>CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION SÉLECTIONNÉE</u>	46
<u>2.2.</u>	<u>ETUDE DES 654 PATIENTS</u>	48
<u>2.2.1.</u>	<u>Analyse qualitative</u>	48
<u>2.2.1.1.</u>	<u>Etude de la chronologie</u>	48
<u>2.2.1.2.</u>	<u>Etude du remplacement du Rohypnol® par les principales molécules cernées précédemment</u>	49
<u>2.2.1.3.</u>	<u>Etude du remplacement du Rohypnol® ayant conduit à un « mésusage »</u>	55
<u>2.2.2.</u>	<u>Analyse quantitative</u>	56
<u>2.2.2.1.</u>	<u>Evolution du nombre de comprimés et du nombre de consommateurs en fonction du temps</u>	56
<u>2.2.2.2.</u>	<u>Résultats complémentaires</u>	59
<u>2.3.</u>	<u>ETUDE DES 84 PATIENTS : LES COPRESCRIPTIONS</u>	61
	 <u>DISCUSSION - CONCLUSIONS</u>	 65
	 <u>ANNEXES</u>	 76
	 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 81

INTRODUCTION

Depuis 1990, le système français d'évaluation de la pharmacodépendance repose sur un réseau national de centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie. Dix Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sont implantés dans les principales villes de France au sein des centres hospitalo-universitaires. L'un de leurs principaux objectifs est le recueil des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives. Pour cela ils utilisent des outils d'évaluation originaux. Parmi eux, le système de recueil OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) et la base de données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) (5, 36).

OSIAP permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine. En 2001, 738 ordonnances suspectes ont été recueillies dont 414 au cours des périodes d'enquête. Les molécules identifiées sur ces ordonnances suspectes sont les suivantes :

- flunitrazépam (79 ordonnances falsifiées),
- codéine (55 ordonnances falsifiées),
- buprénorphine (39 ordonnances falsifiées),
- zolpidem (33 ordonnances falsifiées),
- bromazépam (22 ordonnances falsifiées),
- paracétamol-codéine (17 ordonnances falsifiées),
- dimenhydrinate (16 ordonnances falsifiées),
- clorazépate et zopiclone (10 ordonnances falsifiées).

Le flunitrazépam reste en première position depuis 1999 mais les mesures restrictives prises en début de l'année 2001 ont conduit à une diminution relative du nombre de citations.

OPPIDUM est un système de recueil anonyme des cas de dépendances dans différentes structures de soins encadrant des patients hospitalisés ou en ambulatoire. La collecte de ces cas est réalisée chaque année au niveau national, sous forme d'enquête transversale, auprès des patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses. Dans l'outil OPPIDUM, le flunitrazépam est le médicament le plus détourné de son utilisation médicamenteuse.

Ces deux outils ont permis, depuis quelques années, de relever l'émergence du flunitrazépam dans les pharmacodépendances d'origines médicamenteuses. L'analyse du travail des CEIP, par le Comité Technique et la Commission des Psychotropes, a contribué à la décision de l'AFSSaPS (Agence Française de la Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) quant au changement de réglementation de prescription et de délivrance du flunitrazépam. Mais cette mesure édictée pour contrôler son mésusage a limité la disponibilité de ce médicament comme hypnotique. Il nous a paru intéressant d'étudier le ou les impacts de cette modification sur la consommation en hypnotiques. Pour ce faire, nous avons choisi de suivre une cohorte consommatrice de flunitrazépam sélectionnée en janvier 2001, c'est-à-dire juste avant le changement de réglementation.

PREMIERE PARTIE :

PHARMACOLOGIE DU FLUNITRAZEPAM :

SYNTHESE DE LA LITTERATURE

1. Classification des hypnotiques

Le terme « hypnotique » possède deux origines littérales. L'une vient du latin *hypnoticus* et l'autre qui est issue du grec *hupnotikos*. Ils signifient la même chose : sommeil. Le terme « sédatif » descend du latin *sedare*, qui veut dire calmer. Les hypnotiques sont répartis en différentes classes pharmacologiques développées ci-dessous (17, 20):

- Les cyclopyrrolones : Elles comprennent la *zopiclone* (*Imovane*®, *Noctirex*®, ...). Elles exercent, en plus de leurs propriétés hypnotiques, des effets anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants, et altèrent peu le sommeil paradoxal.
- Les imidazopyridines : Dont fait partie le *zolpidem* (*Stilnox*®) et qui est sélectif des récepteurs $\omega 1$. Il ne possède pas théoriquement d'activité autre qu'hypnotique.
- Les phénothiazines : qui peuvent être commercialisées seules comme :
 - la *doxylamine* (*Donormyl*®)
 - la *niaprazine* (*Nopron*®)
 - l'*alimémazine* (*Théralène*®)

Ou en association, comme :

- l'*acéprométazine* + *méprobamate* (*Mépronizine*®)
- l'*acéprométazine* + *acépromazine* + *clorazépate dipotassique* (*Noctran*®)

Elles sont utilisées comme hypnotiques en raison de leur effet sédatif mais présentent également des propriétés anticholinergiques.

- Les benzodiazépines : Certaines ont une demi-vie et une durée d'action prolongée :
 - le *nitrazépam* (*Mogadon*®) qui possède une demi-vie de 23 heures,
 - l'*estazolam* (*Nuctalon*®) qui possède une demi-vie de 17 heures,
 - le *flunitrazépam* (*Rohypnol*®) qui possède une demi-vie de 19 heures.

D'autres ont une action intermédiaire :

- le *loprazolam* (*Havlane*®) qui possède une demi-vie de 8 heures,
- le *lormétazépam* (*Noctamide*®) qui possède une demi-vie de 10 heures.

Une dernière, a une action courte :

- le *triazolam* (*Halcion*®) qui possède une demi-vie de 3 heures.

Elles présentent toutes, en plus de leur effet hypnotique, des effets anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivant et désinhibiteurs. Elles sont sédatives et amnésiantes et conduisent souvent à une dépendance (8, 29) plus ou moins forte qui, lorsqu'elle est obtenue à faible dose mais au long cours, peut induire des troubles de la mémoire, des difficultés de concentration, aggravant souvent l'affaiblissement des fonctions intellectuelles lié à l'âge. Lorsque la dépendance est observée à forte dose chez des toxicomanes, les benzodiazépines sont utilisées dans plusieurs buts : soit comme calmants en cas d'utilisation de cocaïne, de crack, ou d'amphétamines ; soit comme enivrants pour remplacer l'euphorie de l'héroïne, par exemple (27). Mais souvent elles sont associées à l'alcool (et en potentialisent l'effet) pour se donner du courage pour faire des actions dangereuses, pour soi-même ou pour les autres. Elles permettent alors, amnésie antérograde aidant, de se livrer à de la prostitution, à des agressions, sans réellement s'en rendre compte (33, 42).

2. Principales caractéristiques du flunitrazépam

Le flunitrazépam (figure 1) ou 5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-1-méthyl-7-nitro-1,4-benzodiazépine-2-one appartient à la classe des 7 nitro-benzodiazépines (figure 1). Il est, sur le plan chimique, voisin du *nitrazépam* (*Mogadon*®) et du *clonazépam* (*Rivotril*®) (14).

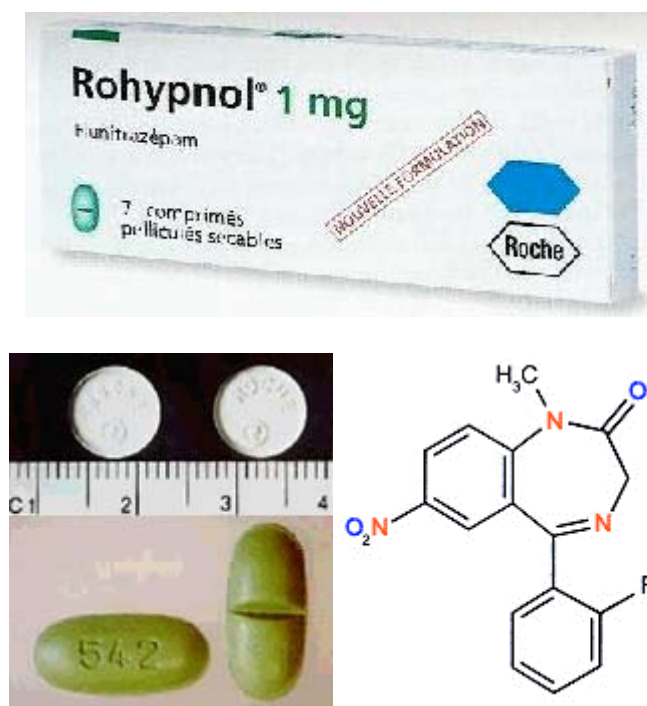


Figure 1: Différentes présentations du Rohypnol® (conditionnement en haut, ancien comprimé en blanc et nouveau en vert), ainsi que formule du flunitrazépam.

2.1. Indications du Rohypnol®

Il s'agit d'une benzodiazépine à propriétés hypnotiques et sédatives et c'est pourquoi il est indiqué dans « les troubles sévères du sommeil : l'insomnie occasionnelle ou transitoire » (14).

2.2. Posologie

Il doit être prescrit à la posologie la plus faible possible, et le maximum d'un comprimé par jour, soit un milligramme, ne doit pas être dépassé. La durée théorique du traitement varie de quelques jours à quatre semaines au plus (14).

2.3. Mécanisme d'action

Le flunitrazépam comme toutes les benzodiazépines, se fixe sur des récepteurs spécifiques couplés aux récepteurs du GABA (Acide Gamma-Amino-Butyrique), nommés GABA-A (figure 2), et aux ionophores membranaires de l'ion chlore (figure 2) (44).

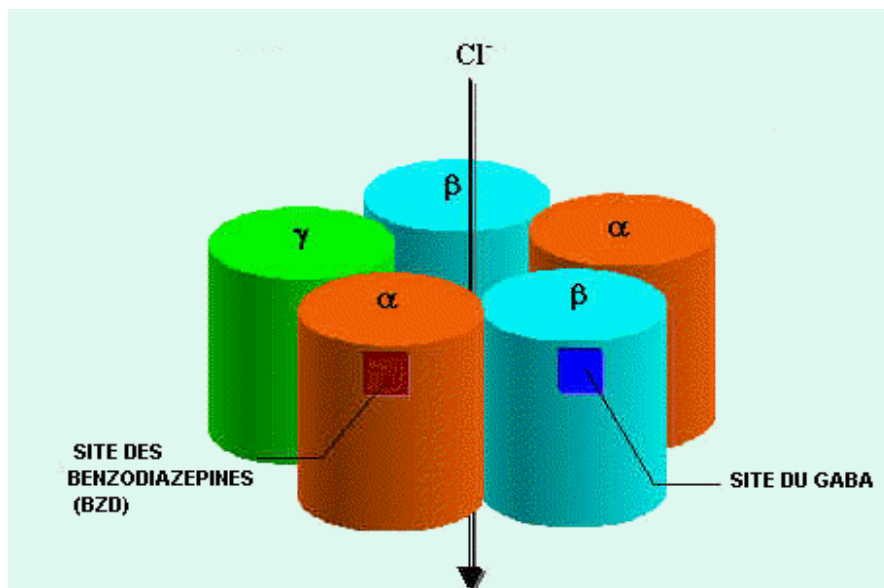


Figure 2 : Représentation schématique du récepteur au GABA-A (26).

Il module l'action du GABA, neuromédiateur inhibiteur ubiquitaire. La fixation du flunitrazépam sur son récepteur provoque une atténuation de l'action des stimuli dépolarisants et accroît l'hyperpolarisation. De plus, le flunitrazépam augmente l'affinité du GABA pour

ses récepteurs. En d'autres termes, pour une même concentration de ce neuromédiateur, la liaison à son récepteur est plus forte et l'effet majoré (figure 3) (1,11, 20, 26, 28, 34, 39).

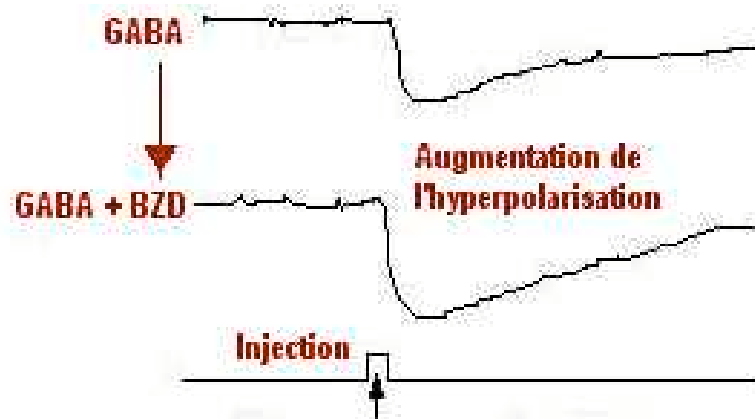


Figure 3 : Electroencéphalogramme illustrant l'effet des benzodiazépines (15).

2.4. Pharmacocinétique

La **résorption** digestive, lors d'une administration *per os* de flunitrazépam, est rapide : la concentration plasmatique maximale est obtenue 1h à 1,5 h après la prise (1, 11, 20).

La **distribution** est complète. Après administration intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques se fait en trois phases :

- une phase de distribution rapide
- une phase de distribution lente
- une phase d'élimination

La demi-vie de distribution du flunitrazépam est de $3,0 \pm 0,8$ h, et sa demi-vie d'élimination est de $21,5 \pm 1,7$ h (8, 11, 15).

La **fixation plasmatique** est indépendante de la concentration et est, en moyenne, de 80% (9).

Le flunitrazépam est essentiellement **métabolisé** dans le foie. Il n'est retrouvé que 2% de la substance inchangée dans les urines. Il suit trois voies de métabolisations distinctes (annexe 2) : la réduction, la déméthylation et l'hydroxylation. Les deux dernières aboutissent à des composés actifs.

- La réduction du groupement 7 nitro donne le 7-amino-flunitrazépam, inactif, qui est ensuite glycuco-conjugué en N-glucuronide,
- La déméthylation aboutit au N-desméthylflunitrazépam, qui possède une activité moindre par rapport à la molécule mère, mais une demi-vie plus longue,
- L'hydroxylation en 3-hydroxy-flunitrazépam qui possède une activité mais est présent en quantité plus faible et qui se trouve immédiatement glycuco-conjugué en O-glucuronide inactif (8, 15, 20).

La cinétique du flunitrazépam ne varie pas avec l'âge, et l'accumulation des métabolites actifs participe à l'effet thérapeutique.

2.5. Effets indésirables

L'apparition des effets indésirables est proportionnelle à la dose administrée et dépend de la sensibilité individuelle du patient ; les plus fréquemment retrouvés, principalement en début de traitement, sont (1, 9, 20, 31, 32, 41):

- Une sensation ébrieuse, exceptionnellement une diplopie,
- Une asthénie, une baisse de la vigilance, une somnolence, une confusion, une atonie (surtout chez les personnes âgées),
- Des céphalées et des vertiges,
- Une hypotonie musculaire.

D'autres effets ont été exceptionnellement rapportés tels que :

- Des troubles digestifs,
- Des modifications de la libido,
- Des éruptions cutanées prurigineuses ou non,
- De rares cas d'hypersensibilité,
- De très rares cas d'hypotensions.

2.6. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Les contre-indications absolues sont (9, 14, 31, 32):

- Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à l'un des composants du médicament,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Apnée du sommeil,
- Insuffisance hépato-cellulaire (risque de survenue d'encéphalopathie),
- Mineur âgé de moins de quinze ans.

Les contre-indications relatives sont (9, 14, 31, 32) :

- Myasthénie,
- Allaitement,
- Prise simultanée d'alcool ou d'un médicament contenant de l'alcool car ce dernier majore l'effet sédatif des benzodiazépines, ou peut à l'inverse provoquer une réaction agressive.

Il faut également prendre en considération les autres dépresseurs du système nerveux central qui pourraient agir en synergie avec le flunitrazépam (16).

2.7. Grossesse et allaitement en cas de traitement par le flunitrazépam

le flunitrazépam, comme toutes les benzodiazépines, passe la barrière placentaire, le taux sérique fœtal par rapport au taux sérique de la mère est de 0,2. Le passage est rapide et est d'autant meilleur que le terme de la grossesse est plus tardif (37).

Le flunitrazépam est tératogène. Il ne sera prescrit au cours du premier trimestre de la grossesse que si son emploi s'avère nécessaire(14). Au cours du dernier trimestre, il convient d'éviter la prescription de benzodiazépines à posologie élevée car le nouveau-né risque de présenter une hypotonie, une hypothermie ou une détresse respiratoire. Dans le cas où un traitement par le flunitrazépam se révélerait indispensable, une surveillance neurologique devra être instaurée, ainsi qu'une vérification régulière de la prise de poids du nouveau-né. Enfin, du fait du passage dans le lait maternel, si un traitement par le flunitrazépam doit être mis en place, il conviendra de contre-indiquer l'allaitement qui pourrait être à l'origine, chez le nourrisson, d'effets sédatifs, de léthargie, de baisse du tonus ou de détresse respiratoire (11, 31, 32).

3. Historique du mésusage du flunitrazépam

- C'est en **1975** que le laboratoire Hoffmann-La Roche commercialise une nouvelle benzodiazépine hypnotique appelée Rohypnol® (figure 4).



Figure 4 : photo de deux comprimés de Rohypnol® avant modification de leur galénique.

➤ Mais c'est surtout dans les **années quatre-vingts** qu'on observe le détournement de son utilisation médicamenteuse dans le milieu toxicomane (40). Il est alors défini comme une « drogue secondaire » et est utilisé pour restreindre les effets stimulants de la cocaïne. On le dit être un « succédané de l'héroïne » car l'emploi du Rohypnol® atténue les effets secondaires d'un sevrage à l'héroïne. Désormais, dans le milieu toxicomane, on le surnomme de multiples façons telles que (2, 20, 23):

- | | |
|---------------------|-------------|
| • Date-rape drug, | • Roophies, |
| • Forget-me drug, | • Rophy, |
| • Forget pill, | • Pingus, |
| • Lunch money drug, | • Ropies, |
| • Mexican Valium®, | • R-2, |
| • Mind erasers, | • Reynolds |
| • Row-shay, | • Ruffies, |
| • Trip-and-fall, | • Rib, |
| • Robutal, | • Ruffles, |
| • Rochas dos, | • Ro, |
| • Roche, | • Roachies, |
| • La Rocha, | • Wolfies, |
| • Roofiese, | • Roapies, |
| • Rope. | |

A fortes doses, il provoque des effets euphorisants (27), voire « défonçants » décrits comme un état d'ébriété semi-conscient accompagné d'un sentiment d'excitabilité et suivi d'insomnies (35, 43), ce qui est appelé « effet Rambo » ou « être en Roche » ; ces effets sont majorés en cas d'association avec l'alcool. Des consommations allant jusqu'à 80 comprimés sont rapportés, ce qui augmente le risque de dépression respiratoire et de coma.

➤ Dans les années **quatre-vingt dix**, l'attention portée par les toxicomanes sur le Rohypnol® se poursuit. Et c'est aux Etats Unis qu'il gagne en popularité, séduisant plus particulièrement les adolescents et les jeunes adultes inconscients du danger encouru et qui considèrent ce produit comme inoffensif. Dans ce pays, il a été désigné comme la drogue la plus souvent choisie par les jeunes, et il a été observé qu'elle était celle qui se répandait le plus vite dans certains états du pays (notamment vers le sud et la côte ouest). Parallèlement à cet usage détourné, le Rohypnol® se voit être de plus en plus utilisé comme « rape drug » ou « drogue du viol » (21, 23, 33). C'est aussi aux Etats Unis que cet emploi se marginalise, lors des fêtes étudiantes (37). En effet, les boissons sont conservées dans de grands récipients et leur distribution se fait dans des gobelets. Il est alors facile pour l'agresseur de faire fondre un ou plusieurs comprimés de Rohypnol® dans le verre de sa victime qui après consommation verra son jugement faussé (16), mais présentera d'autres signes tout aussi délétères :

- Une désinhibition conduisant à une collaboration,
- Une soumission,
- Une confusion,
- Une excitabilité.

Ensuite elle pourra perdre connaissance puis présentera une amnésie antérograde à son réveil (16).

On parle également de « soumission chimique » (20, 23, 33, 42), de « contrôle par l'esprit » .

Médico-légalement, il faut alors prouver la présence de la « drogue de soumission ». Un prélèvement urinaire et/ou sanguin effectué le plus précocément possible (la demi-vie du flunitrazépam est de 20 heures) est indispensable.

Un recours légal existe :

Deux articles inscrits au Code pénal permettent aux victimes de se retourner contre leurs agresseurs :

- Art 222-15 : punit de peine de prison le délit d'administration de substances nuisibles ayant porté atteinte à l'intégrité physique ou psychique d'autrui.
- Art 222-23 : précise « les actes commis sur la personne d'autrui par la violence, contrainte, menace ou surprise » ; surprise s'applique à la soumission chimique dissimulée, contrainte s'applique à une victime obligée d'absorber une boisson qu'elle sait être piégée.

L' accueil médical des victimes doit s'effectuer ainsi :

- **interrogatoire** : circonstances, horaires, symptômes, traitements habituels et occasionnels
- **examen clinique** : recherche de signes évocateurs d'une imprégnation médicamenteuse
- **prélèvements biologiques** : le plus précocément possible

Urines (divisées en deux échantillons de 30 ml sans conservateurs),

Sang (sur anticoagulants avec fluorures, au moins deux fois 10 ml)

Un prélèvement est adressé à un laboratoire spécialisé, l'autre est conservé à -20°C ; les examens demandés sont une recherche d'alcool, cannabis, cocaïne, amphétamine, benzodiazépines, GHB, etc...

Si le choix des agresseurs s'est tourné vers le flunitrazépam, c'est parce que parmi toutes les benzodiazépines hypnotiques il possède des caractéristiques idéales :

- il est incolore, inodore, insipide et il se dissout dans l'alcool (20)
- son effet apparaît rapidement et se prolonge dans le temps (6).

- En **1996** le laboratoire Hoffmann-La Roche commercialise le Rohypnol 2 mg®.
- **Février 1998** : modification de l'Autorisation de Mise sur le Marché qui restreint l'indication aux troubles sévères du sommeil (25).
- **Juin 1998** : modification de la formule. Le comprimé qui était blanc, rond, et présentait la mention « ROCHE » (figure 4) devient ovale, vert à l'extérieur (grâce à un mélange de deux excipients qui sont l'indigotine et l'oxyde fer jaune), bleu à l'intérieur (grâce à l'indigotine), et comportant le nombre « 542 » (figure5) (25).



Figure 5 : Forme pharmaceutique du rohypnol® après modification de sa formule.

Le fait que le comprimé soit maintenant pelliculé permet de limiter l'écrasement en vue d'une administration parentérale. Désormais, si le comprimé est ajouté dans un liquide, il se délite dans un temps supérieur à quinze minutes. L'incorporation, au sein de sa formule, de colorants, provoque la formation d'un dépôt à la surface du liquide et lui donne une teinte bleutée. Cependant si cette teinte bleutée se distingue bien dans les boissons peu ou non colorées, elle devient quasiment invisible dans le café, le chocolat, ou si le contenant est une canette.

- **Février 1999** : le laboratoire Hoffmann-La Roche réduit la taille des conditionnements.

C'est à dire que les boîtes de sept et de quatorze comprimés remplacent celles qui en contenaient vingt (25).

Cependant, les laboratoires commercialisant des génériques du Rohypnol®, notamment le laboratoire RPG, continueront à produire des boîtes de vingt comprimés.

Nous pouvons déjà établir une première constatation de l'ensemble des mesures prises entre 1997 et 1999 : il a été observé une baisse de 40% de la consommation de Rohypnol®. Mais elles n'ont pas permis de diminuer son utilisation abusive.

- **9 février 2001** : A compter de cette date, le Rohypnol® obéit à la réglementation de prescription et de délivrance des stupéfiants qui est :

- les prescriptions doivent être faites sur des ordonnances sécurisées,
- la posologie doit être écrite en toutes lettres,
- la durée maximale de prescription est de quatorze jours avec une délivrance fractionnée en deux périodes de sept jours sauf dans le cas où il est mentionné « délivrance en une fois ».

4. Dépendance et tolérance au flunitrazépam

4.1. Définitions

4.1.1. La pharmacodépendance selon l'OMS

En 1969, **l'OMS** (Organisation Mondiale de la Santé) définissait la « pharmacodépendance » comme « un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue, se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs produits » (42).

4.1.2. La dépendance pour les psychiatres

Les classifications internationales des maladies sont le **DSM** (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) nord-américain (17, 42), et la **C.I.M.** (Classification Internationale des Maladies) (13, 42). Le DSM est la classification des troubles mentaux établie par l'association américaine de psychiatrie. La C.I.M. est la classification internationale des maladies, utilisée dans la plupart des pays, et qui se rapproche beaucoup du DSM pour ce qui est des troubles mentaux.

Le DSM définit la dépendance comme « un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- a) Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - b) Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
2. Sevrage caractérisé, par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
- a) Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 - b) La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
3. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
4. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'une substance
5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple, consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple, fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
6. Des activités importantes, sociales, professionnelles ou de loisirs, sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou psychique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool). »

Selon la C.I.M. 10, pour être en présence d'un syndrome de dépendance, « au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- a) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- b) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- c) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- d) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré. (Certains sujets dépendants de l'alcool ou des opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez les sujets non dépendants) ;
- e) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, pour la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- f) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (par exemple, atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une période de consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance). On doit s'efforcer de préciser que le sujet était au courant, ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives. »

Les critères de la C.I.M. 10 sont proches de ceux du DSM IV, les sept critères du DSM étant condensés en 5 dans la C.I.M. qui ajoute un autre item concernant le désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance (*craving*).

4.2. Les symptômes du sevrage aux benzodiazépines, signes d'une dépendance, et les moyens de lutte pour les prévenir.

4.2.1. principaux symptômes du syndrome de sevrage aux benzodiazépines.

En cas d'arrêt brutal du traitement, il peut se manifester un « effet rebond » ou sevrage qui est plus prononcé 3 à 7 jours après avoir stoppé le traitement, et qui se caractérise par les symptômes suivants (8, 9, 11) :

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| - anxiété | - diarrhée |
| - nervosité | - céphalées |
| - tremblements | - léthargie |
| - insomnie | - troubles de la |
| - irritabilité | concentration |
| - asthénie | - perte d'appétit |
| - dysphorie | - vertiges |
| - sueurs | - perte d'énergie |
| - étourdissements | - sensibilité accrue aux |
| - impatience | sons et aux odeurs |
| - agitation | - nausées |
| - faiblesse | |

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| - goût métallique dans la | - distorsion perceptuelle |
| bouche | - constipation |
| - fasciculations | - confusion |
| - crampes | - difficultés d'expression |
| - cauchemars | - hallucinations |
| - Convulsions | - vomissements |
| - incoordination motrice | - réactions psychotiques |
| - dépersonnalisation | |

4.2.2. Traitement ou prévention du syndrome de sevrage

Plusieurs conduites à tenir sont proposées (9) :

- la décroissance progressive de la même molécule qui est le protocole conseillé en première intention. La diminution des doses, la durée de chaque palier et la durée totale du programme varient selon les auteurs ;
- En cas d'échec, il est recommandé de substituer si possible la molécule par une benzodiazépine de demi-vie longue, telle que le *clonazépam* (*Rivotril*®) ou le *diazépam* (*Valium*®) ;
- Adjonction d'un traitement afin de réduire les risques de survenue d'un syndrome de sevrage ou d'atténuer les symptômes de ce sevrage . Même si plusieurs études ont été menées, on se rend compte qu'aucune molécule substitutive ne fait l'unanimité. Nous pouvons en citer quelques-unes à titre d'exemples : le propranolol, la clonidine, la cabamazépine, la buspirone, l'imipramine, le phénobarbital, les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone), un placebo. Il

a été démontré que chez les patients sevrés brutalement de leur benzodiazépine, ceux qui prenaient un placebo avaient moins de symptômes de sevrage que ceux n'en prenant pas, Le sevrage dans le cadre hospitalier est pratiqué dans deux situations : en cas d'échec des précédentes méthodes ambulatoires, et dans le cas des patients polydépendants (cocaïne, héroïne, marijuana ...)

Lors du sevrage, le soutien du praticien et du cadre familial est fondamental et doit se prolonger pendant au moins un an après le sevrage.

4.3. Suivi des consommations de flunitrazépam, le rôle des CEIP

Le Rohypnol® a toujours fait l'objet d'une surveillance régulière. Les CEIP effectuent des enquêtes répétées grâce à la participation des réseaux de pharmacies sentinelles. Les enquêtes se déroulent sur une semaine et les officinaux doivent relever pour chaque délivrance de Rohypnol® différents renseignements. Les deux dernières enquêtes conduites, l'une du 28 août au 2 septembre 2000, et l'autre du 11 au 18 juin 2001 ont permis d'évaluer l'impact de la mesure réglementaire prise le 9 février 2001. Si on analyse les résultats de la Région Ouest, on peut observer ceci :

- En 2000, la majorité des patients qui prenaient du Rohypnol® était incluse dans la tranche d'âge des 45-70 ans. Il est logique que cette catégorie de la population soit la plus concernée car elle est la plus sujette au stress et la plus consommatrice d'antidépresseurs et d'hypnotiques. Cette classe d'âge est donc la plus visée par les mesures prises par l'AFSSaPS, car c'est elle qui fait l'objet du plus grand nombre de prescriptions.

On remarque que 16 % de l'échantillon a moins de 45 ans, or c'est le plus souvent dans cette tranche d'âge qu'on retrouve des toxicomanes.

Enfin, 75% des pharmacies qui ont répondu à l'enquête délivraient du Rohypnol® en septembre 2000.

- Dix mois après la précédente enquête et cinq mois après les modifications apportées par l'ASSaPS, un nouveau questionnaire fut distribué dans les pharmacies collaboratrices.

Seulement 25.5% des pharmacies avaient délivré du Rohypnol® durant le temps de l'enquête contre 75% en septembre 2000.

La tranche d'âge majoritaire (en pourcentage) des patients prenant du Rohypnol® n'était plus « 45-70 ans » mais « plus de 70 ans », ce qui équivaut à des personnes habituées à ce médicament et chez qui son remplacement par un autre hypnotique est très difficile. On peut ainsi conclure que les modifications apportées aux règles de prescription et de délivrance du Rohypnol® ont atteint leur but.

Mais, le pourcentage de moins de 45 ans n'a pas diminué, il a même vu son évolution tendre à la hausse car au lieu des 16% précédents, il s'élevait en 2001 à 20%. Le même écart entre les deux années est à souligner concernant les pourcentages de prescriptions dans le cadre d'abus ou de dépendance. (tableau I)

Les résultats ci-dessus sont synthétisés dans le tableau I :

	SEPTEMBRE 2000	JUIN 2001
Pharmacies délivrant du Rohypnol® pendant la semaine de l' enquête	75 %	25.5%
Nombre de patients dans ces pharmacies :		
- 1 ou 2	45%	93%
- 3 ou plus	55%	7%
Sexe ratio	équilibré	équilibré
Age des patients :		
- >70 ans	28%	50%
- 45 à 70 ans	56%	20%
- < 45 ans	16%	20%
		10% âge non précisé
Clients habituels	92%	90%
Prescription :		
- insomnie	84%	80%
- abus / dépendance	16%	20%

Tableau I : récapitulatif des résultats des deux enquêtes réalisées en septembre 2000 et en juin 2001.

L'USP (Unité des Stupéfiants et des Psychotropes), de l'AFSSaPS, a émis les résultats nationaux pour la dernière enquête. Ils sont réunis dans le tableau II :

Nombre de pharmacies	616	
Taux de participation	40%	
Motif de prescription	Insomnie (surtout des femmes d'environ 50 ans)	70.9% (82% en 2000)
Abus / pharmacodépendance	(population jeune et masculine, moyenne d'âge de 33.8 ans)	29.1% (18% en 2000)
Support de prescription	Ordonnance sécurisée	71.9%
	Ordonnance simple	20.7%
Durée de prescription	14 jours	78.5%
	> 14 jours	10.3%

Tableau II : Résultats nationaux pour la seconde enquête édités par l'USP.

DEUXIEME PARTIE :

**ETUDE D'UNE COHORTE DE 738 PATIENTS
CONSOMMATEURS DE FLUNITRAZEPAM**

1. Matériel et méthode

1.1. Matériel d'une banque de données fournie par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Vendée

1.1.1. Description de la CPAM de Vendée

Cette CPAM regroupe 410 000 personnes qui appartiennent au profil socioprofessionnel des bénéficiaires d'un régime général. Elle ne comprend pas certaines professions dont les artisans, les commerçants, les enseignants, les fonctionnaires, les militaires, les employés et retraités de la SNCF et de la RATP, les notaires, les marins, les agriculteurs... qui possèdent leur propre couverture sociale de santé.

1.1.2. Description de la cohorte.

Au sein de ces 410 000 personnes, nous avons sélectionné une cohorte répondant au critère suivant : **toute personne ayant reçu au moins une fois une spécialité à base de flunitrazépam en janvier 2001.**

1.1.3. La requête

Nous avons suivi l'évolution de la consommation en hypnotiques pendant 8 mois chez les patients sélectionnés.

1.1.4. Le traitement

Tableau Excel® : Nous avons utilisé le logiciel Excel® pour le traitement informatique des données. Le tableau initial transmis par la CPAM comprend (annexe 3) :

- une colonne correspondant à un numéro d'identification,
- une colonne correspondant à l'âge du patient,
- une colonne correspondant à la date de prescription,
- une colonne correspondant à la date de délivrance,
- une colonne correspondant au code CIP,
- une colonne correspondant au nom de spécialité (variété unitaire),
- une colonne correspondant à la Dénomination Commune Internationale,
- une colonne correspondant au nom du médicament (nom du produit),
- une colonne correspondant au nombre de boîtes.

Un patient est donc caractérisé par un numéro d'identification et sa consommation en hypnotiques remplit une ou plusieurs lignes. Tous les patients ont en commun d'avoir en premier hypnotique une spécialité à base de flunitrazépam.

Fonctions utilisées :

- *Nombre Si* : détermine le nombre de cellules non vides répondant à la condition à l'intérieur d'une plage. Il permet de compter des lignes répondant à un critère,
- *Concatener* : assemble plusieurs chaînes de caractères de façon à n'en former plus qu'une. Il permet, à partir de plusieurs colonnes, de n'en former qu'une seule,
- *Recherche Verticale* : cherche une valeur dans la première colonne à gauche d'un tableau, puis renvoie une valeur dans la même ligne à partir d'une colonne

spécifiée. Par défaut, le tableau doit être trié par ordre croissant. Il permet de croiser des données provenant de tableaux différents,

- *Fonction Si* : renvoie une valeur si le résultat d'une condition que vous avez souhaitée est VRAI, et une autre valeur si le résultat est FAUX. Il permet une sélection en fonction d'un critère,

- *Le tableau croisé dynamique* : permet d'étudier les variables les unes en fonction des autres

- *Les graphiques* proposés sont :

1. Les histogrammes,
2. Les camemberts,
3. Les courbes.

1.2. Démarche de la recherche dès réception des données

Nous décrirons le raisonnement que nous avons suivi dès la réception de la banque de données fournie par la CPAM de Vendée et nous présenterons également nos déductions, issues des problèmes rencontrés et des solutions apportées, qui ont permis d'élaborer un protocole de recherche permettant ainsi de débiter réellement notre travail de traitement de ces données qui concernaient 738 patients.

Notre premier objectif fut de relever les molécules les plus utilisées, et pour ce faire nous avons élaboré, à partir des données sources, un nouveau fichier plus pratique informatiquement et constitué de :

- une colonne correspondant aux numéros d'identification,
- une colonne correspondant à l'âge,
- une colonne correspondant aux tranches d'âge.

Pour chaque patient nous avons calculé le nombre total de lignes qui lui étaient dévolues et qui correspondaient à sa consommation en hypnotiques ; puis le nombre de lignes qui n'étaient consacrées qu'à une spécialité à base de flunitrazépam et enfin le nombre de lignes occupées pour chaque molécule recherchée. Nous sommes parti du fait que si, pour un même patient, le nombre de lignes utilisées pour le Rohypnol® et ses génériques est égal au nombre total de lignes alors l'hypnotique de ce patient n'a pas été remplacé. Par contre, si le nombre total de lignes est supérieur, nous pouvons conclure que ce patient a reçu une ou plusieurs molécules autres que le flunitrazépam.

Après réflexion, le nouveau fichier était constitué de :

- une colonne pour les numéros d'identification,
- une colonne pour l'âge,
- une colonne pour les tranches d'âge,
- une colonne pour le nombre total de lignes par patient,
- une colonne intitulée « Rohypnol® »,
- une colonne pour le nombre de lignes consacrées au Rohypnol®,
- une colonne pour la différence entre le nombre total et le nombre de lignes pour le Rohypnol®,
- une colonne intitulée par le nom du médicament ciblé,
- une colonne pour le nombre de lignes consacrées au médicament ciblé,
- une colonne pour la différence finale.

Exemple : 1) Prenons le cas d'un patient chez qui le Rohypnol® n'a pas été remplacé.

- Soit Nt le nombre total de lignes par patient, $Nt = 6$.
- Soit Nr le nombre de lignes par patient consacrées au Rohypnol®, $Nr = 6$.
- La différence D1 est alors de $6-6 = 0$, le Rohypnol® n'a donc pas été remplacé.

2) Prenons le cas d'un patient qui, en plus du Rohypnol®, a reçu de l'Imovane®.

- $Nt = 6$
- $Nr = 2$
- Soit Ni le nombre de lignes par patient consacrées à l'Imovane®, $Ni = 4$
- La différence D1 est alors de $6-2 = 4$, le Rohypnol® a donc été remplacé.
- La différence D2 est de $4-4 = 0$, il a été remplacé par l'Imovane®. PS : dès que la différence est égale à zéro, à la soustraction suivante, un chiffre négatif s'affiche afin de ne pas « mélanger les zéro » :

$$4-4=0$$

$$4-2=2$$

$$0-3= \ll -2 \gg$$

3) Prenons le cas d'un patient qui, en plus du Rohypnol®, a reçu plusieurs médicaments.

- $Nt = 6$
- $Nr = 2$
- $Ni = 3$
- La différence D1 est de $6-2 = 4$

- La différence D2 est de $4-3 = 1$, le patient a donc reçu de l'Imovane®, mais également un autre médicament.

4) Prenons le cas d'un patient qui aurait reçu du Rohypnol®, de l'Imovane® et du Stilnox®.

- $N_t = 12$
- $N_r = 2$
- $N_i = 7$
- Soit N_s le nombre de lignes par patient consacrées au Stilnox®, $N_s = 3$
- La différence D1 est alors de $12-2 = 10$,
- La différence D2 est de $10-7 = 3$, ce patient n'a donc pas reçu que de l'Imovane®,
- La différence D3 est de $3-3 = 0$, patient a donc reçu de l'Imovane® et du Stilnox®. PS : comme précédemment, si $D2=0$, l'ordinateur inscrit dans la case un nombre négatif. De plus si $D2=« -2 »$, l'ordinateur reporte ce nombre dans la case correspondante.

A l'issue de ce travail, nous avons pu conclure qu'il **permet de connaître les médicaments délivrés aux patients au cours des huit mois, mais ne met pas en évidence l'enchaînement des délivrances et la durée de prise des hypnotiques par patient.**

Exemple : si on conclut que le patient X, a reçu du Rohypnol® , de l'Imovane® et du Stilnox®, on ne sait pas:

- Si ces hypnotiques lui ont été délivrés pendant une ou plusieurs périodes.

- Si le Rohypnol® a été remplacé par le Stilnox® PUIS l'Imovane® ou l'inverse. Il se peut qu'il ait tenté à plusieurs reprises de remplacer son médicament par l'un des deux autres, ou qu'il ait reçu à nouveau du Rohypnol® le dernier mois.

Pour connaître les enchaînements, nous avons détaillé la chronologie de prise des hypnotiques pour chaque patient (expliquée ultérieurement) dans le but de voir quelles molécules étaient les plus utilisées dans la constitution de ces enchaînements.

Nous avons observé que le traitement informatique avait révélé un très grand nombre d'enchaînements différents liés à deux phénomènes :

- Les coprescriptions d'hypnotiques
- Le nombre de renouvellements par patient qui pouvait varier, et ce pour une même molécule.

La méthode finale adoptée pour traiter les données depuis le début, c'est-à-dire telles que nous les avons reçues est schématisée comme suit dans la figure 6:

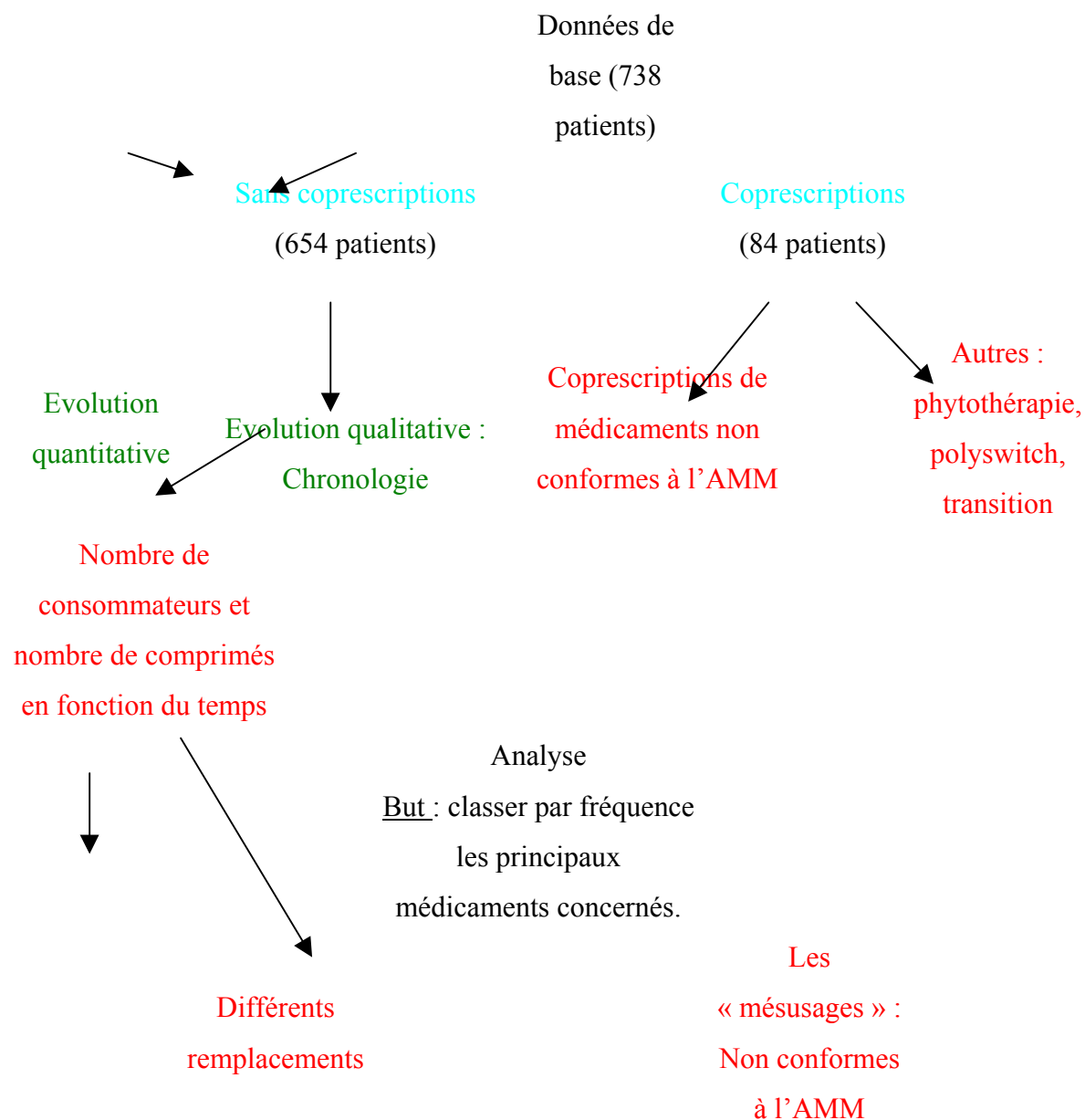


Figure 6 : arbre décisionnel expliquant la démarche adoptée pour traiter les données.

1.3. Démarche de l'analyse

1.3.1. Etude des 654 patients : analyse quantitative

1.3.1.1. Etude de la chronologie

L'objectif est de connaître l'enchaînement (la succession) des médicaments utilisés pour chaque patient au cours des 8 mois et de trouver quels sont les enchaînements les plus fréquents, mais sans notion de temps ou d'arrêt de traitement.

Cette analyse a porté sur les patients qui n'avaient pas de coprescriptions, soit 654 personnes.

Description de la démarche :

La première étape consiste à transcrire horizontalement les successions de délivrances d'hypnotiques qui avaient été saisies verticalement :

Exemple : Rohypnol®

Imovane® —————> Rohypnol®-Imovane®-Imovane®

Imovane®

Après cette étape, nous avons pu observer qu'il y avait toujours presque autant de lignes que de patients. Nous avons donc éliminé les redites successives au sein d'une même séquence.

Exemple : Rohypnol® Imovane® Imovane®



Rohypnol®-Imovane®

Le nombre de séquences différentes a diminué, car certaines d'entre elles ne se différenciaient que par un nombre variable de renouvellements d'un même médicament. Donc après avoir éliminer les répétitions, certaines séquences se sont trouvées être identiques.

Exemple : 1) Rohypnol® Rohypnol®

Imovane® Imovane®

Imovane® Imovane®

Imovane®

2) Rohypnol®-Imovane®-Imovane®

Rohypnol®-Imovane®-Imovane®-Imovane®

3) deux fois la même séquence :

Rohypnol®-Imovane®

1.3.1.2. Etude du remplacement du Rohypnol® par les principales molécules cernées précédemment

L'objectif est d'étudier, pour chaque médicament utilisé dans le remplacement du Rohypnol®, dans le fichier des 654 patients n'ayant pas eu de coprescription au cours des huit mois, les caractéristiques des consommateurs. Dans cette étude nous ne tiendrons pas compte de la durée de traitement, ni des enchaînements éventuels de médicaments délivrés aux patients qui seront détaillés ultérieurement. Les hypnotiques ciblés seront étudiés séparément.

Principe :

Nous avons constitué un nouveau fichier sur la même base que celle de celui décrit dans le paragraphe 1.2. Nous avons donc un tableau organisé comme ceci :

- une colonne correspondant au numéro d'identification,
- une colonne correspondant à l'âge,
- une colonne correspondant aux tranches d'âge,
- une colonne correspondant au nombre total de lignes par patient,
- colonne intitulée « Rohypnol® »,
- une colonne correspondant au nombre de lignes consacrées au Rohypnol®,
- une colonne correspondant à la différence entre le nombre total et le nombre de lignes pour le Rohypnol®,
- une colonne correspondant au nombre de lignes consacrées au médicament ciblé,
- une colonne correspondant à la différence finale.

Pour chaque molécule étudiée, nous avons créé un nouveau fichier qui utilisait les données du précédent. Nous avons sélectionné les patients pour qui le remplacement du Rohypnol® n'avait été réalisé que par cette molécule, c'est à dire ceux pour qui la différence finale était nulle.

Exemple : si la molécule étudiée est l'Imovane®, prenons quatre patients :

X dont la séquence initiale est Rohypnol®-Imovane®-Noctran®,

X+1 dont la séquence initiale est Rohypnol®-Imovane®-Imovane®-Imovane®,

X+2 dont la séquence initiale est Rohypnol®-Mépronizine®-Stilnox®,

X+3 dont la séquence initiale est Rohypnol®-Imovane®-Imovane®.

Nous ne sélectionnerons donc que les patients X+1 et X+3 car la différence « nombre de lignes total- nombre de lignes de Rohypnol®- nombre de lignes d'Imovane® » sera nulle.

PS: Dans le cadre de l'étude de la conservation du Rohypnol® comme hypnotique, nous n'avons délibérément pas pris en compte les patients ayant eu une délivrance unique de flunitrazépam en janvier.

Nous avons ensuite relevé, pour chaque patient sélectionné, l'âge, la tranche d'âge et le nombre de comprimés consommés pour le médicament ciblé.

1.3.1.3. Etude du remplacement du Rohypnol® ayant conduit à un « mésusage »

L' objectif est d'étudier, pour les trois principaux hypnotiques (l'Imovane® et ses génériques, le Stilnox® et le Noctran®) et pour les 654 patients, les délivrances qui étaient hors AMM, c'est à dire supérieures à 1 comprimé par jour. Cependant nous avons délibérément écarté les délivrances qui équivalaient à 1,5 comprimé par jour et pendant 28 jours car il y a un phénomène de lissage sur les 8 mois du fait que la Sécurité Sociale tolère une délivrance occasionnelle d'une boîte d'hypnotique supplémentaire. Nous ne nous sommes donc intéressés qu'au mésusage équivalent à une consommation strictement supérieure à 1.5 comprimés par jour pendant 28 jours.

Nous avons utilisé le fichier élaboré selon la méthode expliquée dans le paragraphe 1.2. Nous avons ensuite organisé ces données dans un second fichier qui regroupait :

- une colonne pour le numéro d'identification,
- une colonne pour l'âge,
- une colonne pour la tranche d'âge,

- une colonne pour le nombre de boîtes délivrées,
- une colonne pour le nombre de comprimés délivrés.

Nous avons classé ces données selon un nombre de comprimés croissants, puis nous avons sélectionné toutes les lignes correspondant à un nombre de comprimés strictement supérieur à 1,5 comprimés par jour. Enfin pour chaque numéro d'identification, nous avons compté le nombre de lignes correspondant à une utilisation hors AMM.

1.3.2. Etude des 84 patients : les coprescriptions

L' objectif est d'étudier les enchaînements qui « parasitent » la chronologie précédemment expliquée, et qui correspondent à des coprescriptions.

En effet si on reprend le raisonnement appliqué dans le paragraphe 1.3.1.1. « étude de la chronologie » : soit deux patients distincts X et Y :

X : Rohypnol®

Imovane®

Imovane®

Imovane®

Y : Rohypnol®

Imovane®

Noctran®

Imovane®

Noctran®

L'enchaînement est :

X : Rohypnol® Imovane® Imovane® Imovane®

Y : Rohypnol® Imovane® Noctran® Imovane® Noctran®

Après suppression des répétitions, on a :

X : Rohypnol® Imovane®

Y : Rohypnol® Imovane® Noctran® Imovane® Noctran®

L'enchaînement du patient Y est plus complexe que celui du patient X, il peut s'agir d'une coprescription.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques de la population sélectionnée

738 personnes répondent aux critères de sélection et ont constitué la cohorte qui est composée de 277 hommes (soit 35.5%) et 461 femmes (soit 62.47%). L'âge varie de 25 à 99 ans, et la moyenne se situe à 63 ans. La distribution des tranches d'âge est représentée figure 7 :

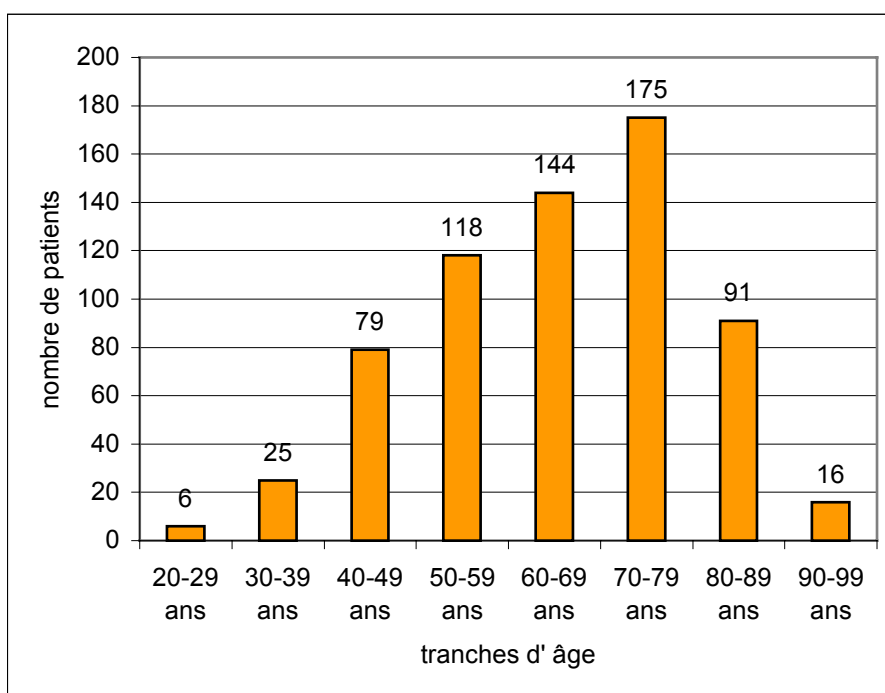


Figure 7 : Répartition des patients constituant la cohorte en fonction des tranches d'âge.

On remarque que le maximum est atteint pour la tranche d'âge des 70-79 ans, et que la majorité est comprise entre 50 et 79 ans car elle englobe 437 personnes, soit 59.21%. Les 301 autres personnes se distribuent équitablement entre celles âgées de plus de 79 ans (107 patients, soit 14.50%) et celles âgées de moins de 50 ans (110 personnes, soit 14.90%).

Les 738 personnes ont bénéficié de 6263 délivrances d'hypnotiques au cours des 8 mois de suivi. Parmi tous les hypnotiques prescriptibles, nous avons retrouvé les suivants :

- Calcibronat® 0,62G/5ML solution injectable 10/5ML,
- Calcibronat® 2G comprimé effervescent, boîte de 20,
- Flunitrazépam® RPG 1MG 20 comprimés,
- Havlane® 1MG 20 comprimés,
- Imovane® 7,5MG 14 comprimés,
- Imovane® 7,5MG 5 comprimés,
- Mogadon® Roche 5MG 20 comprimés,
- Noctamide® 1MG 14 comprimés,
- Noctamide® 1MG 20 comprimés,
- Noctamide® 2MG 10 comprimés,
- Noctamide® 2MG 14 comprimés,
- Noctirex Gé® 7,5 MG 14 comprimés,
- Normison® 10MG 20capsules molles,
- Normison® 20MG 10 capsules molles,
- Nuctalon® 2MG 20 comprimés,
- Rohypnol® 1MG 14 comprimés,
- Rohypnol® 1MG 7 comprimés,
- Stilnox® 10MG 14 comprimés,
- Stilnox® 10MG 7 comprimés,
- Zopiclone Bayer® 7,5MG 14 comprimés,
- Zopiclone Bayer® 7,5MG 5 comprimés,
- Zopiclone Biogaran® 7,5MG 14 comprimés,
- Zopiclone Biogaran® 7,5MG 5 comprimés,
- Zopiclone EG® 7,5MG 14 comprimés,
- Zopiclone GNR® 7,5MG 14 comprimés,
- Zopiclone Merck® 7,5MG 14 comprimés,
- Zopiclone Merck® 7,5MG 5 comprimés,
- Zopiclone RPG® 7,5Mg 14 comprimés,
- Euphytose® 120 comprimés,
- Euphytose® 40 comprimés,
- Mépronizine® 30 comprimés,
- Noctran® 30 comprimés,
- Sympathyl® 40 comprimés,
- Sympavagol® 40 comprimés,
- Tranquital® 100 comprimés,
- Tranquital® 30 comprimés.

2.2. Etude des 654 patients

2.2.1. Analyse qualitative

2.2.1.1. Etude de la chronologie

Résultats : 71.3% des prescriptions concernent huit médicaments employés seuls, ainsi qu'une co-utilisation d'hypnotiques :

- le Rohypnol® (conservé comme hypnotique) et ses génériques 17.58%,
- l'Imovane® et ses génériques 14.37%,
- le Noctran® 11.00%,
- le Stilnox® 9.39%,
- la Mépronizine® 2.9%,
- le Noctamide® 7.95%,
- le Nuctalon® 2.14%,
- l'Havlane® 4.43%,
- le double remplacement du Rohypnol® et ses génériques par Imovane® et ses génériques, et Stilnox® 1.53%.

Les 28.7% restants sont représentés par d'autres molécules moins fréquemment retrouvées.

Nous avons centré notre étude sur le Rohypnol®, ses génériques, et sur ces huit types de remplacement.

2.2.1.2. Etude du remplacement du Rohypnol® par les principales molécules cernées précédemment

Résultats : nous avons pu mettre en évidence trois types de profils.

- a) Ceux représentant la répartition de la consommation du Rohypnol® et ses génériques, de l'Imovane® et ses génériques, du Noctran® et de la Mépronizine® montrent deux pics pour les tranches d'âges de 50-59 ans et 70-79 ans. (Figure 8)

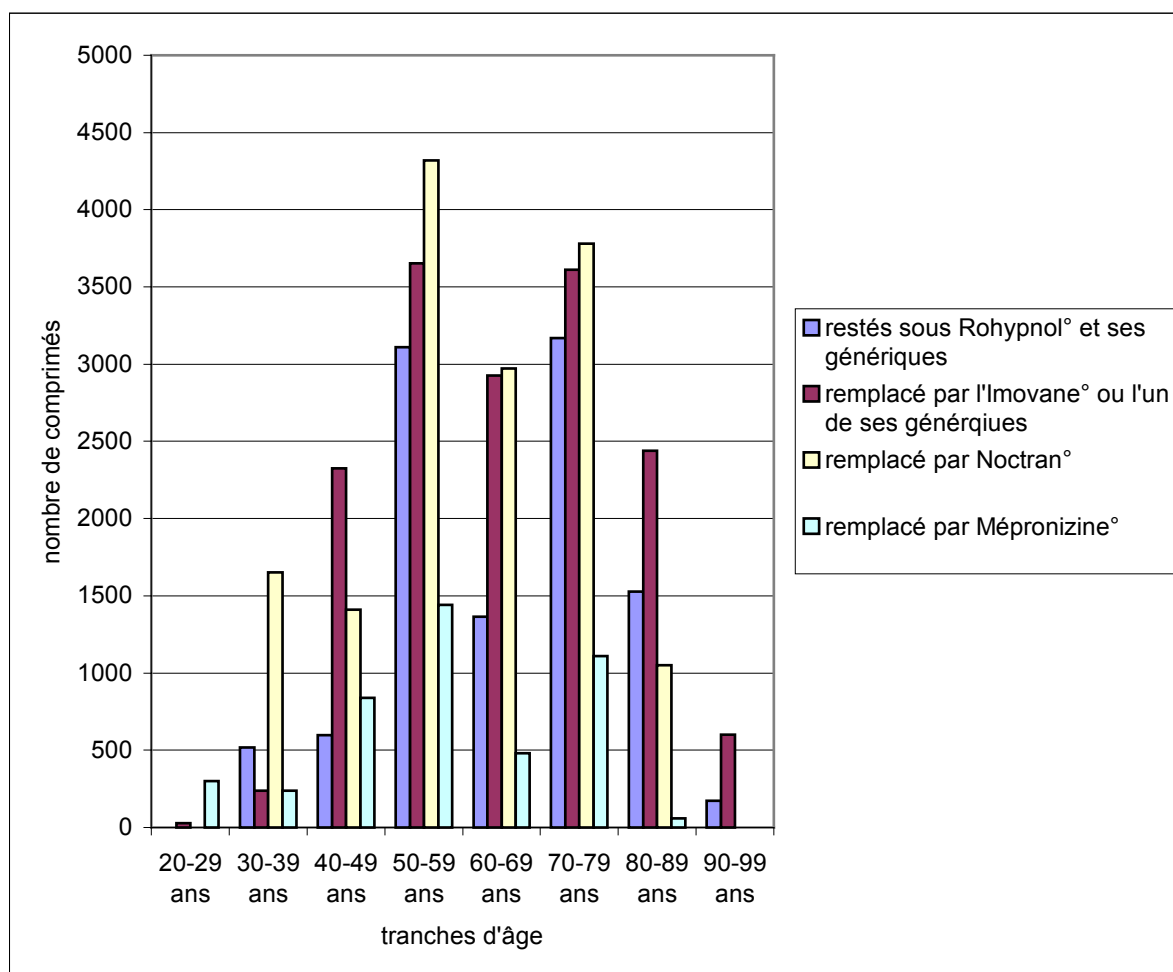


Figure 8 : Répartition de la consommation du Rohypnol®, de l' Imovane® et de leurs génériques, du Noctran® et de la Mépronizine® exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.

b) Les histogrammes illustrant la consommation du Stilnox®, de l'Havlane® et du Nuctalon® ne présentent qu'un pic pour la tranche d'âge 60-69 ans. (Figure 9)

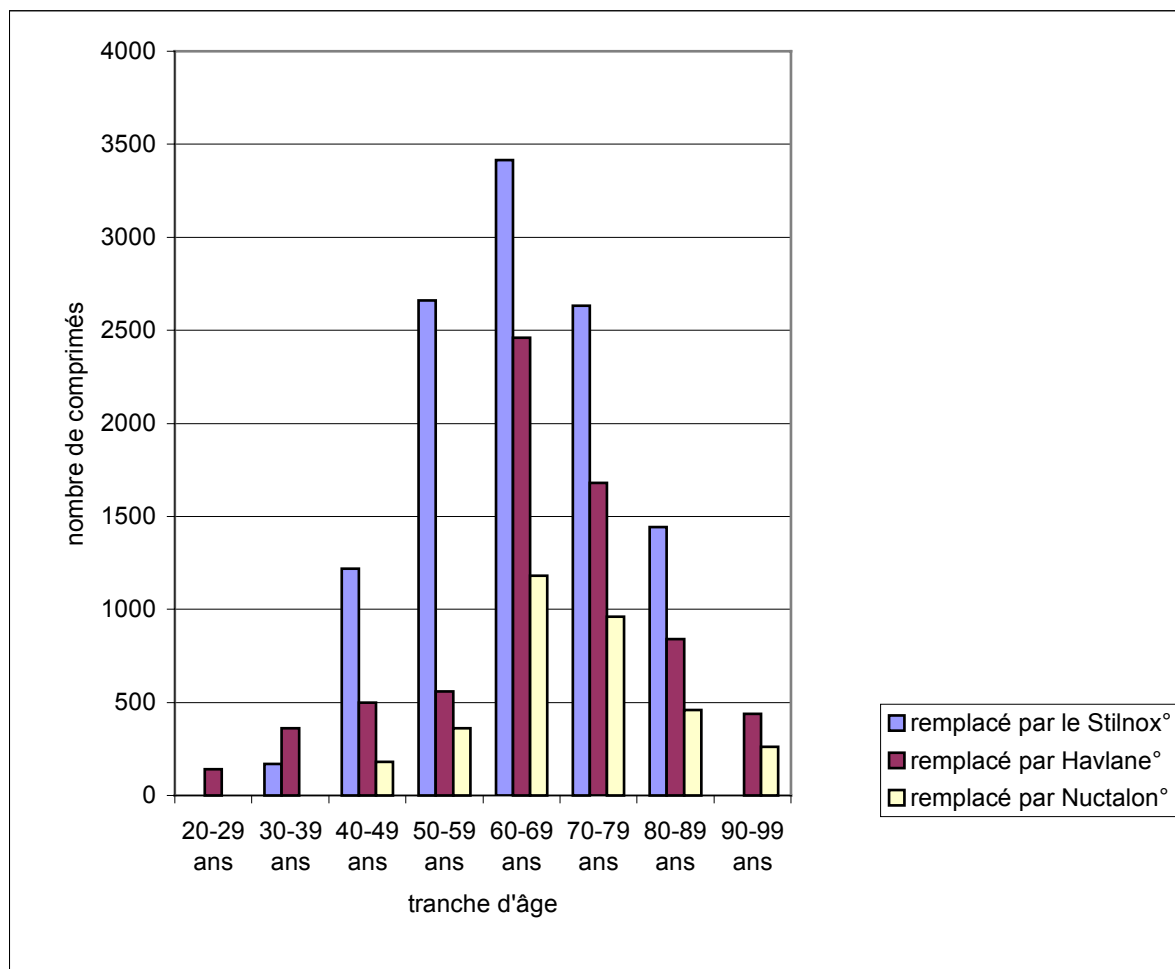


Figure 9 : Répartition de la consommation du Stilnox®, de l'Havlane® et du Nuctalon® exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.

c) Le dernier profil ne concerne que le Noctamide®, tous dosages et conditionnements confondus. L'histogramme présente un plateau de la consommation de la tranche d'âge des 50-59 ans jusqu'à celle des 80-89 ans. (Figure 10)

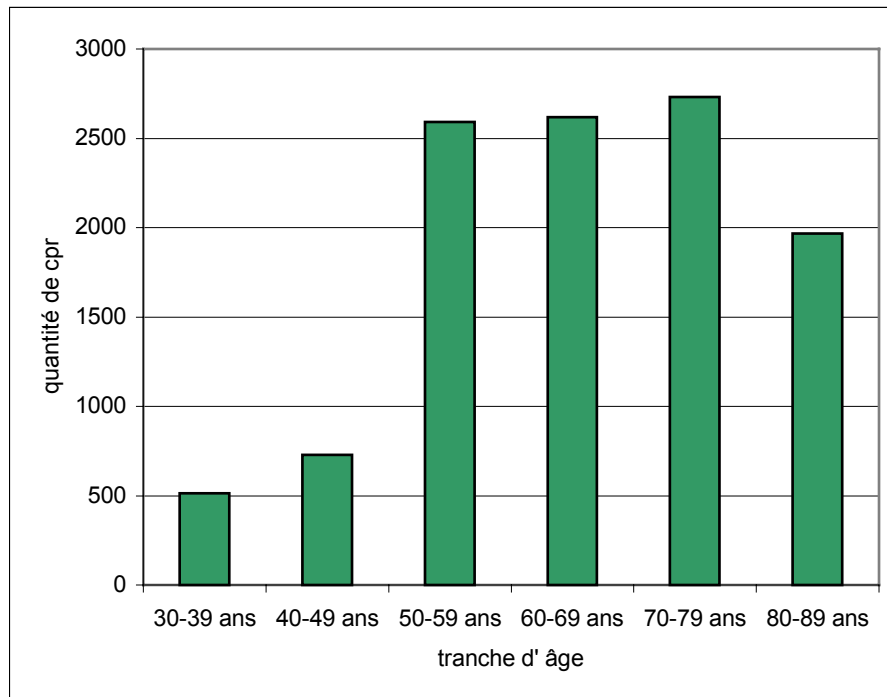


Figure 10 : Répartition de la consommation du Noctamide® exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.

Les répartitions de la consommation d'Havlane® et du Nuctalon® sont similaires, c'est-à-dire qu'elles augmentent brusquement pour la tranche d'âge des 60-69 ans puis décroissent lentement jusqu'à la tranche des 90-99 ans. (Figure 11)

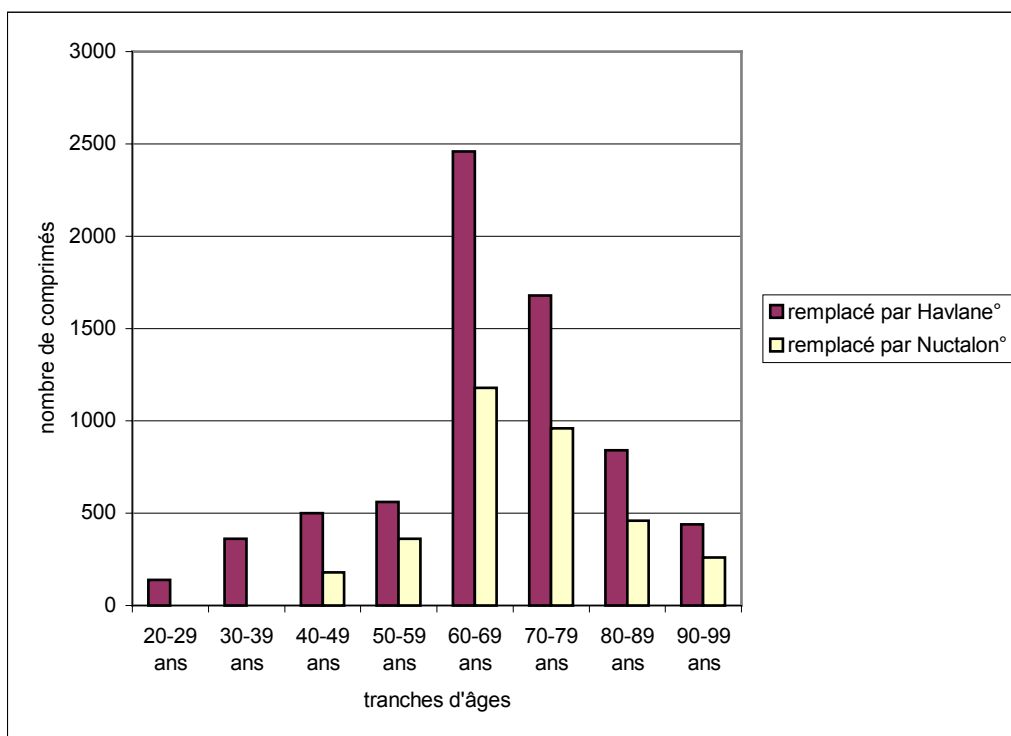


Figure 11 : Détail de la répartition de la consommation de l'Havlane® et du Nuctalon®, exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.

Nous avons étudié le double remplacement du Rohypnol® et de ses génériques par l'Imovane® ou l'un de ses génériques et le Stilnox® qui concernait 27 patients, soit 4.13%. La répartition des consommateurs a été classée selon leur tranche d'âge et sans distinction de chronologie. (Figure 12)

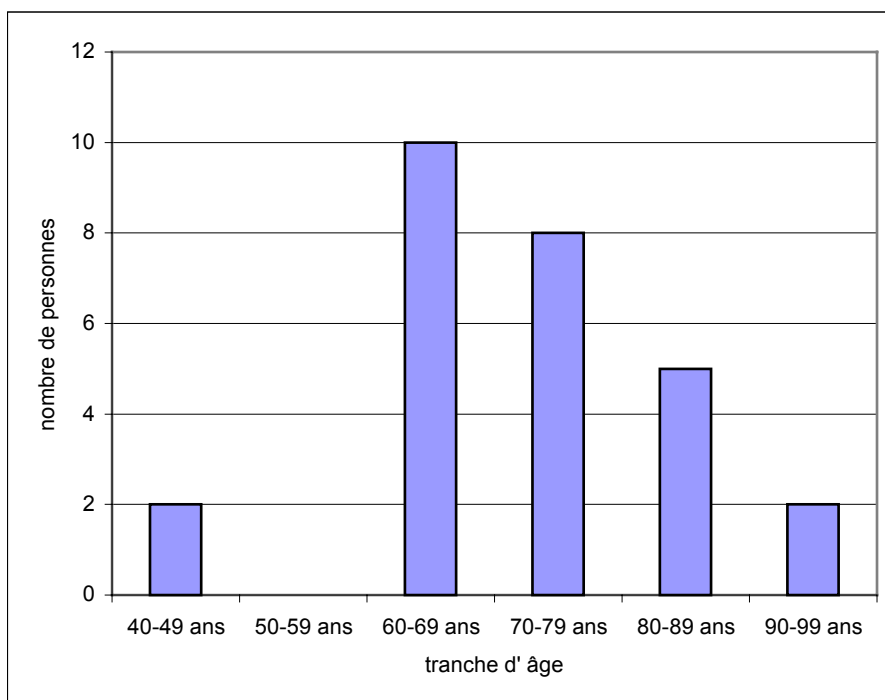


Figure 12 : Répartition du nombre de patients ayant eu recours au double remplacement du Rohypnol® et de ses génériques par l'Imovane® ou l'un de ses génériques, et le zolpidem, sans distinction de chronologie et en fonction de leur tranche d'âge.

Nous avons ensuite détaillé les chronologies de prises. Nos résultats sont illustrés dans la figure 13 :

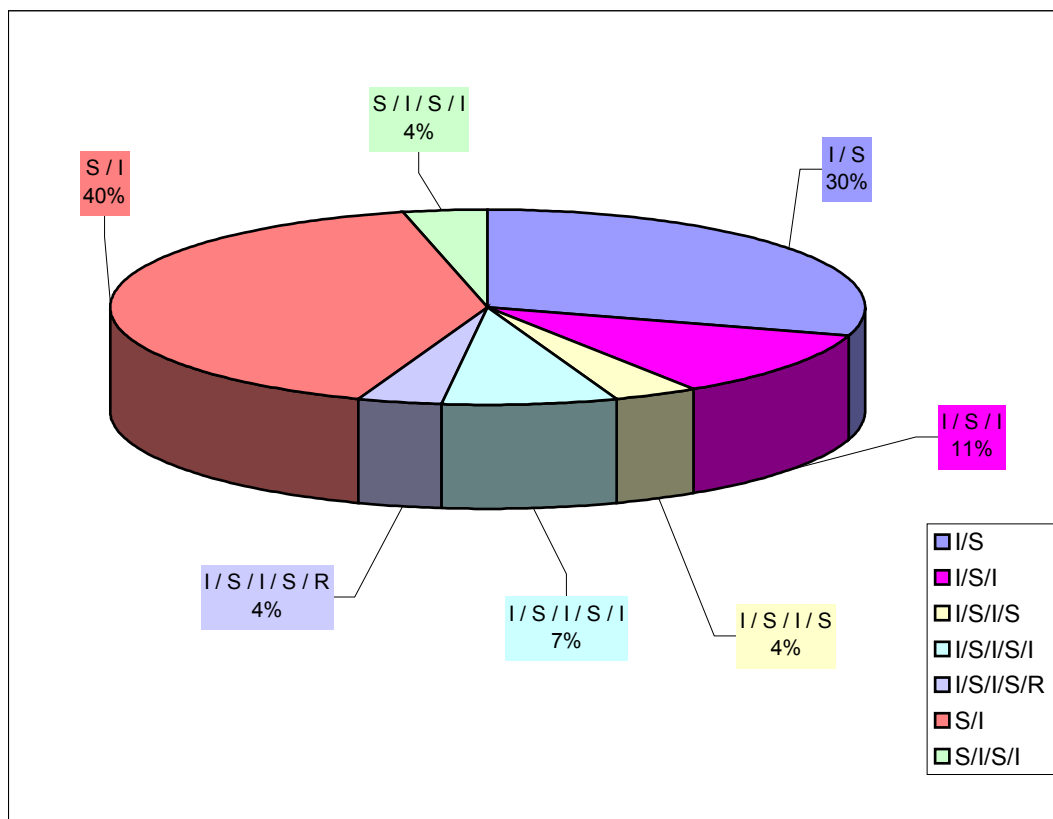


Figure 13 : Représentation graphique des différentes chronologies de prises lors du double remplacement du Rohypnol® et ses génériques (R) par l' Imovane®(I) ou ses génériques et le Stilnox(S)

Nous remarquons que pour 70% des cas il s'agit d'un double remplacement du Rohypnol® par :

- L'Imovane® puis le Stilnox®(30%)
- le Stilnox® puis l'Imovane®(40%)

Les 30% restant se partagent entre des chronologies plus complexes. Nous remarquons que dans 4% des cas les patients reprennent du Rohypnol®, ou un générique, après plusieurs tentatives de remplacement.

2.2.1.3. Etude du remplacement du Rohypnol® ayant conduit à un « mésusage »

Nous avons construit des histogrammes illustrant le nombre de prescriptions hors AMM en fonction des tranches d'âges. (figure 14)

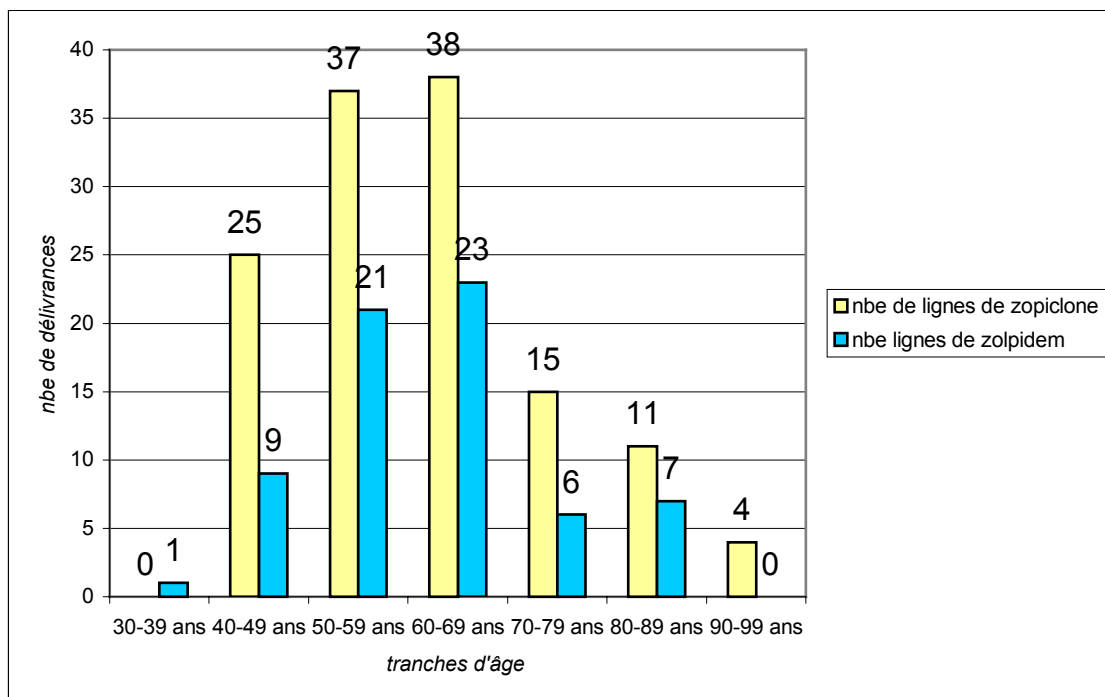


Figure 14 : Histogrammes illustrant la répartition des tranches d'âge en fonction du nombre de délivrances de doubles posologies d'Imovane® ou un générique et de Stilnox® .

Dans les deux cas, les maxima sont atteints pour les mêmes tranches d'âge, c'est-à-dire :

- les 40-49 ans,
- les 50-59 ans,
- les 60-69 ans .

La plus grosse consommation d'Imovane®, ou un générique, dans notre cohorte s'élève à 112 comprimés pour seule délivrance, contre 70 comprimés pour le Stilnox®.

Les résultats pour le Noctran® nous ont montré que la consommation retrouvée dans le cadre du mésusage ne dépassait pas deux comprimés par jour hors, comme la Mépronizine®, l'AMM autorise cette posologie, on en conclut donc qu'il n'y a pas de mésusage de Noctran®.

2.2.2. Analyse quantitative

2.2.2.1. Evolution du nombre de comprimés et du nombre de consommateurs en fonction du temps

Nous avons étudié l'évolution du nombre de comprimés en fonction des mois afin de mettre en évidence les conséquences de la modification de législation des conditions de prescriptions et de délivrances du Rohypnol®. (figures 15 et 16)

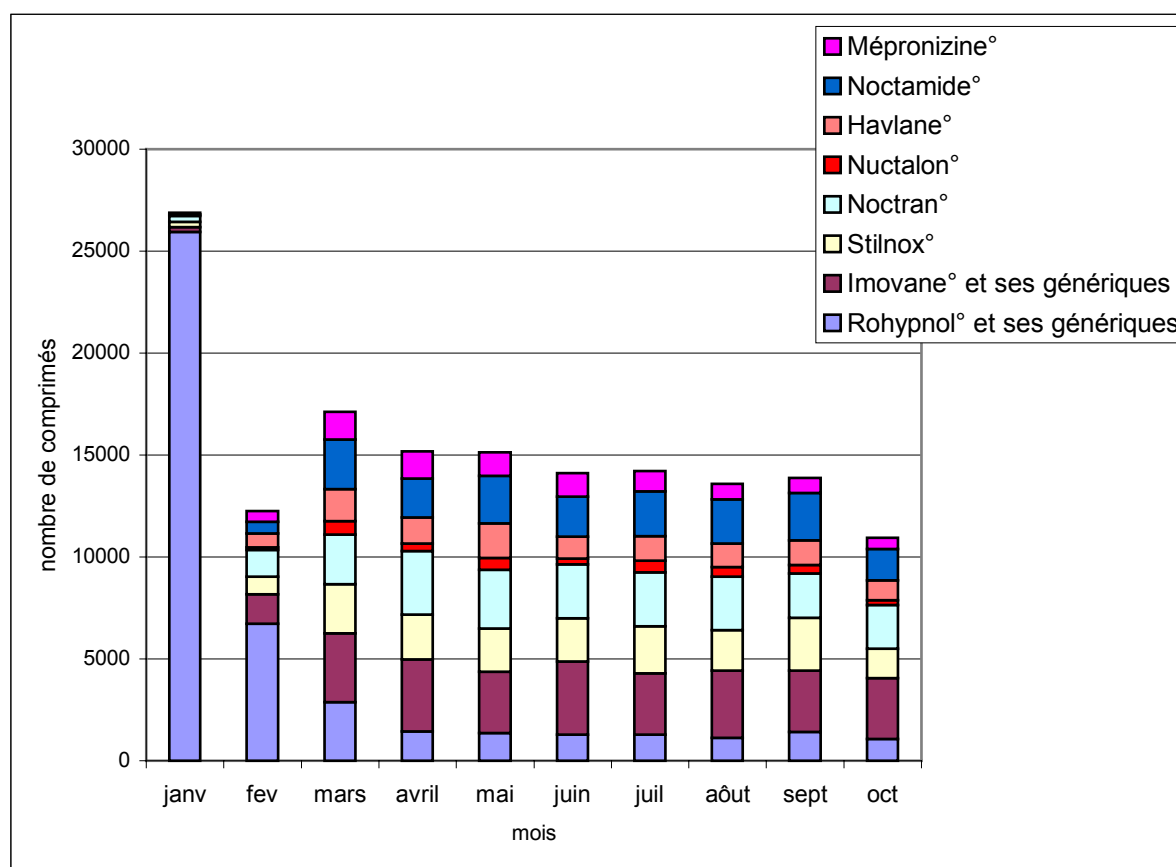


Figure 15 : Evolution du nombre de comprimés en fonction des mois pour les principaux hypnotiques étudiés.

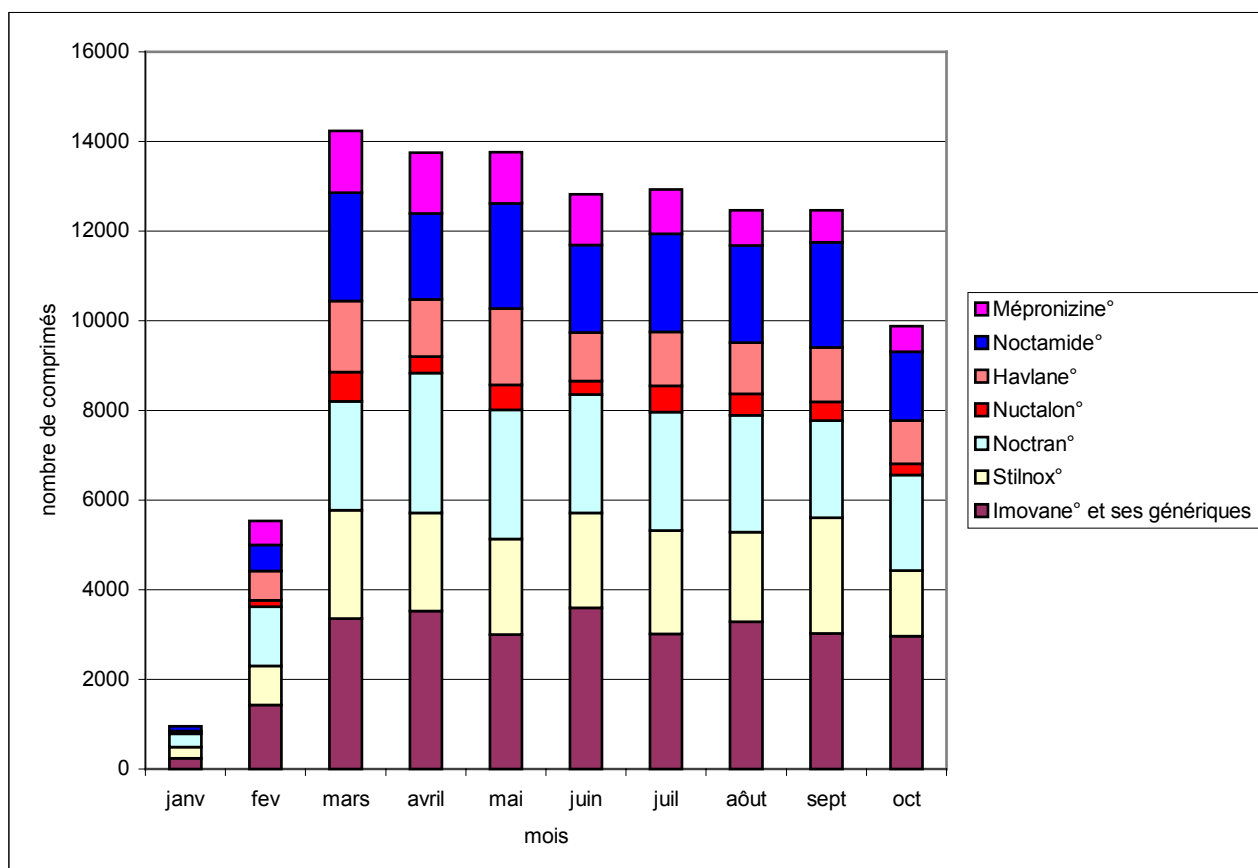
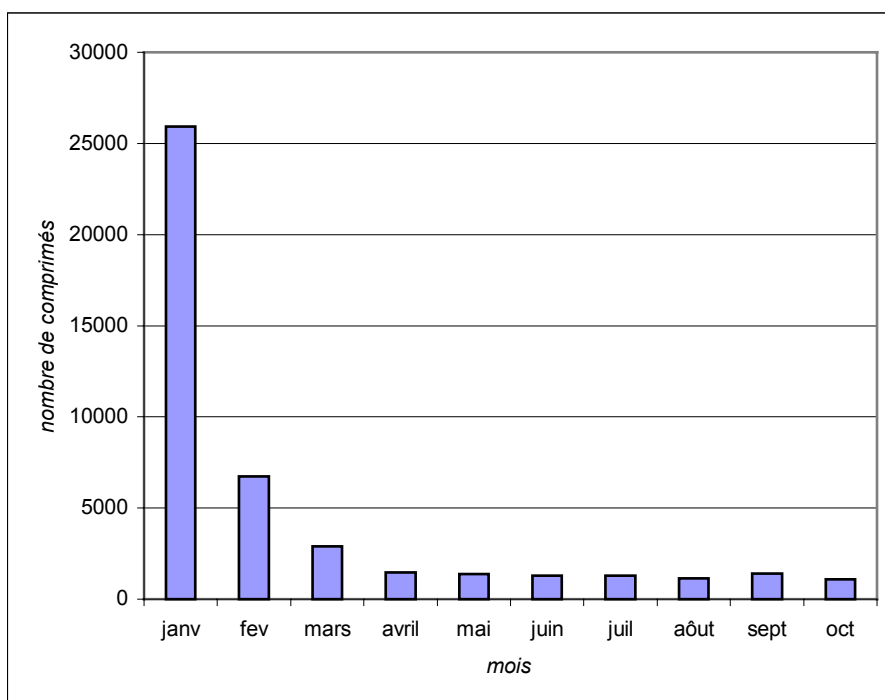


Figure 16 : Evolutions du nombre de comprimés de Rohypnol® et ses génériques(en haut) et des hypnotiques étudiés (en bas) en fonction du temps.

Nous constatons deux phénomènes successifs :

- D'abord, la consommation de flunitrazépam baisse soudainement à partir du mois de février, alors que celle des autres hypnotiques augmente,
- Ensuite, l'évolution est triphasique : diminution entre janvier et février, augmentation entre février et mars et diminution quasi linéaire entre mars et septembre.

Ces deux phénomènes peuvent être expliqués par **une baisse de la consommation** ou par **une baisse du nombre des consommateurs**. Pour savoir quelle explication est la plus plausible nous avons suivi les évolutions du nombre de consommateurs et du nombre de comprimés délivrés en fonction du temps, représentés en figure 17:

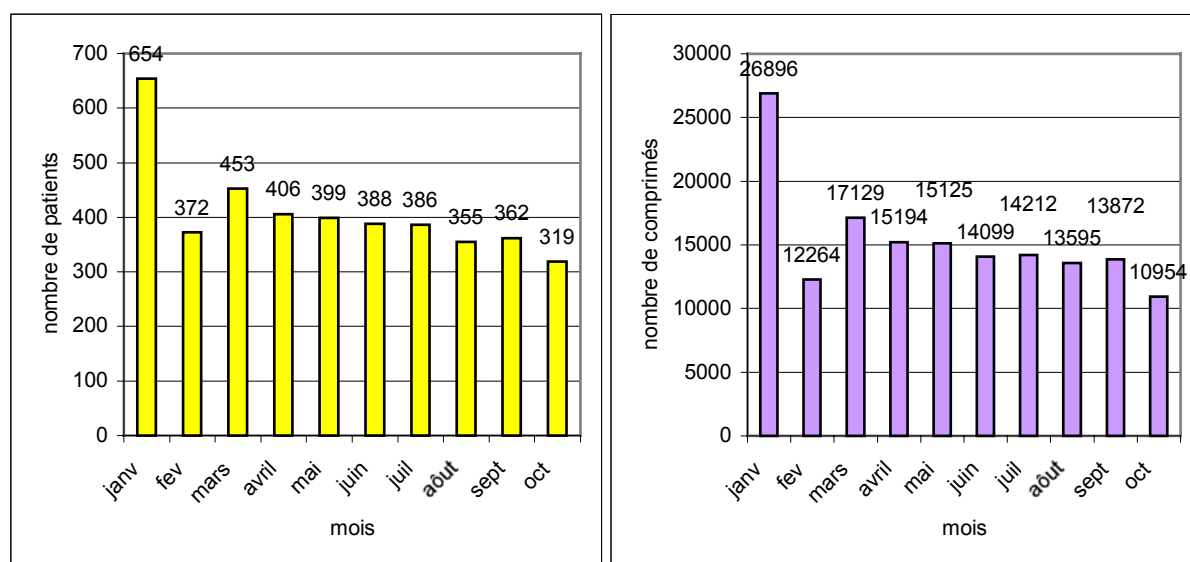


Figure 17 : Evolutions du nombre de patients (à gauche) et du nombre de comprimés délivrés (à droite) en fonction du temps.

Les deux histogrammes ont un profil très similaire. Nous avons calculé le facteur de corrélation entre les deux séries de valeurs (nombre de comprimés et nombre de patients en fonction du temps) du mois de mars à celui de septembre. Ce facteur est de 0.97, $p < 0.001$. Il y a donc une corrélation entre ces deux événements. Les pentes des droites de régression sont de 3.53% pour la première et de 3.36% pour la seconde série de valeur. Enfin si nous partons des évolutions des bimestres et non plus des mois, ce qui lisse le fait que les mois ne sont pas tous identiques, le coefficient de corrélation entre les deux séries de valeur est 0.99, $p < 0.001$.

Un résultat fondamental apparaît : il y a baisse du nombre de consommateurs d'hypnotiques puisque dans un délai de 7 mois, près d'un patient sur deux ne recevait plus aucun traitement. La réduction majeure de la consommation de flunitrazépam n'a été compensée qu'en partie seulement par la prescription d'autres hypnotiques.

2.2.2.2. Résultats complémentaires

Au regard des résultats précédents, des investigations plus poussées ont été menées pour mettre en évidence un possible transfert de prescription vers d'autres classes médicamenteuses comme les antidépresseurs ou les benzodiazépines anxiolytiques.

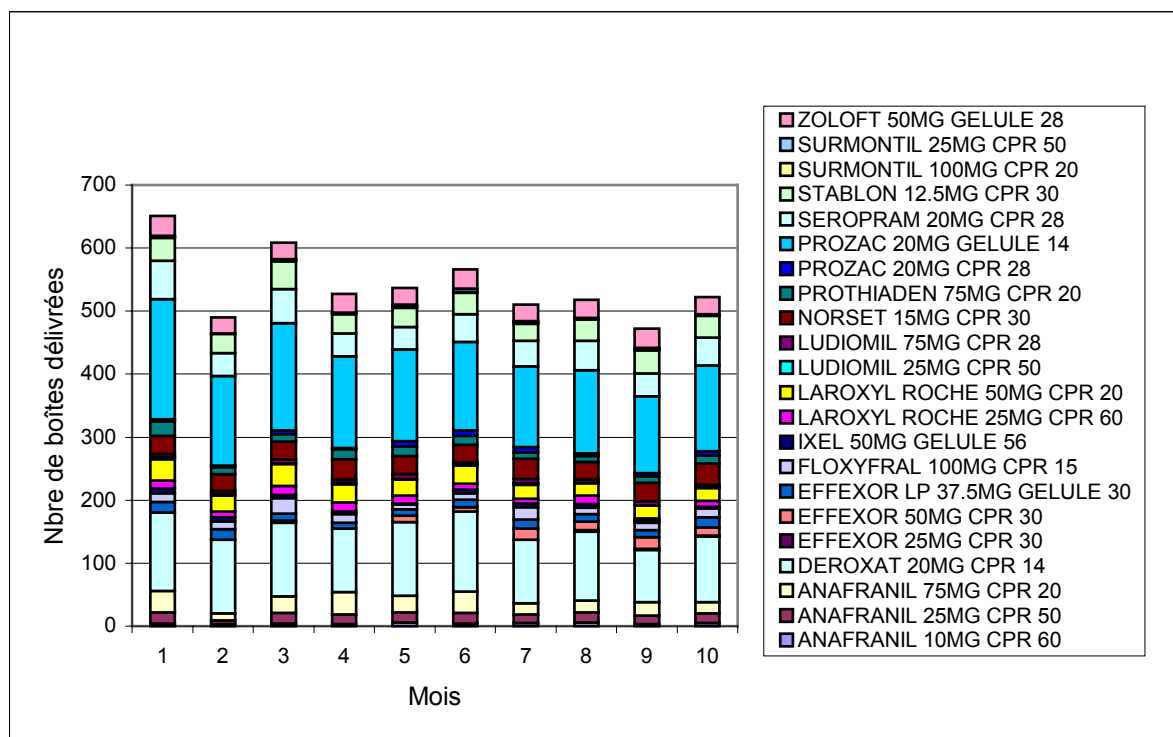


Figure 18 : Consommation d'antidépresseurs en fonction du temps.

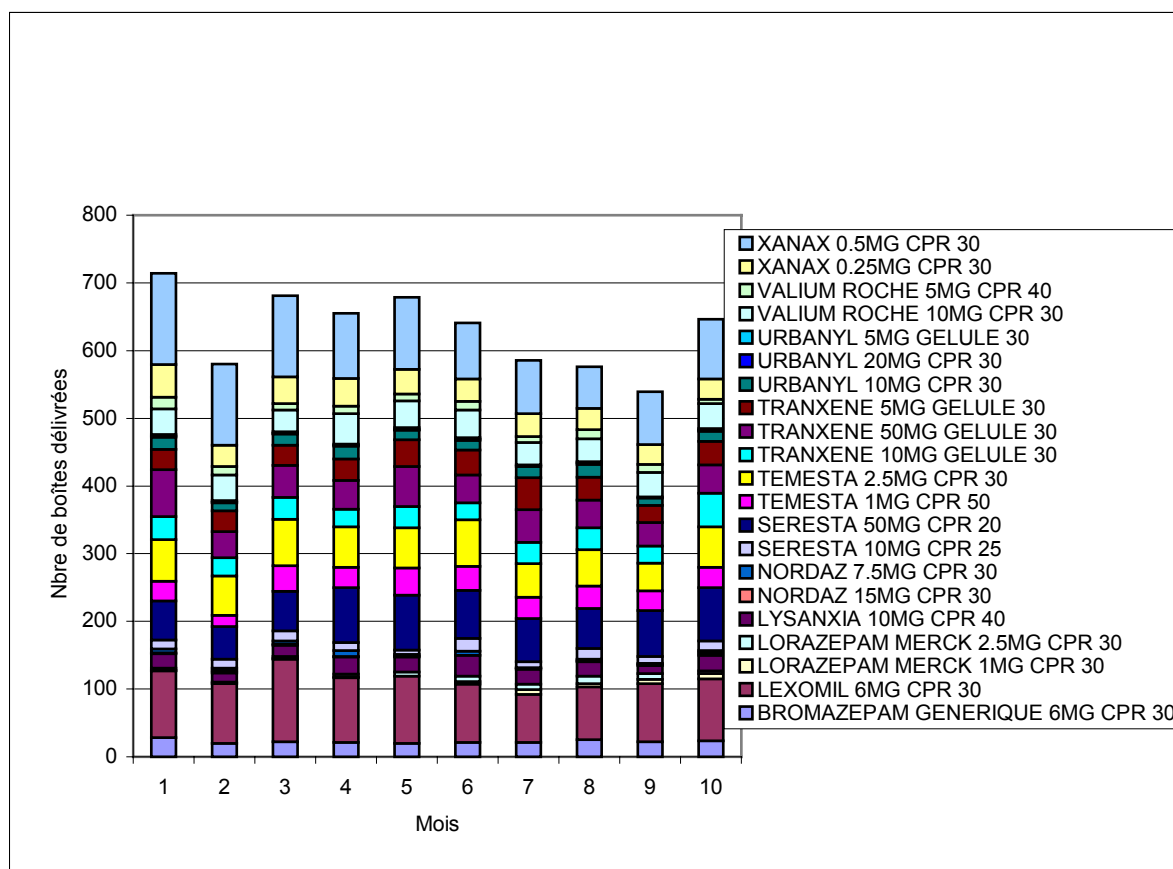


Figure 19 : Consommation en benzodiazépines en fonction du temps.

Aucun des deux graphiques (figures 18 et 19) ne montre une augmentation de la consommation de l'une ou de l'autre classe thérapeutique pouvant potentiellement remplacer un hypnotique.

2.3. Etude des 84 patients : les coprescriptions

Nous avons isolé dans la banque de données fournie par la CPAM de Vendée (738 patients), **les patients ayant reçu, pour une même date de prescription, deux hypnotiques différents**. Ces patients (84 en tout) ont constitué un fichier distinct qui est traité à part.

Exemple : soit le patient X, il lui a été prescrit :

- le 05/01 du Rohypnol®
- le 07/02 de l'Imovane®
- le 09/03 de l'Imovane®

soit le patient X+1, il lui a été prescrit :

- le 02/01 du Rohypnol®
- le 17/02 du Noctran®

- le 17/02 du Stilnox®

Le patient X+1 sera inclus dans le fichier « coprescriptions », contrairement au patient X.

Nous avons distingué deux grandes catégories de coprescriptions :

- les coprescriptions impliquant deux ou plusieurs hypnotiques et pouvant être retrouvées plusieurs fois dans les mois étudiés. Nous avons calculé le nombre de comprimés par personne et par mois, puis le rapport entre le nombre de comprimés délivrés et le nombre maximal de comprimés autorisés ; cette démarche nous a conduit au facteur moyen de dépassement qui est de 2,18. Le facteur minimum étant de 0,9 (soit 238 comprimés délivrés pour 280 autorisés) et le maximum étant de 4,8 (soit 1340 comprimés délivrés pour 280 autorisés). Tous les hypnotiques sont concernés par ces coprescriptions.
- Des coprescriptions « annexes » correspondant (figure 20) :
 - A une association avec un hypnotique phytothérapique. Les produits concernés sont Euphytose® et Tranquital®,
 - A un parcours chaotique dans la tentative de remplacement du Rohypnol® par plusieurs médicaments pour un patient et passant accidentellement par une coprescription sans avoir une codélivrance systématique.
 - A ce que l'on a appelé la « transition », car le Rohypnol® a été remplacé par un autre hypnotique mais le processus de remplacement inclut une coprescription des deux molécules.

Exemple : premier mois : Rohypnol®

deuxième mois : coprescription de Rohypnol® et d'Imovane®

troisième mois : Imovane®

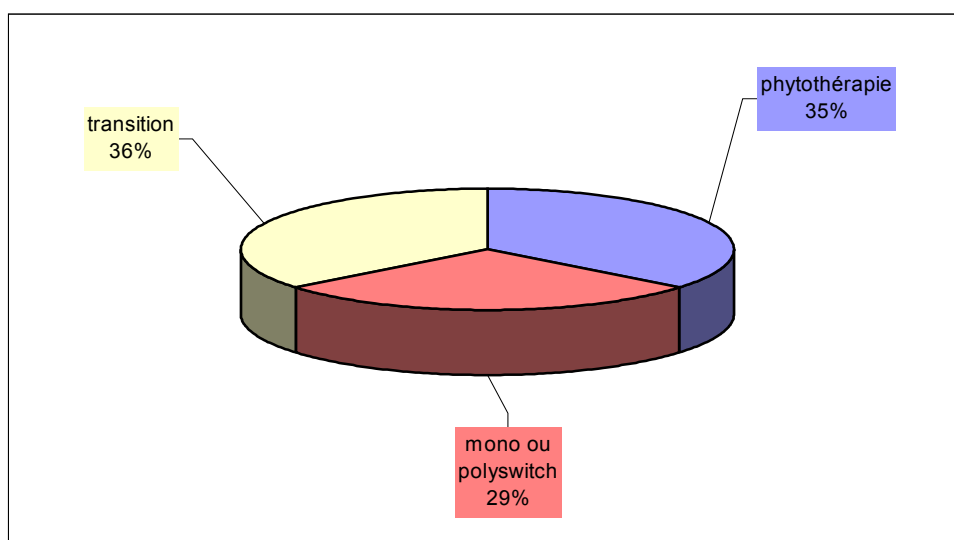


Figure 20 : Représentation graphique des pourcentages de répartition des trois modes de coprescriptions annexes.

Les trois modes sont retrouvés en quantités quasi égales.

Nous avons cherché à savoir quels étaient les médicaments les plus utilisés dans le cadre des transitions. Les résultats en sont présentés dans la figure 21 :

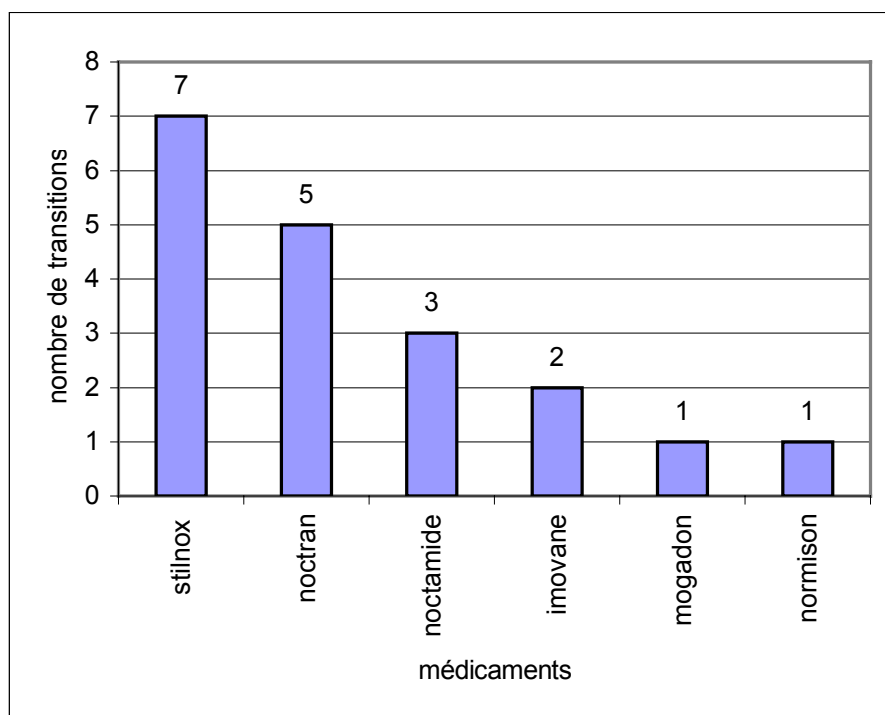


Figure 21 : Histogramme représentant les différentes molécules les plus employées dans le cadre de la transition dans le but de remplacer le Rohypnol®.

DISCUSSION - CONCLUSIONS

Suite à la modification de la législation, on observe une baisse du nombre de comprimés d'hypnotiques délivrés et, celle-ci n'est pas due à une baisse de la consommation mais à une diminution majeure du nombre de consommateurs d'hypnotiques puisque dans un délai de sept mois, près d'un patient sur deux ne recevait plus aucun traitement. La réglementation a eu un impact majeur sur la pratique médicale.

Certaines hypothèses sont susceptibles de participer au phénomène observé.

- Les sorties de cohorte

Etant donné que le nombre de personnes composant la cohorte a été fixé en janvier et que ces patients ont été suivis pendant 9 mois, ce nombre ne peut que diminuer au cours du temps.

Les départs de la cohorte sont dus aux décès et aux déménagements hors du département qui ont pu survenir durant la durée de l'étude.

Les premiers nous ont été communiqués par la CPAM de Vendée qui les a recensés et dont le nombre est de 21 soit 2,8%. Cependant il s'agit d'un chiffre approximatif et sous-estimé car la CPAM n'est pas obligatoirement mise au courant en temps réel des remboursements continuant à s'effectuer après le décès et qui concernent les visites, les traitements et les soins de fin de vie.

Les seconds ne sont pas chiffrés, mais au regard de la moyenne d'âge des patients constituant notre cohorte, ils ne doivent pas être très importants.

Ces causes de départs ne permettent pas d'expliquer la diminution majeure du nombre de consommateurs.

- phénomène de stockage

La modification des règles de prescription et de délivrance du Rohypnol® ayant été annoncée aux professionnels de santé avant sa date effective de mise en place, ce délai aurait pu permettre aux patients traités par cet hypnotique de réaliser une « provision » dans les mois précédents l'application de ces textes de lois. Nous avons vérifié en regardant le nombre de consommateurs et la consommation en flunitrazépam de janvier 2000 à janvier 2001 que les résultats de notre sélection étaient bien le reflet de la consommation et non artificiellement augmenté par effet de stockage des patients en prévision des difficultés d'approvisionnement.

- remplacement par d'autres psychotropes

Ce changement de législation aurait pu être l'occasion pour le médecin prescripteur de s'assurer de l'indication du Rohypnol® pour traiter les troubles présentés par ses patients. Ainsi il aurait pu remplacer cet hypnotique par un médicament appartenant à une autre classe thérapeutique telle que les benzodiazépines à propriétés principalement anxiolytiques ou les antidépresseurs.

L'étude a été élargie ultérieurement par le CEIP de Nantes afin de vérifier cette hypothèse. Pour les 738 patients sélectionnés, l'évolution de la consommation en psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs anxiolytiques) a été analysée. Il n'y a pas d'augmentation globale de la consommation d'antidépresseurs ou de benzodiazépines ; chez les consommateurs d'antidépresseurs, des changements se produisent comme une augmentation des prescriptions d'antidépresseurs qui exercent

des propriétés anxiolytiques (paroxétine, venlafaxine) et une diminution des autres antidépresseurs.

- ordonnances non portées au remboursement

Les textes de lois, dont ceux concernant les nouvelles règles de prescription et de délivrances du Rohypnol®, soulignent le fait que seules les ordonnances conformes aux recommandations de l'AMM peuvent être portées au remboursement. Quand un médecin prescrit un médicament en dehors des recommandations de l'AMM, il doit mentionner « hors AMM » et l'ordonnance n'est pas remboursable. Certaines prescriptions non conformes à l'AMM auraient pu ne pas être présentées au remboursement et le travail sur une base de données de caisse d'Assurance Maladie ne nous permet en aucun cas de repérer ce phénomène qu'actuellement nous sommes incapables de chiffrer. Cette hypothèse est confortée par la notification récente au CEIP de Nantes de prescriptions de Rohypnol® (2 voire 3 comprimés par jour) non présentées au remboursement.

- insatisfaction par rapport au médicament de remplacement

Certains patients ressentent une inefficacité à long terme, souvent notée pour le zolpidem (Stilnox®), ou une caractéristique organoleptique inconfortable telle que la présence d'un goût métallique pour la zopiclone (Imovane®) qui pourraient justifier pour certains de l'arrêt de la consommation.

- remplacement par un produit de phytothérapie

De plus en plus de personnes se tournent vers des **médecines** dites « **douces** » principalement la phytothérapie (10), l'homéopathie ou l'acupuncture. 35% des coprescriptions concernent une prescription conjointe avec un produit de phytothérapie comme Euphytose® ou Tranquital®.

- existence de marchés parallèles

Il est possible via internet de se procurer sans difficultés, du flunitrazépam ou tout du moins des produits qui prétendent en contenir. Cependant, en ce qui concerne notre cohorte, compte tenu de la moyenne d'âge des patients, il est peu probable que ce phénomène explique la baisse importante du nombre de consommateurs d'hypnotiques.

En conclusion, quelles que soient les raisons évoquées précédemment et même si chacune d'elles participe certainement au phénomène observé, aucune ne permet d'expliquer clairement la baisse brutale du nombre de consommateurs. Il s'agit d'une conséquence multifactorielle.

Nous avons confronté nos résultats à ceux des précédentes études françaises (22, 24). La comparaison montre de fortes concordances ; en premier lieu la moyenne d'âge des patients de notre cohorte, qui est de 63 ans, est très proche de celle de l'enquête auprès de la CPAM de Klein (22) qui est de 62 ans. Le pourcentage de consommateurs de sexe féminin est de 62.5% dans notre étude, 62% dans l'enquête auprès de la CPAM de Klein (22) et de 64.8% en moyenne dans les autres enquêtes (3, 24). L'étude de la posologie dans l'enquête de Klein

(22) montre une posologie normale dans 86.3% des ordonnances étudiées ; notre étude initiale des mésusages met en évidence une dose normale dans 56% des cas. Mais il faut souligner le fait que le Rohypnol® a été commercialisé au dosage de 2mg et que certains utilisateurs chroniques ont eu du mal à diminuer leur posologie. Ainsi si l'on regarde les doses inférieures ou égales à 2mg, elles concernent 89% des cas.

L'analyse qualitative du premier remplacement met en évidence un « trio » d'hypnotiques : 21% ont remplacé le Rohypnol® par de l'Imovane®, 16.4% par du Stilnox® et 16% enfin des malades ont gardé le Rohypnol®. La comparaison de ces prescriptions avec celles de l'enquête CNAMTS de 1993 (30) qui a étudié les prescriptions d'hypnotiques en médecine générale montre de fortes concordances (22.7% de zolpidem, 18.5% de zopiclone et 16.5% de flunitrazépam). En revanche, des études plus récentes (22) en 1998 montrent une moindre diversité dans le choix des hypnotiques et une utilisation du zopiclone ou du zolpidem dans plus de 70% des cas. Mais il s'agit dans toutes ces études de l'analyse de la consommation d'hypnotiques dans la population générale et non de l'étude du remplacement du flunitrazépam.

L'analyse quantitative dans notre étude montre une diminution massive du nombre de consommateurs. Cette diminution de la consommation d'hypnotiques représente un objectif majeur depuis la parution du rapport Legrain en 1989 (25) qui concluait à une consommation trop importante d'hypnotiques en France et dénonçait un renouvellement « routinier » des prescriptions. Une première réglementation en 1991 limitait la durée des prescriptions de ces médicaments ; en 1993, dans le cadre de la médicalisation de la maîtrise des dépenses de santé, le système des RMO fut élaboré et appliqué en 1995. Ces références ne sont plus opposables depuis l'année 2000, mais restent cependant d'actualité. Les études citées faites avant 2001 ne mentionnent pas de diminution de la prévalence des prescriptions d'hypnotiques dans la population générale qui est de l'ordre de 7%.

On peut en déduire que seule une réglementation plus sévère exerce un impact suffisant sur la consommation.

C'est en tant que partenaire du prescripteur que le pharmacien doit se positionner car, contrairement au praticien qui doit répondre à une demande orientée vers des hypnotiques, le pharmacien peut agir à deux niveaux :

- Au moment d'une plainte qui précède une motivation à la consultation,
- Au moment du renouvellement de l'ordonnance qui dans ce cas n'est pas possible.

Dans les deux situations il peut tout d'abord rappeler les quelques règles d'hygiène de vie qu'il est bon de respecter et qui peuvent dans certains cas suffire à résoudre les problèmes de troubles du sommeil (4, 7). Il faut :

- Ne se coucher que lorsque les premiers signes de fatigue se font sentir (bâillements, baisse d'attention, fatigue, ...).
- Respecter des horaires réguliers : se coucher et se lever tous les jours à la même heure.
- Eviter de rester au lit après le réveil matinal. Ce type de repos décale l'heure du coucher et ne permet pas de récupérer un manque de sommeil.
- Réserver le lit au sommeil et ne pas regarder la télévision,
- Bannir la prise de tout stimulant (café, thé, caféine, vitamine C, ...) après seize heures.
- Pas de dîners trop lourds ou trop tardifs. Respecter un temps de détente entre le repas et le coucher afin de digérer en toute tranquillité.
- Ne pas faire d'efforts intellectuels le soir : l'excitation psychique est préjudiciable au sommeil.
- Ne pas regarder trop tard la télévision car elle stimule l'éveil.
- Pratiquer une activité sportive en journée mais jamais le soir.

- Acquérir une technique de relaxation pour évacuer le stress de la journée au moment du coucher. L'intérêt de la relaxation pour gérer les troubles du sommeil fait l'objet d'un consensus international.
- Faire régner le calme dans la chambre.

Après ce bref rappel des règles élémentaires d'hygiène de vie, le pharmacien se préoccupera d'éliminer toute étiologie entraînant des troubles du sommeil mais qui ne requierront pas un conseil de sédatifs. Citons le surmenage, l'anxiété, les soucis, certaines pathologies ou un état physiologique particulier,... qui peuvent être responsables de troubles du sommeil mais qui nécessiteront un conseil plus ciblé voir une consultation si le pharmacien se sent dans une impasse.

Rappelons succinctement les différentes possibilités dans le choix d'une médication visant à lutter contre l'insomnie et mises à la disposition du pharmacien lors de son conseil et qui sont pour la plupart plus des sédatifs que des hypnotiques.

Il y a la phytothérapie, qui connaît un regain d'intérêt par les patients. Le pharmacien pourra proposer quatre plantes majeures :

- la **valériane**, *Valeriana officinalis*, *Valerianaceae* ,qui favorise l'endormissement, la qualité et la durée du sommeil,
- la **passiflore**, *Passiflora incarnata*, *Passifloraceae* , qui est un léger neurosédatif surtout intéressant en association.
- l'**eschscholtzia**, *Eschscholtzia californica*, *Papaveraceae*, qui est un neurosédatif pédiatrique.

- l' **aubépine**, *Crataegus laevigata*, *Rosaceae*, en cas d'insomnie accompagnée d'anxiété et de palpitations.

Cette liste n'étant pas exhaustive le pharmacien pourra, selon ses connaissances en phytothérapie, adapter son conseil pour répondre au mieux à la demande du patient. Il pourra lui proposer les plantes en vrac ou en infusettes pour des tisanes (ce qui apporte les avantages de boire, et d'inciter le patient à tenir un rôle dans son traitement), directement en gélules (gamme du laboratoire Arkopharma), en huiles essentielles après commandes auprès de son grossiste, ou en sirops tels que **Nocvalène®** qui est commercialisé sous deux présentations adultes et enfants.

Le pharmacien a aussi la possibilité de conseiller l'homéopathie, qui est une thérapie en pleine expansion. Il existe les sirops **Noctium®** et **Quiétude®** (réservés à l'enfant de plus de 1 an, à la posologie de 1 cuillère-mesure matin et soir) qui sont des formules homéopathiques complètes destinées à l'adulte et l'enfant de plus d'un an. Il y a aussi des spécialités telles que **Sédatif PC®** (2 comprimés à sucer 3 fois par jour pour les adultes, et 5 granules 3 fois par jour pour les enfants) ou **Homéogène 46®** (2 comprimés à sucer 3 fois par jour) qui comme les sirops sont composées de plusieurs souches homéopathiques, ce qui permet d'augmenter les chances de réussite du médicament, et surtout si l'homéopathie n'est pas le conseil de prédilection du pharmacien. Dans le cas contraire, nous pouvons citer les principales souches indiquées dans l'insomnie (18, 19) :

~ *Coffea cruda* 9 CH, chez une personne très active, toujours en mouvement et caractérisée par une hyperactivité cérébrale. La posologie conseillée est de 5 granules au coucher.

~ *Arnica montana* 15 CH, en cas de surmenage associé aux troubles du sommeil.

La posologie est de 5 granules 2 fois par jour.

~ *Passiflora incarnata* 5 CH ou *Passiflora composée* . La posologie est identique à celle de l'Ignatia.

~ *Ignatia amara* 9 CH, en cas d'insomnie suite à un chagrin, à une contrariété, à un surmenage, à une angoisse et qui entraîne des maux de ventre. La posologie conseillée est de 5 granules 2 fois par jour.

~ *Gelsemium sempervirens* 15 CH, en cas d'insomnie causée par un trac. La posologie est la même que précédemment.

~ *Stramonium* 9 CH, en cas de terreurs nocturnes, et la posologie est de 5 granules le soir.

Les trois premières souches étant indiquées préférentiellement chez l'adulte, alors que les trois dernières le sont plus pour l'enfant.

Enfin, il peut lui proposer le seul hypnotique dé remboursé, de la classe des antihistaminiques et qui est la **doxylamine Donormyl®**, qui sera conseillé à la posologie ½ à 1 comprimé, ½ heure avant le coucher.

Ce travail d'analyse de données a permis de soulever une question essentielle qui est : est-ce que les patients qui ont stoppé leur traitement par un hypnotique ont subi le changement de législation ?

La dépendance aux benzodiazépines est un phénomène connu depuis très longtemps. On sait que les patients sous hypnotiques en reçoivent pendant plus de 4 semaines. Le flunitrazépam a posé un problème particulier du fait de son association à la buprénorphine et du détournement de son usage qui ont conduit l'AFSSAPS à soumettre cette molécule au régime des

stupéfiants. Suite à cette modification réglementaire, il était important d'examiner les reports de prescription du flunitrazépam « hypnotique ». Dans notre enquête, nous observons que presque la moitié des sujets ont mis à profit (ou subi...) le changement de législation pour arrêter leur consommation ce qui est une avancée en terme de santé publique.

Une interrogation subsiste : ont-ils subi passivement cette nouvelle règle ou ont-ils véritablement arrêté ce choix après une information éclairée ? Il serait peut être opportun d'effectuer une information grand public sur le bon usage des hypnotiques.

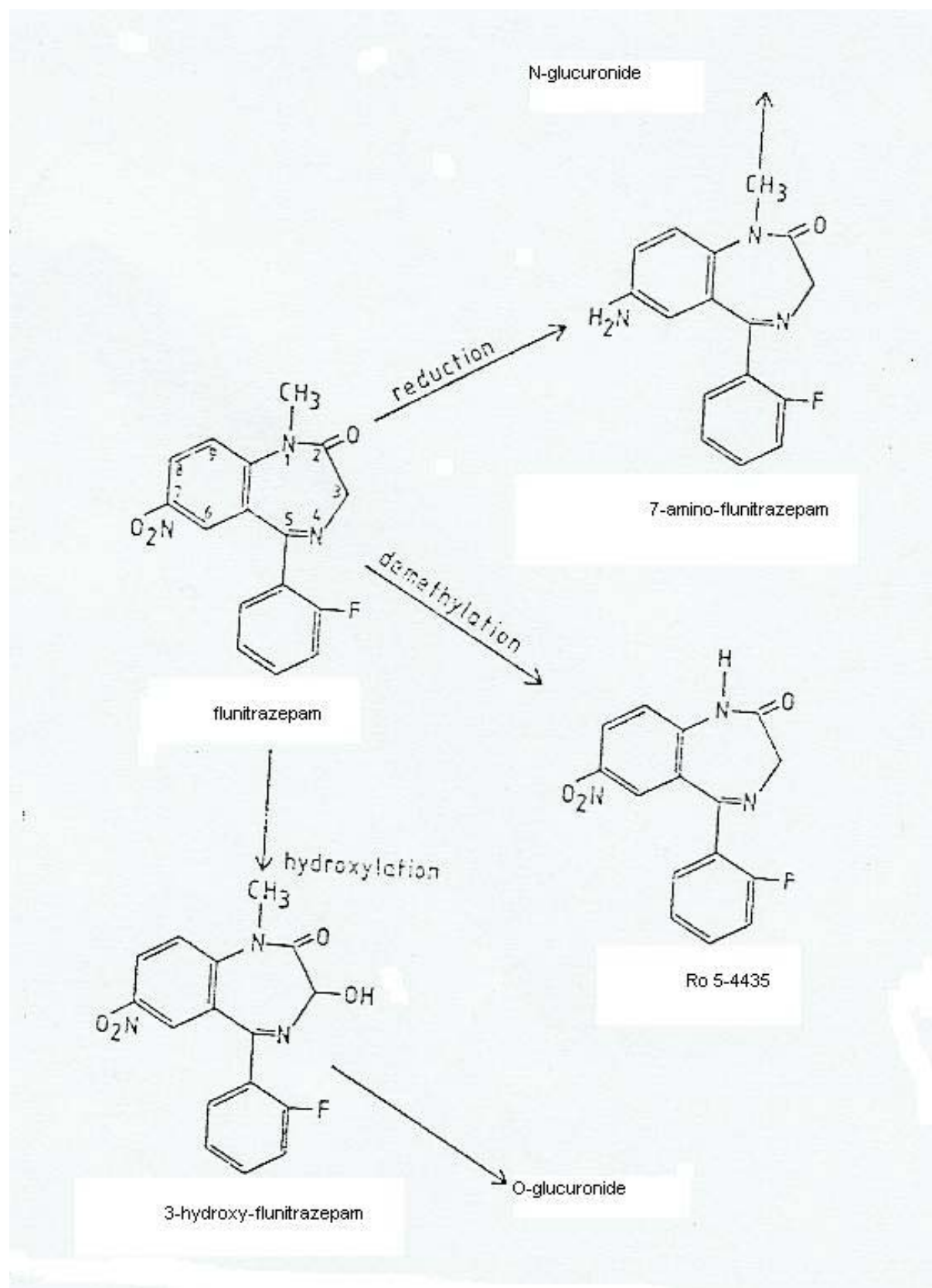
ANNEXES

ANNEXE 1 :TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1 : Différentes présentations du Rohypnol® (conditionnement en haut, ancien comprimé en blanc et nouveau en vert), ainsi que formule du flunitrazépam.</u>	12
<u>Figure 2 : Représentation schématique du récepteur au GABA-A.</u>	13
<u>Figure 3 : Electroencéphalogramme illustrant l'effet des benzodiazépines.</u>	14
<u>Figure 4 : photo de deux comprimés de Rohypnol® avant modification de leur galénique.</u>	17
<u>Figure 5 : Forme pharmaceutique du rohypnol® après modification de sa formule.</u>	21
<u>Figure 6 : arbre décisionnel expliquant la démarche adoptée pour traiter les données.</u>	40
<u>Figure 7 : Répartition des patients constituant la cohorte en fonction des tranches d'âge.</u>	46
<u>Figure 8 : Répartition de la consommation du flunitrazépam, de la zopiclone, du Noctran® et de la Mépronizine® exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.</u>	49
<u>Figure 9 : Répartition de la consommation du zolpidem, de l'Havlane® et du Nuctalon® exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.</u>	50
<u>Figure 10 : Répartition de la consommation du Noctamide® exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.</u>	51
<u>Figure 11 : Détail de la répartition de la consommation de l'Havlane® et du Nuctalon®, exprimée en nombre de comprimés et en fonction des tranches d'âges.</u>	52

<u>Figure 12 : Répartition du nombre de patients ayant eu recours au double remplacement du Rohypnol® par la zopiclone et le zolpidem, sans distinction de chronologie et en fonction de leur tranche d'âge.</u>	53
<u>Figure 13 : Représentation graphique des différentes chronologies de prises lors du double remplacement du Rohypnol® (R) par la zopiclone(I) et le zolpidem (S).</u>	54
<u>Figure 14 : Histogrammes illustrant la répartition des tranches d'âge en fonction du nombre de délivrances de doubles posologies de zopiclone (à gauche) et de zolpidem (à droite).</u> ...	55
<u>Figure 15 : Evolution du nombre de comprimés en fonction des mois pour les principaux hypnotiques étudiés.</u>	57
<u>Figure 16 : Evolutions du nombre de comprimés de flunitrazépam (en haut) et des hypnotiques étudiés (en bas) en fonction du temps.</u>	58
<u>Figure 17 : Evolutions du nombre de patients (à gauche) et du nombre de comprimés délivrés (à droite) en fonction du temps.</u>	58
<u>Figure 18 : Consommation d'antidépresseurs en fonction du temps.</u>	60
<u>Figure 19 : Consommation en benzodiazépines en fonction du temps.</u>	60
<u>Figure 20 : Représentation graphique des pourcentages de répartition des trois modes de coprescriptions annexes.</u>	63
<u>Figure 21 : Histogramme représentant les différentes molécules les plus employées dans le cadre de la transition dans le but de remplacer leRohypnol®.</u>	64

ANNEXE 2 : METABOLISATION DU FLUNITRAZEPAM



ANNEXE 3 : EXTRAIT DES DONNEES FOURNIES PAR LA CPAM DE VENDEE

ID	AGE	DATE PRESCRIPTION	DATE DELIVRANCE	CIP	SPECIALITE	DCI	MEDICAMENT	QTT
1	82	31/01/01	31/01/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	2
1	82	27/04/01	27/04/01	3474856	IMOVA NE 7,5MG CPR 14	ZOPICLONE	IMOVA NE	2
1	82	14/03/01	14/03/01	3248781	HAVLANE 1MG CPR 20	LOPRAZOLAM	HAVLANE	2
1	82	26/06/01	27/06/01	3248781	HAVLANE 1MG CPR 20	LOPRAZOLAM	HAVLANE	2
2	83	12/01/01	12/01/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	4
2	83	31/01/01	31/01/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	4
2	83	07/03/01	07/03/01	3484607	ROHYPNOL 1MG CPR 7	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	1
2	83	09/03/01	09/03/01	3068174	MOGADON ROCHE 5MG CPR 20	NITRAZEPAM	MOGADON	2
2	83	09/04/01	09/04/01	3068174	MOGADON ROCHE 5MG CPR 20	NITRAZEPAM	MOGADON	2
2	83	09/03/01	09/03/01	3484607	ROHYPNOL 1MG CPR 7	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	1
2	83	09/03/01	19/06/01	3484607	ROHYPNOL 1MG CPR 7	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	1
2	83	15/03/01	15/03/01	3068174	MOGADON ROCHE 5MG CPR 20	NITRAZEPAM	MOGADON	3
2	83	13/06/01	13/06/01	3068174	MOGADON ROCHE 5MG CPR 20	NITRAZEPAM	MOGADON	1
2	83	07/08/01	07/08/01	3068174	MOGADON ROCHE 5MG CPR 20	NITRAZEPAM	MOGADON	2
2	83	12/10/01	12/10/01	3068174	MOGADON ROCHE 5MG CPR 20	NITRAZEPAM	MOGADON	2
3	88	16/01/01	16/01/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	2
3	88	19/03/01	23/03/01	3314762	NOCTAMIDE 2MG CPR 10	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	3
3	88	10/03/01	14/03/01	3314762	NOCTAMIDE 2MG CPR 10	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	3
3	88	16/07/01	16/07/01	3544700	NOCTAMIDE 2MG CPR 14	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	2
3	88	10/09/01	14/09/01	3544700	NOCTAMIDE 2MG CPR 14	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	2
4	84	16/01/01	16/01/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	2
4	84	19/03/01	23/03/01	3314762	NOCTAMIDE 2MG CPR 10	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	3
4	84	10/03/01	14/03/01	3314762	NOCTAMIDE 2MG CPR 10	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	3
4	84	16/07/01	16/07/01	3544700	NOCTAMIDE 2MG CPR 14	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	2
4	84	10/09/01	14/09/01	3544700	NOCTAMIDE 2MG CPR 14	LORMETAZEPAM	NOCTAMIDE	2
5	87	12/01/01	13/01/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	4
5	87	06/02/01	06/02/01	3484613	ROHYPNOL 1MG CPR 14	FLUNITRAZEPAM	ROHYPNOL	5
5	87	29/03/01	02/04/01	3063856	MEPRONIZINE CPR 30	MEPROBAMA TE EN ASSOCIATION	MEPRONIZINE	1
5	87	19/04/01	19/04/01	3474856	IMOVA NE 7,5MG CPR 14	ZOPICLONE	IMOVA NE	2

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALLAIN P. Les médicaments. 1999 Ed CdM : 136-139
2. BALTER MB., MANHEIMER DI., MELLINGER GD et al. A cross-national comparaison of anti-anxiety/sedative drug use. *Current medical research and opinion* 1984 ;8 :5-20
3. Anonyme. Flunitrazepam misuse and abuse in South Africa. *S Afr Med J* 1999 ; 89 :1155
4. BELLON J-P. Conseil à l'officine. 1998 Ed Masson : 275-279
5. BERNARD N., BELLEMIN B., THIRION X., CHUNIAUD-LOUCHE C., DESCOTES J. OPPIDUM, a tool for assessing the local misuse of psychotropic drugs ? *Thérapie* 2002 Mar-Apr ; 57 :198-201
6. BOND A., SEIJAS D., DAWLING S., LADER M. Systemic absorption and abuse liability of snorted flunitrazepam. *Addiction* 1994; 89: 821-830
7. BONTEMPS F., SCHENCKERY S. Les insomnies. *Le Moniteur des pharmacies* 2002 ; 2440 : 6
8. BOURIN M. La dépendance aux benzodiazépines: mythe ou réalité ? *La Lettre Pharmacologue* 1987 ; 1 : 62-66
9. BOURIN M. Les benzodiazépines : de la pharmacocinétique à la dépendance. 1989 Ed Ellipses : 64-66, 140-143, 149-150, 157-158

10. BOURIN M., BOUGEROL T., GUITTON B., BROUTIN E. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundamental & clinical pharmacology* 1997; 11: 127-132
11. BRION N., KOLLENBACH K., VAROQUAUX O. Médicaments : les benzodiazépines et apparentés. 2002 Ed Groupe Liaisons : 269
12. BULLETIN DE L'ORDRE DES PHARMACIENS. ROHYPNOL® 1 mg : prescription limitée à 14 jours. *Les Nouvelles Pharmaceutiques*, 2001 ; 209
13. CIM 10 Classification Internationale des Troubles Mentaux et des troubles du Comportement OMS. 1993 Ed Masson
14. Dictionnaire Vidal édition 2003
15. GARZONE PD., KROBOTH PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepine. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 337
16. GHONHEIM MM., MEWALDT SP. Benzodiazepine and human memory: A review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926
17. GUELFI J.D. DSM IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Coord. Général de la traduction française : American Psychiatric Association, 1996 Ed Masson
18. HORVILLEUR A. Petite encyclopédie homéopathique. Ed Horvilleur. 1984. 277-278
19. JOUANNY J. Notions essentielles de matière médicale homéopathique. Ed Boiron. 1977

20. KATZUNG. Pharmacologie fondamentale et clinique. 1998 Ed PICCIN
21. KIRKIACHARIAN S. L'index des médicaments. 1994
22. KLEIN E., BOIVIN JM., JEANDEL C., PAILLE F., SCHAFF JL., VESPIGNANI H.
Prescription des hypnotiques en médecine générale. *La Revue du praticien Médecine générale* 2002 ; 16 :1617-1622
23. LAURE P., BINSINGER C. Les médicaments détournés. Ed Masson : 47-57, 203-204
24. LEBLANC B., ZIMMOVITCH B., LOMBRIL P., HUAS D., FOLIGUET N.,
LEGRAND C., BORDACARRE D. Prescription des anxiolytiques et des hypnotiques
en médecine générale : évaluation de 2 à 18 mois des premières prescriptions. *La
revue du praticien Médecine Générale* 1996 ; 10 : 13-21, 4-15
25. LEGRAIN M . Rapport du groupe de réflexion sur l'utilisation des hypnotiques et
tranquillisants en France. Paris : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
(SNIP)1990 :11
26. LIN LH ., WHITING P., HARRIS RA. Molecular determinants of general anesthetic
action: Role of GABA-A receptor structure. *J Neurochem* 1993; 60: 1548
27. LINKE J.C., MATHIEU D., MATHIEU-NOLF M. Toxicomanies : nouveaux
comportements, nouvelles substances. *La Revue du Praticien Médecine Générale*
1999 ; 13
28. LUDDENS H., KORPIER. Biological function of GABA-A/benzodiazepine receptor
heterogeneity. *J Psychiatric Res* 1995 ; 29 : 77
29. LÜLLMAN H., MOHR K. Atlas de poche de pharmacologie. 2003 Ed Flammarion

30. MEGNIGBETO CA., FENDER P., RICATTE M. Prescription des anxiolytiques et des hypnotiques en médecine ambulatoire en mai 1993. CNAMTS Paris. *Journal d'économie médicale* 1996 ; 14 : 79-90
31. MOULIN M. Pharmacologie. 1998 Ed Masson
32. MOULIN M., COQUEREL A. Pharmacologie. 2002 Ed Masson : 637-639
33. OLIVEIRA A., GROMB S., DUMESTRE-TOULET V., AURIACOMBE S., KHALDI N., COCHEZ F. La soumission chimique. *Le Concours Médical* 2002 ; 124-36 : 2370
34. PAGE, CURTIS, SUTTER, WALKER, HOFFMAN. Pharmacologie intégrée. 1999 Ed De Boeck Université
35. ROTSCCHILD AJ. Disinhibition, amnestic reaction, and other adverse reaction secondary to triazolam : A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53 : 69
36. SAN MARCO J.L., JOUGLARD J., THIRION X., ALBERTINI F., ARDITI J., COULOUVRAT H., DELAROZIERE J.C., GLEZER D., MONIER S., PRAT P., SANTUCCI J.J., SPADARI M., TRANCHE B., LAGIER G. 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
37. SAULNIER J.L., MAURAIN C. Médicaments : grossesse et allaitement. 1987 : 105-106
38. SAUM C.A., INCIARDI J.A. Rohypnol misuse in the United State Substance use & misuse. 1997; 32: 723-731

39. SIEGHART W. GABA-A receptors: Ligand-gated Cl⁻ ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 446
40. TASSIN J.P. Toxicomanies: les voies de la dépendance. *Le Concours Médical* 2001 ; 51 : 651-658
41. TOUITOU Y. Pharmacologie. 1993 Ed Masson : 121-127
42. VALLEUR M., MATYSIAK J.C. Les addictions : dépendances, toxicomanies : repenser la souffrance psychique. 2002 : 24-29, 70-72, 108
43. WOODS J.H. Benzodiazepines : Use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 151
44. ZORUMSKY C.F., ISENBERG K.E. Insights into the structure and fonction of GABA-Benzodiazepine receptors: Ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatry* 1991; 148:162

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de L'U.E.R

Nom – Prénoms : BARRAUD Jérôme

**Titre de la Thèse : Nouvelles règles de prescription et de délivrance du flunitrazépam :
étude de l'impact sur la consommation en hypnotiques d'une cohorte.**

Résumé de la Thèse :

Depuis 1999, les Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) ont pu identifier comme principal médicament détourné le flunitrazépam (Rohypnol®) qui est une benzodiazépine hypnotique. Cette molécule, quand elle est utilisée à des fins illégales, est assimilée à un substitut de l'héroïne ou peut être utilisée comme drogue du viol. C'est pourquoi à partir du 9 février 2001, les règles de prescription et de délivrance du Rohypnol® ont été modifiées. Aujourd'hui, il obéit aux mêmes règles que les stupéfiants, c'est-à-dire que le médecin doit utiliser une ordonnance sécurisée, que les posologies doivent être écrites en toutes lettres et que la durée maximale de prescription est de quatorze jours avec une délivrance fractionnée en deux périodes de sept jours sauf en cas de mention spéciale « délivrance en une fois ».

La Caisse Primaire d'Assurance Maladies (CPAM) de Vendée nous a permis d'avoir accès aux données concernant ses 410 000 assurés. Parmi ceux-ci, nous avons sélectionné une cohorte répondant au critère suivant : toute personne ayant reçu au moins une fois une spécialité à base de flunitrazépam en janvier 2001. Puis nous avons suivi l'évolution de la consommation en hypnotiques des 738 personnes qui ont constituées notre cohorte pendant huit mois.

MOTS CLES : Flunitrazépam
Rohypnol®
Hypnotiques
Toxicomanie
Drogue du viol
Analyse informatique d'une banque de données

JURY

PRESIDENT : Monsieur PETIT J-Y. Professeur de Pharmacologie. Faculté de Pharmacie. Nantes

ASSESEURS : Madame JOLLIET P. Professeur de Pharmacologie. Faculté de Médecine Nantes

Madame VICTORRI-VIGNEAU C. Pharmacovigilance. Hôtel Dieu. Nantes

Monsieur ALBERT M. Pharmacien. Pharmacie Pacaud. Centre commercial

Leclerc 85340 Olonne sur Mer

Adresse de l'auteur : 4 impasse de la Misanerie 85800 SAINT GILLES CROIX DE VIE