



**ACTES DES Xèmes RENCONTRES DU CENTRE
D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA
PHARMACODEPENDANCE
(CEIP) DE TOULOUSE**

**Organisées par le CEIP de Toulouse
Avec le soutien de l'Université Paul Sabatier
Toulouse III et des Hôpitaux de Toulouse
le 17 Janvier 2006**

**Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde,
31000 Toulouse**



ceip.toulouse@cict.fr
Tél. : 05.61.14.59.05, Fax : 05.61.25.51.16

PROGRAMME ET SOMMAIRE DES RESUMES DES PRESENTATIONS ORALES

9h00 *Ouverture de la séance : Professeur Hugues CHAP, Doyen de la Faculté de Médecine*

9h10 **Actualités en pharmacodépendance présentées par l'ensemble des CEIP**

Modérateurs : Dr A. Castot, Afssaps - Pr JL. Montastruc, Toulouse

- Surveillance des ordonnances falsifiées : Résultats OSIAP 2005

Dr M. Lapeyre-Mestre (Toulouse)

page 3

- Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées : Enquête ASOS 2005

Dr F. Haramburu (Bordeaux)

page 5

- Enquête nationale sur la soumission chimique : *Dr S. Djeddar (Paris)*

page 7

- Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.) : Résultats nationaux 2004

Dr J. Micallef (Marseille)

page 8

- Enquête O.P.E.M.A. (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire :

Pr X. Thirion (Marseille)

page 11

10h45 **Pause - Discussion autour des posters**

11h15 **Drogue ou individu : quels sont les vrais déterminants ?**

Conférence du Docteur Pier-Vincenzo PIAZZA

Directeur de l'Unité INSERM 588, Bordeaux

page 12

12h30 **Déjeuner Buffet Discussion autour des posters**

14h30 **Actualités (suite...)**

Modérateurs : Dr N. Richard, Afssaps - Dr M. Lapeyre-Mestre, Toulouse

- Peut-on améliorer une première évaluation clinique d'un cas de pharmacodépendance ? : *Dr M. Mallaret (Grenoble)*

page 14

- Interactions buprénorphine-benzodiazépines : *Pr A. Coquerel (Caen)*

page 15

- Usage, abus et pharmacodépendance à la tianeptine : *Dr Valérie Gibaja (Nancy)*

page 17

- Traitement de la dépendance tabagique par les spécialités à base nicotinique. Enquête Nationale 2005 : *Dr J. Arditti (Marseille)*

page 19

- Usage et abus de Zolpidem en France : *Dr C. Vigneau (Nantes)*

page 20

- Mésusage de la buprénorphine dans le cadre du traitement de la substitution aux opiacés : *Dr Hélène Peyrière (Montpellier)*

page 21

16h30 **Clôture des rencontres**

Surveillance des ordonnances falsifiées : Résultats OSIAP 2005

Dr Maryse Lapeyre Mestre, CEIP Toulouse

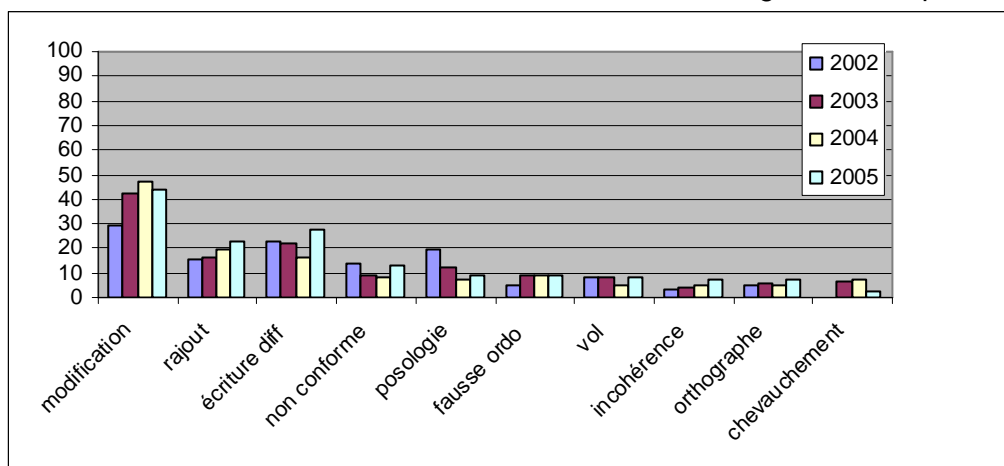
Méthodologie

O.S.I.A.P. (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance) est une enquête dont l'objectif est d'identifier les médicaments détournés à partir de modification d'ordonnance avec l'aide des pharmaciens d'officines.

Elle a lieu chaque année, depuis 2001, en mai et novembre, et sollicite environ 1600 pharmacies (8% des officines en France). Le nombre d'ordonnances identifiées est d'environ 500 sur les 2 périodes ce qui permet d'estimer à 38000 le nombre d'ordonnances suspectes présentées dans les officines françaises chaque année.

Résultats

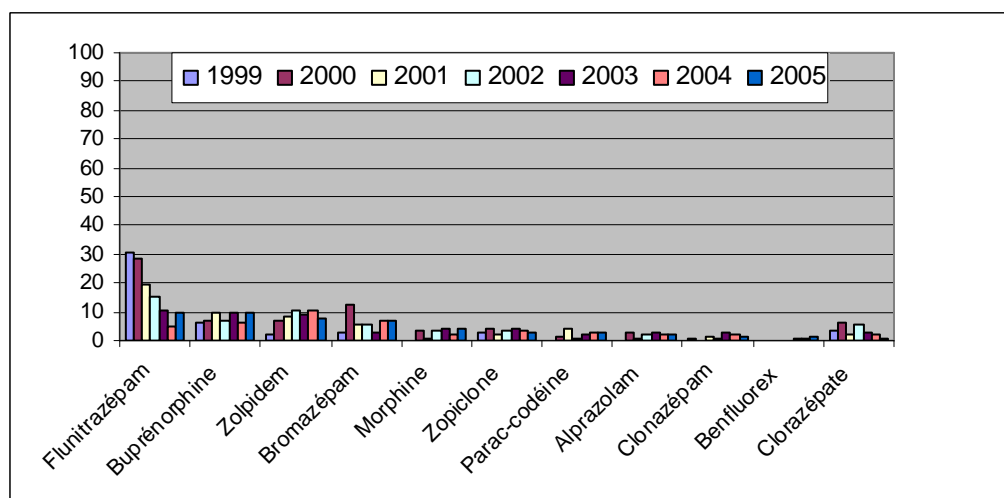
En mai 2005, 200 ordonnances ont été collectées, concernant une population de 49 % d'hommes, âgée en moyenne de 46 ans. Ces ordonnances étaient sécurisées dans 31% des cas. Les critères de suspicion les plus fréquents restant la modification et le rajout, mais les vraies « fausses ordonnances » et les ordonnances volées augmentent depuis 2002.



Les médicaments les plus cités (>50%) sont ceux du système nerveux central : par ordre décroissant, on retrouve les hypnotiques, anxiolytiques, les analgésiques opioïdes et non opioïdes, les médicaments de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés et les antidépresseurs.

D'autres classes, telles que la classe des médicaments cardiovasculaire ou des voies digestives et métabolisme sont également cités.

Les médicaments les plus fréquemment cités depuis 1999 sont le flunitrazépam (en diminution depuis 1999), la buprénorphine, le zolpidem, le bromazépam, le clorazépate dipotassique. On observe une tendance récente à l'augmentation pour le clonazépam et le méthylphénidate.



Si on analyse plus spécifiquement les ordonnances volées, elles présentent des caractéristiques spécifiques : elles sont significativement plus souvent sécurisées (47,8% versus 26,9% des autres OSIAP en 2004) et concernent des individus plus souvent de sexe masculin (77,7% d'hommes) et significativement plus jeunes (32 ans). Les spécialités retrouvées dans ces ordonnances sont le plus souvent soumises à la réglementation des stupéfiants, mais on observe également des médicaments plus inattendus (DHEA, misoprostol,...).

<i>Spécialités citées au moins 2 fois</i>	<i>Nombre de citations 2004</i>	<i>Nombre de citations 2003</i>	<i>Nombre de citations 2002</i>
Buprénorphine	7	12	6
Flunitrazepam	6	11	16
Morphine	4	5	7
Clonazepam	2	2	1
Zolpidem	2	2	-
Clorazepate + acepro	1	1	-
Lorazepam	1	1	-
Alprazolam	1	1	-
Trihexyphenidyle	2	-	-
Bromazepam	2	-	-
Misoprostol	1	-	-
Sibutramine	1	-	-
Aubépine mélisse...	1	-	-
DHEA	1	-	-

Nous avons réalisé une analyse commune des OSIAP recueillies de 2001 à 2004 afin de déterminer des « profils d'ordonnances suspectes ».

Une analyse des correspondances multiples a mis en évidence deux profils d'ordonnances suspectes selon les spécialités et les profils de « détourneurs » :

- **Les vols, falsifications ou prescriptions anormales sont associés aux ordonnances sécurisées, aux hommes de moins de 45 ans, aux zones urbaines et aux substances telles que le flunitrazepam, la buprénorphine et le sulfate de morphine.**
- **Les modifications apportées sur l'ordonnance sont associées aux ordonnances non sécurisées, aux femmes de plus de 60 ans, aux zones rurales ou grandes villes, concernent des médicaments tels que les hormones thyroïdiennes, certains antidépresseurs (paroxétine) et certains antalgiques (paracétamol + dextropropoxyphène) ou antiinflammatoires (diclofénac).**

Enfin, l'accès aux données de remboursement transmises par l'Assurance Maladie en région Midi-Pyrénées nous a permis d'estimer le taux de détournement au niveau de la région. Ce taux pondère les notifications de détournements par les données de vente (nombre de notifications pour chaque spécialité pour 1000 personnes ayant eu au moins un remboursement de ce médicament pendant les périodes d'étude).

Les taux de détournement les plus élevés en nombre de notifications pour 1000 patients utilisateurs entre 2001 et 2004 en Midi-Pyrénées concernent le flunitrazepam, le dihydrocodéine, le sulfate de mophine et la buprénorphine

Conclusion

L'enquête systématique OSIAP est un outil original permettant d'étudier la diversion des médicaments sur prescription et de suivre son évolution, mais aussi de déterminer des « profils » de détournements et de sujets. Elle permet de compléter les données issues des différents outils des CEIP.

Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées : résultats de l'enquête ASOS 2005 Dr Françoise Haramburu, CEIP Bordeaux

L'enquête ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) s'est mise en place après la disparition du carnet à souche en 1999.

Elle a pour objectifs de

- recueillir des données sur les ordonnances d'antalgiques stupéfiants : malades traités, traitement, prescripteurs
- d'évaluer la conformité et la sécurité des ordonnances dites « sécurisées » (recherche d'éventuelles ordonnances falsifiées),
- d'évaluer indirectement la prise en charge de la douleur.

Méthodologie

500 pharmacies sont tirées au sort en France pour participer, durant une semaine, au recueil de toute ordonnance comportant un antalgique stupéfiant au moyen d'une fiche spécifique (anonyme). En moyenne, chaque année, environ 200 ordonnances sont recueillies.

Un indice est construit : nombre de malades présentant une ordonnance d'antalgique stupéfiant par semaine et par pharmacie.

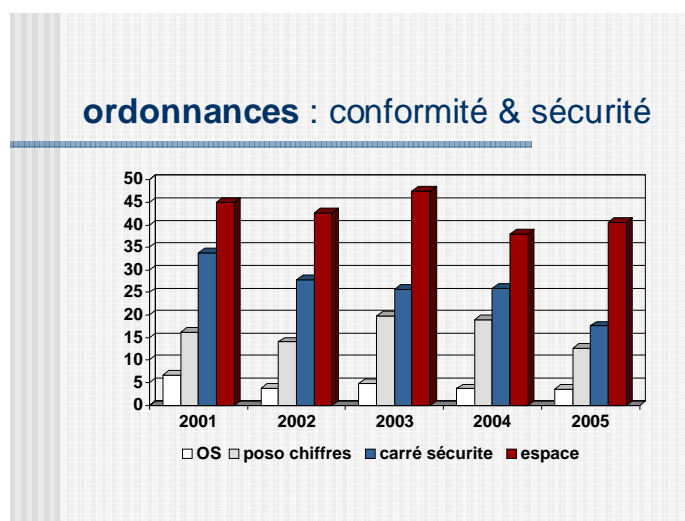
Résultats de l'enquête 2005

En 2005, il y a eu 1,81 malades par semaine et par pharmacie ayant présenté une ordonnance comportant au moins un antalgique stupéfiant.

Le taux de réponse était de 25%. Les patients étaient des femmes dans 61,5% des cas. L'âge moyen était de 62,2 ans [24 à 96]. Les prescripteurs exerçaient en secteur libéral dans 78% des cas, dont 81% de généralistes. Concernant la conformité des ordonnances, on met en évidence une amélioration progressive de la conformité des prescriptions depuis 2000. Cependant, 3,3 % des ordonnances restent non-sécurisées (6% en 2001). La posologie n'est pas rédigée en toutes lettres dans 12,6% des ordonnances.

La sécurité des ordonnances n'est pas garantie dans un certain nombre de cas :

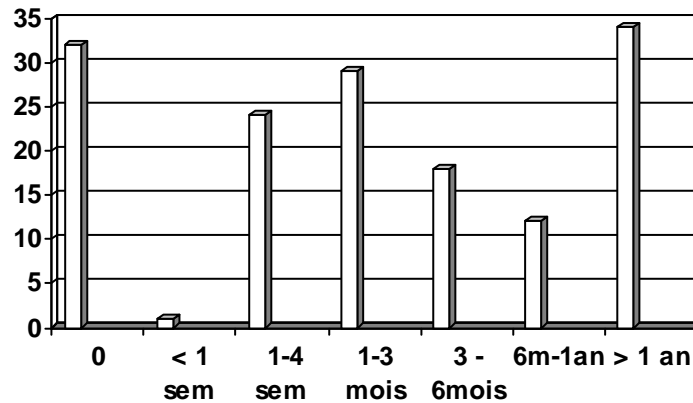
- le carré de sécurité n'est pas rempli dans 17,6% des cas.
- le problème principal demeure l'espace présent entre la dernière ligne de prescription et la signature (40,6%)



Les antalgiques les plus prescrits sont le sulfate de morphine (Skénan®, 32,7%), le fentanyl en patch (Durogésic®, 30,6%), la morphine (Actiskénan®, 17,8%) et la morphine injectable dans 5% des cas.

Les indications des traitements sont cancérologiques (44%), rhumatologiques (24%), neurologiques (10%).

La durée de traitement est supérieure à un an dans plus de 35% des cas.



Quelques prescriptions restent « étonnantes » et susceptibles de refléter un abus, comme par exemple des durées de traitement supérieures à 10 ans pour des indications rhumatologiques ou neurologiques, des prescriptions supérieures à 28 jours pour des douleurs dentaires. On retrouve quelques cas de traitement par sulfate de morphine en traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés.

Enfin, la douleur est dite calmée par la prescription par 85% des patients.

Discussion

Il n'existe pas d'outil commun pour les médicaments stupéfiants, leur statut, leur réglementation. Cette enquête ASOS permet d'évaluer le potentiel d'abus de ces traitements et contribue à l'amélioration des connaissances en ce domaine.

L'Afssaps a sensibilisé la DGS à cette situation. La possibilité du suivi de l'ensemble des traitements prescrits mensuellement par région et par prescripteur est actuellement à l'étude.

Enquête nationale sur la soumission chimique

Dr Samira Djezzar, CEIP Fernand Widal, Paris

La soumission chimique (SC) se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vol) de substances psychoactives à l'insu de la victime (circulaire DGS/DHOS n°2002/626). Tous les cas de soumission chimique ne répondent cependant pas à la définition de la SC, des variantes de SC ont été définies. Ce sont les agressions subies sous influence de substances psychoactives consommées sous la menace ou volontairement à d'autres fins.

Résultats

258 observations ont été notifiées au niveau national entre 2003 et 2005, provenant essentiellement des services de médecine, ainsi que des urgences médico-judiciaires, mais aussi des services judiciaires; les laboratoires de toxicologie et de médecine légale. 67% ont fait l'objet d'un dépôt de plainte.

Parmi ces 258 dossiers, 119 cas répondaient à la définition stricte d'une SC.

Les victimes de SC sont des femmes dans 60% des cas, elles sont âgées en moyennes de 31.5 ans. 17 victimes étaient sous traitement psychotrope habituel (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques...), et 9 faisaient usage de stupéfiants illicites (cannabis), ecstasy et dérivés, cocaïne) ou d'alcool.

Les types d'agression sont principalement l'agression sexuelle (N=54) et le vol (N=31).

Parmi les substances les plus souvent mentionnées, les benzodiazépines sont majoritaires (100 mentions). Les plus citées sont l'oxazépam, le clonazépam, le bromazépam. Par ailleurs, on retrouve 20 citations d'antihistaminiques ou sédatifs (doxylamine, hydroxyzine, cyamémazine), 15 citations de substances illicites (ecstasy, amphétamines, cocaïne, métamphétamine, LSD). Les analgésiques (dextropropoxyphène, morphine), anesthésiques (GHB, kétamine, lidocaïne), antidépresseurs (imipraminiques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), ou encore diverses substances (glicazide, quinidine, chloroquine) sont citées moins de 10 fois. Parmi les substances non médicamenteuses retrouvées et consommées de façon volontaire par les victimes, l'alcool (N=49) et le cannabis (N=33) sont fréquemment cités. La consommation d'ecstasy ou ses dérivés (N=14), ainsi que de cocaïne (N=5) est moins souvent retrouvée.

Par ailleurs, 80 cas relevaient de variantes de SC :

- consommation volontaire de substances non médicamenteuses (N=53)

Il s'agit de sujets jeunes (âge moyen : 23 ans). Les substances consommées sont variées : alcool (N=33, 62 %), cannabis (N= 29, 55 %), ecstasy, amphétamine, cocaïne... Dans 16 cas (30%), il s'agit de consommations ayant lieu dans un contexte festif

- consommation volontaire de substances médicamenteuses (N=18)

Les sujets sont plus âgés (35,2 ans), présentation un terrain « fragile », avec un traitement habituel ou occasionnel. La consommation d'alcool (N=12) et/ou de cannabis (N=6) est souvent retrouvée et potentialise la sédation et/ou la désinhibition.

- consommation de substances sous la menace (N=9)

L'agression est faite à l'aide d'arme blanche (N=6) ou de bombe lacrymogène (N=2)

Les victimes sont âgées de 33 ans en moyenne, 78% sont des femmes.

Les produits utilisés sont les benzodiazépines (N=6), d'autres médicaments psychotropes (N=6) mais aussi des substances diverses telles que le chloroforme, le gasoil, le cannabis.

Conclusion

Les victimes sont à prédominance féminine, ce sont parfois des mineurs (8 %)

L'agression sexuelle est l'agression la plus fréquente.

Les substances les plus utilisées sont les benzodiazépines, mais l'association à l'alcool (49%) et au cannabis (36%) est fréquente.

Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.) : Résultats nationaux 2004

Dr Joëlle Micallef, CEIP Marseille

Méthodologie

OPPIDUM est une étude pharmacoépidémiologique nationale, multicentrique menée auprès de structures d'accueils et de soins recrutés par le réseau des CEIP. Il s'agit de la dixième enquête consécutive au niveau national (depuis 1995) et de la seizième étude au niveau de la région marseillaise.

Résultats

En 2004, 3373 fiches patients ont été recueillies, en provenance de 109 centres de soins. L'enquête a permis de décrire 6984 produits psychoactifs.

Dans 22% des cas, les patients se présentant pour la première fois à la structure. Les caractéristiques socio-démographiques des patients restent stables (âge moyen 32 ans, sex-ratio : 0.77). Les revenus sont réguliers pour 49% des patients, une activité professionnelle est exercée par 40% d'entre eux. Enfin 33% des patients sont en couple (pourcentage en diminution depuis 1999).

Le premier produit consommé est la plupart du temps le cannabis (environ trois quarts des patients). La buprénorphine haut dosage est rapportée comme le premier produit consommé dans 1% des cas (35 observations), en augmentation par rapport à 2003 (24 observations soit 0.7%).

Le premier produit ayant entraîné une dépendance reste l'héroïne, dans une proportion stable (72% des patients). La buprénorphine est incriminée dans 2% des cas, stable par rapport à 2003.

Près des trois quarts des patients sont sous protocole de substitution, et cette année les patients substitués par méthadone sont un peu plus nombreux (53%) que les patients substitués par buprénorphine (46%) comparativement à 2003.

Les patients consommant de la buprénorphine ont été distingués en deux groupes : substitués par buprénorphine (N=1133) ou hors protocole de substitution (N=89). Le profil de ces deux catégories de personnes est bien différent. La quantité consommée est plus élevée chez les non substitués (10 ± 8.9 mg) que chez les substitués (8.3 ± 7.7 mg). Le mésusage est plus fréquent chez les non substitués (voie nasale, 44% vs 8%, voie I.V. : 29 vs 11%). Le nombre moyen de produits consommés est supérieur parmi les non substitués (2.7 ± 1.4 vs 2.1 ± 1.3). La proportion d'usagers de drogues par voie intraveineuse est supérieure chez les non substitués (30 vs 14%). Par ailleurs, les consommations des produits associés sont plus élevées (cocaïne : 18 vs 9%, héroïne : 31 vs 9%, alcool : 20 vs 16%). La consommation de benzodiazépines reste plus importante chez les non substitués (27 vs 22%), dont le flunitrazépam (10 vs 3%).

La consommation de benzodiazépines dans l'ensemble de la population étudiée est en légère diminution (22% contre 24% en 2003). Depuis 1998, l'évolution de la consommation de benzodiazépines montre une forte diminution de la consommation de flunitrazépam (8% en 1998, 2% en 2004), mais une augmentation de certaines autres (clonazépam, qui devient la 3ème benzodiazépine la plus consommée en 2004). La consommation des deux médicaments de cette classe les plus consommés, le clorazépate dipotassique et le bromazépam, reste stable.

Les benzodiazépines et apparentés : Hit parade

		2003		2004		
		n		n		
		1140		1033		
Rang	Molécule	n	Part/BZD (%)	Molécule	n	Part/BZD (%)
1	Bromazépam	183	16,1%	Clorazépate dipotassique	152	14,7%
2	Clorazépate dipotassique	158	13,9%	Bromazépam	144	13,9%
3	Zopiclone	124	10,9%	Clonazépam	108	10,5%
4	Flunitrazépam	107	9,4%	Zopiclone	103	10,0%
5	Oxazépam	105	9,2%	Diazépam	102	9,9%

*X^{ème} rencontres du CEIP de
Toulouse, 17 janvier 2006*

Le suivi de plusieurs indices en relation avec la consommation de plusieurs benzodiazépines (augmentation des posologies depuis 6 mois, doses supérieures à l'AMM, souffrance à l'arrêt, abus ou dépendance, obtention illégale, prise concomitante d'alcool, ou effet recherché positif) a montré une forte suspicion de détournement pour le clorazépate dipotassique, le clonazépam, le flunitrazépam et le zolpidem.

Le détournement de benzodiazépines et apparentés

	Nb Fiches	Augment° dps 6 mois	Dose sup AMM	Souf. à l'arrêt	abus/dépendance	Obtention illégale	Prise conc alcool	Effet >0 rech
Bromazépam	144	26%	11%	49%	56%	17%	27%	61%
Clorazépate dipo	152	19%	20%	53%	63%	30%	44%	61%
Zopiclone	103	6%	24%	33%	23%	5%	24%	53%
Flunitrazépam	78	32%	87%	59%	90%	58%	50%	82%
Oxazépam	94	22%	31%	53%	57%	21%	34%	65%
Alprazolam	78	21%	22%	49%	51%	8%	27%	43%
Diazépam	102	18%	15%	53%	57%	19%	36%	54%
Clonazépam	108	26%	22%	60%	68%	31%	44%	75%
Zolpidem	54	21%	31%	33%	30%	2%	20%	55%

*X^{ème} rencontres du CEIP de
Toulouse, 17 janvier 2006*

Enfin, si l'on note une stabilité de la consommation d'héroïne à environ 12.5% des patients, celle de cocaïne a augmenté, passant de 8% en 2001 à 11% en 2004. Parmi les nouveaux produits signalés cette année, on note la méthadone belge et le méthylphénydate (Ritaline®) utilisé dans « un essai de substitution à la cocaïne ».

Le profil des patients inclus par des centres pénitentiaires et des médecins généralistes a ensuite été étudié plus précisément.

- 223 patients (7% de l'enquête) ont été inclus par 9 médecins généralistes (sur Nancy et Grenoble). Ils ont permis de décrire 5% de l'ensemble des produits décrits.

- 299 patients (9%) ont été inclus par 12 centres pénitentiaires, ont décrit 10% des fiches produits de l'ensemble de l'étude. Leur consommation portait sur la semaine précédant l'incarcération.

Cette étude a permis de confirmer que les patients incarcérés et les patients inclus par les généralistes se situent à deux extrêmes par rapport aux résultats généraux de l'enquête. Les patients incarcérés sont plus fréquemment des hommes, ont des revenus moins réguliers, moins souvent un logement stable, et vivent moins souvent en couple. Ils

sont plus souvent polyconsommateurs, usagers de drogues par voie nasale, et dépendants à l'alcool. Ils consommaient moins de médicaments, mais lorsque cette consommation existe, elle est souvent obtenue illégalement et à des posologies supérieures à l'AMM. Les patients incarcérés sont moins souvent sous protocole de substitution. Lorsqu'ils sont substitués, ils sont plus souvent consommateurs de benzodiazépines. Enfin, la fréquence du mésusage de la buprénorphine est supérieure chez les incarcérés. Au niveau des consommations de substances illicites, on observe une plus forte prévalence des consommations d'héroïne, de cocaïne, et de cannabis que l'ensemble des patients inclus.

Enquête O.P.E.M.A (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

Pr Xavier Thirion, CEIP Marseille

Le programme OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) a pour objectif de remédier au déficit actuel d'informations valides et régulières en provenance de la médecine ambulatoire. Il vient s'ajouter aux divers outils déjà mis en place par les CEIP.

Il est piloté par un réseau existant de professionnels (CEIP) et financé par l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies) et l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé). Ces institutions assurent le pilotage d'autres outils d'évaluation des pharmacodépendances en France (TREND, SINTES, OPPIDUM et OSIAP notamment); ceci permet d'envisager la pérennité de ce programme.

Les objectifs d'OPEMA sont d'améliorer les connaissances et le suivi des patients pharmacodépendants (usagers de drogues illégales ou de médicaments détournés de leur usage) en médecine ambulatoire, notamment à propos de :

- leurs caractéristiques sociodémographiques,
- leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes,
- leurs pathologies somatiques associées.

Cette enquête se déroule dans le respect total de l'anonymat des patients.

Les patients inclus sont les patients « présentant des signes d'abus ou de dépendance à un produit illicite ou à un médicament psychotrope ou sous traitement de substitution ».

Entièrement gérée par outil informatique, elle est adaptée aux conditions d'exercice de la médecine générale libérale : les médecins sont organisés en réseau autour d'un CEIP coordinateur. Ils saisissent les informations directement sur Internet, dans un formulaire HTML. Ces informations sont ensuite contrôlées et codées par le centre OPEMA (en particulier le codage ATC des médicaments).

Un retour d'information des résultats agrégés du programme est systématiquement proposé à tous les praticiens participant au programme, par l'intermédiaire de leur coordonnateur.

Une première enquête de faisabilité a été réalisée en 2004 auprès de 4 réseaux de médecins généralistes sur Paris et Marseille, menée par le CEIP de Marseille : Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine de Marseille et Centre de Pharmacologie Clinique et d'Évaluations Thérapeutiques de Marseille

La première enquête nationale est prévue pour 2006

Ce programme se met en place en partenariat avec l'OFDT, intervenant dans l'espace urbain (programme TREND) et festif (TREND et SINTES), mais également en avec l'Assurance Maladie

Site web : WWW.OPEMA.ORG

Drogue ou individu : quels sont les vrais déterminants ?

Dr Pier-Vincenzo Piazza, Directeur de l'unité INSERM 588, Bordeaux

L'addiction, encore appelée pharmacodépendance ou toxicomanie, est un comportement pathologique de consommation d'un objet spécifique (la substance), avec une modalité spécifique (prise compulsive et perte de contrôle). Ce comportement envahit toutes les autres sphères comportementales (sociale, professionnelle...).

Deux théories s'affrontent pour rendre compte du développement d'une pharmacodépendance. Tout d'abord, *la théorie centrée sur la drogue*: la pharmacodépendance se met en place suite à la prise chronique de la substance, et des conséquences biologiques qui en découlent (tolérance ou sensibilisation). Dans cette approche, la toxicomanie est considérée comme une pathologie iatrogène. Les enjeux de la recherche sont de découvrir et réverser les conséquences de la prise chronique de drogues. Les décisions politiques sont basées sur la répression (retrait du marché). Cette théorie est celle qui a été la plus développée jusqu'ici, mais elle a conduit à peu de moyens thérapeutiques.

La seconde théorie émerge plus particulièrement depuis une quinzaine d'années. Elle est basée sur des observations cliniques et centrée sur *l'individu*: quelle que soit la substance, il existe une faible proportion de personnes plus vulnérables, présentant des caractéristiques biologiques particulières (phénotypes), qui les rendent plus susceptibles de développer un comportement compulsif. Dans cette approche, moins développée que la précédente, la toxicomanie est considérée comme une véritable pathologie comportementale. La recherche s'oriente sur la découverte et la correction des phénotypes vulnérables. L'orientation des ressources vers des politiques de soin médical est un moyen de lutter contre la toxicomanie.

Il est difficile de différencier le rôle des facteurs sociaux et circonstanciels de la vulnérabilité des sujets. Pour cela, des études de prise de drogues chez l'animal sont réalisées. Le comportement de prise de substances est stable selon les différentes espèces et concerne les mêmes substances que chez l'homme (à l'exception des hallucinogènes). Des études d'autoadministration de substance dans un environnement stable ont montré de fortes variations interindividuelles chez la souris. Les souris de phénotype HR (fort risque de rechute) s'autoadministrent plus que les LR (faible risque de rechute) et l'effet du psychoactif est plus important chez les animaux HR. Ces résultats sont en faveur de la théorie centrée sur l'individu pour rendre compte de l'addiction.

Chez l'homme, la toxicomanie se définit par des critères DSM (Diagnostic Standardized Manual: Système de classification des troubles psychiatriques par l'Association Américaine de Psychiatrie) qui ont évolué dans le temps et prennent maintenant en compte les différences dans les modalités de prise de substance. Ces critères sont principalement basés sur l'observation :

- d'une tolérance pharmacologique,
- de symptômes de sevrage à l'arrêt de la consommation,
- d'au moins un des cinq items de perte de contrôle résumés dans les trois points suivants :

- * difficulté à contrôler ou arrêter la consommation
- * recherche intensive de la substance, représentant un temps considérable consacré à la recherche et à la consommation, empiétant sur les autres activités du sujet (sociales professionnelles, loisirs)
- * poursuite du comportement malgré la connaissance de ses conséquences néfastes pour l'individu.

Des études animales permettent de recréer ces critères :

- La difficulté pour limiter la prise de substance est évaluée lors de la *privation de substance*.

- Le temps passé à la recherche et à la consommation de substance est étudié par la procédure de « *ratio progressif* » : on augmente le nombre d'appuis sur un levier que doit effectuer un animal pour obtenir une substance et de déterminer le point de rupture.
- La poursuite du comportement malgré la connaissance de ses conséquences néfastes est évaluée par des études de *prise de substance en dépit d'une punition* (par exemple on associe un choc électrique à chaque prise)

Résultats obtenus chez le rat avec la cocaïne :

Test de privation : après une phase d'entraînement à la cocaïne pendant 79 jours (alternance de périodes de 40 minutes avec cocaïne et de plages de 15 minutes sans), les animaux en sont ensuite privés puis on les expose à de faibles quantités de cocaïne. Deux types de réactions sont observées permettant de différencier deux groupes d'animaux : les animaux LR, dont on voit le comportement d'appui sur le levier s'éteindre peu à peu. Le deuxième groupe HR, continue à appuyer de plus en plus souvent sur le levier, y compris pendant les périodes sans drogue. Les animaux HR (qui s'autoadministrent la substance plus que les LR) augmentent également la quantité consommée de la substance après un mois de prise.

Test de ratio progressif : après la même phase d'entraînement à la cocaïne, on applique le test de ratio progressif : on voit apparaître un seuil maximum d'appuis bien plus élevé chez les animaux les plus vulnérables HR, alors que dans l'autre groupe, le nombre d'appuis donnés pour obtenir la substance est plus modéré. Après la phase d'entraînement, les animaux sont soumis au *test de prise de substance en dépit d'une punition* : on observe une extinction du comportement chez les animaux LR alors qu'il persiste chez les HR.

Dans 17% des cas, les animaux ont répondu positivement aux 3 tests (proportion similaire à celle que l'on retrouve chez l'homme) et 41% n'ont répondu positivement à aucun des 3 tests. La réponse à ces trois critères expérimentaux permet donc de prédire la sensibilité à la rechute et étaye la théorie liée à l'individu.

Quelles sont les caractéristiques du phénotype de vulnérabilité chez l'animal ? Le schéma de l'interaction entre les gènes et l'environnement rend cette question difficile. La réponse aux drogues a été étudiée chez deux souches de souris isogéniques (DBA2 et C57). Lors du test de préférence de place conditionnée avec les amphétamines, les souris isogéniques C57 développent une préférence pour la substance, alors que les DBA développent une aversion. Par ailleurs, les C57 sont plus sensibles aux effets psychomoteurs des amphétamines. Pour différents tests, avec différents types de stress (restriction alimentaire, isolement social, mère peu maternante, nouvel environnement), on observe que c'est l'environnement stressant dans lequel est placé qui est responsable de la vulnérabilité aux drogues. Ces tests donnent les mêmes résultats avec la cocaïne. Après exposition à un même stress, les souris DBA2 et C57 ont présenté des différences d'expression génique concernant en particulier la neurotransmission GABAergique et glutamatergique (mGluR5) pour les DBA2 et la transmission cholinergique pour les C57. Il y a trois fois plus de gènes régulés par le stress chez la souris DBA2.

L'ensemble de ces résultats montrent que c'est véritablement l'interaction gène/environnement qui conditionne la toxicomanie. A terme, ces phénomènes, lorsqu'ils seront mieux connus chez l'homme, amènent la possibilité de nouvelles pistes thérapeutiques dans le domaine de la toxicomanie.

Peut-on améliorer la première évaluation clinique d'une pharmacodépendance ?

Dr Michel Mallaret, CEIP Grenoble

Les informations actuelles traitant de pharmacodépendance proviennent préférentiellement des données expérimentales, celles-ci fournissant des données d'évaluation précise, dans un contexte rigoureux, avec des examens complémentaires appuyant leurs résultats. Parallèlement, il est plus difficile d'assurer très précisément une première évaluation clinique de pharmacodépendance, et ce pour plusieurs raisons :

- Difficultés de contact avec le patient,
- Discours du dépendant « intéressé »,
- Consultation intermittente, nomadisme,
- La préoccupation de ne pas sembler « cautionner » les abus, le détournement,
- Les nombreux intervenants en ce domaine,
- Les questions de fabulation et de « voyeurisme »,
- Enfin les problèmes de confidentialité (notamment en officine)

Certains outils, développés par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), ont permis de répondre à cette évaluation : OPPIDUM, OSIAP, ASOS, DRAMES, SINTES, OPEMA, l'enquête nationale sur la soumission chimique.

Une enquête réalisée à Grenoble auprès de 50 médecins et pharmaciens, a montré la difficulté d'obtenir des données complètes sur le dernier cas de pharmacodépendance vu en consultation ou à l'officine. Elle a permis de sensibiliser les acteurs de santé au recueil d'un minimum d'informations :

- *L'histoire clinique* avec la substance : dépendance primaire ou secondaire ? dépendance par intermittence ou en continu ? avec une spécialité princeps ou un générique ?
- *La voie* utilisée : quelle « préparation » ? l'administration : I.V. ? Sniff ? fumé ? Quels mélanges ?
- *La dose* : Augmentation progressive ? Au contraire, est-elle d'emblée élevée ? Comment est-elle procurée ? (nomadisme médical, polyprescription)
- *Quels sont les effets recherchés* ? Est-ce que ce sont des effets positifs ? Dans ce cas, de quel type ? (stimulant, dépresseur, hallucinogène). Est-ce pour éviter les effets désagréables du sevrage ? S'agit-il d'un usage substitutif ? ou enfin pour éviter les effets indésirables d'une autre substance ?
- *Y a-t-il déjà eu sevrage* ? Par quoi est-il soulagé ? (dépendance croisée)
- *Conséquences cliniques* médicales, psychologiques, sociales, et ce, malgré les difficultés d'examen du patient dépendant.

Cette enquête et la sensibilisation qui a suivi ont permis d'améliorer les données cliniques sur les pharmacodépendants. Ainsi, la notification spontanée est plus précise et apporte des informations importantes de Santé Publique.

Interaction buprénorphine /benzodiazépines

Pr Antoine Coquerel, CEIP Caen

Introduction

La consommation de benzodiazépines est fréquente chez les patients pharmacodépendants aux opiacés substitués par la buprénorphine. Cette consommation associée de benzodiazépines (clorazépate dipotassique en particulier) est souvent observée dans un contexte d'abus de buprénorphine. Cette association de médicaments augmente le risque d'effets déprimeurs centraux.

Le besoin de consommation de clorazépate chez des sujets abuseurs de buprénorphine suggère une adaptation du système opioïde endogène consécutive à l'usage de la buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs opioïdes de type μ) et/ou du clorazépate (qui augmente les effets du GABA). Mais les mécanismes moléculaires et cellulaires de cette interaction restent mal définis.

Matériel et méthodes

Les variations d'affinité de ligands tritiés sélectifs des récepteurs opioïdes μ , δ et κ , ainsi que les variations de la quantité de récepteurs opioïdes ont été étudiées à l'aide d'un système de bêta-imageur sur des coupes de cerveau de rats ayant été traités au préalable par la buprénorphine et/ou le clorazépate. De plus, l'effet des substances sur le comportement émotionnel et cognitif a été évalué chez la souris.

Résultats

Des différences dans les densités de récepteurs opioïdes et l'affinité des ligands testés ont été observées pour les trois types de récepteurs, en fonction des régions cérébrales et selon les traitements.

Des administrations répétées de buprénorphine induisent une diminution du nombre de récepteurs opioïdes de type μ et une augmentation du nombre de récepteurs κ . De façon inattendue, le clorazépate induit également une diminution du nombre de récepteurs opioïdes de type μ . L'association clorazépate-buprénorphine provoque une diminution du nombre de récepteurs opioïdes, toutefois moindre que la buprénorphine administrée seule. Ce changement de densité de récepteurs opioïdes est maximal dans le noyau de l'amygdale.

Sur le plan comportemental, l'administration chronique de buprénorphine induit une hyperactivité persistante mais pas d'état anxieux permanent. L'administration aiguë de buprénorphine induit un effet anxiogène totalement supprimé par l'addition de clorazépate à forte dose. De fortes doses de clorazépate suppriment également l'hyperactivité entraînée par la prise de buprénorphine. De plus, l'imprégnation chronique par la buprénorphine renforce les effets anxiogéniques de l'administration aiguë de buprénorphine. L'addition de clorazépate ne modifie pas cet effet renforçant. Enfin, le clorazépate n'affecte pas les effets de la buprénorphine sur les processus de mémorisation à long terme, mais augmente les altérations de la mémoire à court terme induites par la buprénorphine.

Discussion

L'ensemble de ces résultats suggère qu'une imprégnation chronique préalable par la buprénorphine pourrait potentialiser les effets anxiogènes d'une administration aiguë de cette substance. Ces données pourraient expliquer, au moins en partie, la tendance qu'ont les toxicomanes d'associer des doses toujours croissantes de benzodiazépines à leur traitement chronique par la buprénorphine. Partant de l'hypothèse que les récepteurs μ et δ sont plutôt liés au circuit de la récompense et que les κ sont plutôt associés à des phénomènes

d'aversion, il est possible de penser qu'une altération de la régulation (augmentation du nombre de récepteurs μ et δ et diminution des récepteurs κ) induite par le chlorazépate associé à la buprénorphine puisse expliquer, au moins partiellement, le comportement addictif de certains usagers vis à vis de ces substances.

Les résultats de cette étude suggèrent que, chez la souris, l'interaction entre les systèmes opioïdes et GABA/benzodiazépines est principalement impliquée dans le comportement d'anxiété plutôt que dans les fonctions de mémorisation. Les effets anxiogènes de la buprénorphine sont supprimés par le clorazépate. En revanche on n'observe pas d'effet amnésiant de cette association. A ces changements pourrait correspondre une demande prolongée de traitement anxiolytique.

Références bibliographiques :

Debruyne D, Quentin T, Poisnel G, Lelong-Boulouard V, Barre L, Coquerel A., 2005, Acute and chronic administration of clorazepate modifies the cell surface regulation of mu opioid receptors induced by buprenorphine in specific regions of the rat brain, *Brain Res.*, 1052(2):222-31.

Quentin T, Debruyne D, Lelong-Boulouard V, Poisnel G, Barre L, Coquerel A, 2005, Clorazepate affects cell surface regulation of delta and kappa opioid receptors, thereby altering buprenorphine-induced adaptation in the rat brain, *Brain Res.*, 1063(1):84-95.

Usage, abus et pharmacodépendance à la tianeptine (Stablon®)

Dr Valérie Gibaja, CEIP Nancy

Introduction

La tianeptine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché français en 1987, et est inscrit sur la liste 1. Il s'agit d'un antidépresseur de structure tricyclique non imipraminique proche de celle de l'amineptine, au fort potentiel d'abus et de dépendance. Le RCP de la tianeptine stipule que ce médicament est « dépourvu d'effet toxicomanogène ». Les posologies habituelles sont de 37.5 mg/ jour.

Méthodologie

Entre 1994 et 2004, 8 cas d'abus concernant la tianeptine ont été publiés et ont amené plusieurs enquêtes. Ils ont conduit à une réévaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la tianeptine. Plusieurs enquêtes se sont déroulées en 2005. :

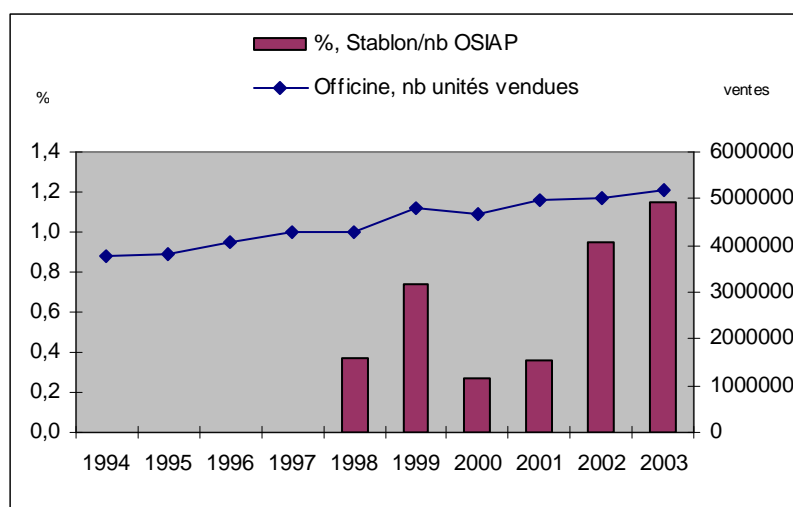
- une enquête officielle de pharmacodépendance menée par le CEIP du Nord-Est (Nancy) a recueilli 125 observations d'abus ou de dépendance de 1989 à 2004
- une enquête menée par le Service médical de l'Assurance Maladie du Nord-Est Lorraine et Champagne Ardenne, collectant 16 observations en 2004
- une enquête en région PACA co-ménée par le CEIP et l'Assurance maladie de Marseille a mis en évidence 21 observations de polyprescriptions et 69 observations de « comportement déviant ».

Epidémiologie de l'usage :

Deux études récentes^{1,2} ont montré que les prescripteurs sont majoritairement des généralistes (81.4% et 94.7% respectivement). En Lorraine et Champagne Ardennes, les patients ayant reçu une prescription de tianeptine sont le plus souvent des femmes (72%), avec deux pics autour de 50 et 80 ans.

Epidémiologie de l'abus :

Un important nomadisme médical a été mis en évidence par l'enquête du Service médical de l'Assurance Maladie du Nord-Est (jusqu'à 34 médecins prescripteurs et 35 pharmacies délivrant). L'enquête en région PACA rapporte 10.6 médecins en moyenne et 11.9 pharmacies. Les données OSIAP retrouvent une augmentation du nombre de notifications d'ordonnances falsifiées de tianeptine depuis 2000 (1.2% en 2003) pour un nombre d'unité vendue assez stable durant cette période.

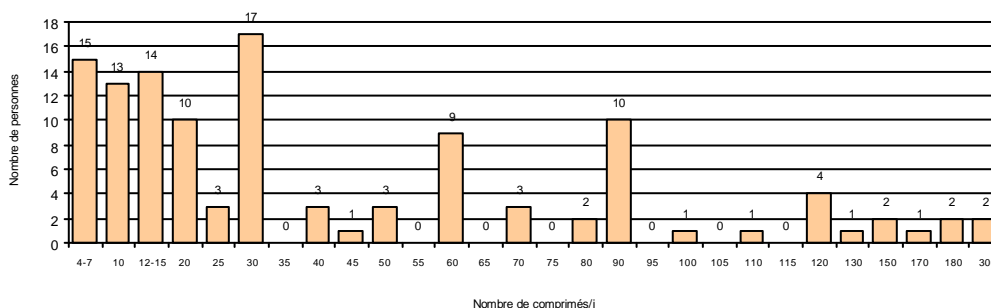


¹ Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM), l'automne 2004

² CRAM Nord-Est, en 2004

Résultats

Les 125 observations d'abus recueillies par le CEIP du Nord Est concernent essentiellement des femmes (N=81). La majorité de ces patients est d'âge jeune : 66% des hommes et 58% des femmes abusant ont moins de 40 ans. Le nombre de comprimés pris par jour allait jusqu'à 300.



Les motifs d'abus sont l'anxiolyse (N=32), l'effet antidépresseur (N=26), l'effet stimulant et désinhibiteur (N=25), essentiellement. Plus rarement il serait pris dans un contexte de sevrage (alcool, héroïne, cocaïne, amineptine) pour 12 patients.

Les substances psychoactives associées (simultanées ou antérieures) sont l'alcool (N=34), le tabac (N=18), l'héroïne (N=16). Les médicaments les plus souvent associés sont les benzodiazépines (N=46), les hypnotiques (N=19), l'amineptine (N=10).

Des symptômes de sevrage sont décrits, de type irritabilité, anxiété, frissons, fièvre, douleurs musculaires, troubles digestifs.

Ils nécessitent une prise en charge médicale adaptée, les traitements proposés sont les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les neuroleptiques sédatifs, les hypnotiques accompagnés de psychothérapie

Conclusions

- Les abus de tianeptine existent, la fréquence estimée³ de l'abus est de 1 à 3 % patients traités ; jusqu'à 5 % en PACA.
- Les sujets qui surconsommant sont âgés majoritairement de moins de 40 ans ; ce sont principalement des femmes. Plus de la moitié ont des antécédents d'abus autres.
- Le motif d'abus est l'effet anxiolytique; parfois le sevrage d'autres abus.
- Les symptômes de sevrage existent et nécessitent une prise en charge appropriée
- Les médecins généralistes et les pharmaciens doivent être avertis du risque de nomadisme et d'abus
- Une modification de l'information donnée dans le RCP est nécessaire

Il faut donc sensibiliser les prescripteurs à ces informations pour éviter la prescription chez la femme jeune aux antécédents d'abus. Une modification du RCP de la tianeptine est demandée. Enfin, en cas de manifestation de sevrage, un traitement adapté doit être envisagé.

³ Etudes CRAM Nord-Est et CPAM Quimper

Traitement de la dépendance tabagique par les spécialités à base nicotinique

Dr Jocelyne Arditti, CEIP Marseille

Les traitements de la dépendance tabagique par les spécialités à base nicotinique commercialisées en France sont des dispositifs transdermiques, des gommes à mâcher, des comprimés sublinguaux, comprimés enrobés, comprimés à sucer, des inhalateurs, ou des pastilles. Cette étude a été réalisée grâce à la participation des réseaux des pharmaciens sentinelles des CEIP.

Méthodologie

Cette étude avait pour objectif de définir la population concernée par les traitements de la dépendance tabagique à base de nicotine, la durée moyenne de ceux-ci, leur efficacité, et leur potentiel d'abus ou de dépendance.

Résultats

1755 pharmacies ont été sollicitées et 527 ont participé à l'enquête, soit en moyenne 30% du réseau. Durant la semaine du 13 au 18 juin 2005, 364 pharmacies ont délivré 932 spécialités. Parmi elles, 870 (93.4%) délivrances ont été renseignées.

Les patients étaient des hommes dans 55.7% des cas. Ils étaient âgés en moyenne de 42.3 ans \pm 11.7 [15-80]. Dans 51.3% des cas, les patients étaient pris en charge par le pharmacien.

Les formes galéniques délivrées sont principalement des dispositifs transdermiques (43.5 %) et des gommes à mâcher (39.8%), puis viennent les comprimés (7.5%). Les spécialités les plus vendues sont Nicorette® (42.9 %), Nicopatch® (21.6 %), Nicotinell® (15.8 %), et Nicopass® (4.3 %).

La durée moyenne de traitement est de 91.3 jours. Dans 87,3 % des cas, le traitement dure moins de trois mois, dans 2.9% la durée de 3 à 6 mois, dans 3.5% de 6 à 12 mois, et enfin 6.4% des patients poursuivent leur traitement au delà d'un an. Parmi les 812 cas où l'information est donnée, 76.5% des patients ont arrêté le tabac.

Un abus survient dans 14.6% des 753 cas renseignés soit une fois sur deux avec une gomme à mâcher et une fois sur trois avec un patch transdermique. Il semble exister une pharmacodépendance mais elle reste difficile à évaluer.

Conclusion

L'augmentation de la demande est corrélée avec l'augmentation du prix du tabac, cependant on observe chez certains patients une diminution de la demande de traitements de la dépendance tabagique en raison de leurs prix, et une reprise de la consommation de tabac souvent en raison de la prise de poids.

Un abus le plus souvent avec les gommes à mâcher est signalé, l'existence d'une pharmacodépendance restant difficile à évaluer.

Potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem : résultats d'une enquête de pharmacodépendance

Dr Caroline Vigneau, CEIP Nantes.

Le zolpidem est une imidazopyridine apparentée aux BZD. C'est un agoniste de l'un des sous-types ($\omega 1$) des récepteurs centraux GABA-A.

Il reçoit son AMM en 1987. Très rapidement, ses conditions de prescription se précisent du fait de la possibilité d'un usage abusif. Dès 1991, sa prescription est limitée à une durée de 4 semaines. Sa posologie est modifiée en 1997 (un comprimé par jour maximum). Il rentre au tableau IV (psychotrope à risque d'abus) de la convention de Vienne le 15 juillet 2002.

Les données OSIAP mettent en évidence une augmentation régulière du pourcentage d'ordonnances falsifiées avec le zolpidem depuis 1995, passant de moins de 1% à plus de 10% en 2002. Il est passé du rang de quatrième médicament le plus rapporté sur les ordonnances falsifiées en 2000 au premier en 2004. Son taux de détournement est plus modéré, mais reste plus élevé que celui de la benzodiazépine la plus vendue.

La notification spontanée (près de 200 notifications ont été faites en 10 ans) concernant le zolpidem est en augmentation depuis 2000. Elle fait état d'un surdosage important, d'associations nombreuses, enfin de notifications d'injection intraveineuse (4 cas).

L'enquête OPPIDUM montre une augmentation progressive de la proportion de consommateurs de zolpidem entre 1998 (1 à 2%) et 2001 (3 à 4%), contrairement à la proportion de consommateurs de benzodiazépines qui tend à diminuer depuis 2000. Il s'agit de polyconsommateurs, dont l'obtention par deal est en augmentation depuis 2000. Seuls 70% consomment des posologies conformes à l'AMM. Plus de 50% des patients consommant recherchent un effet positif avec le zolpidem. Enfin, 40% des consommateurs déclarent une souffrance à l'arrêt.

Parmi les 53 cas rapportés dans la littérature, on distingue deux populations différentes d'abuseurs de zolpidem : la première est constituée par les utilisateurs de zolpidem à visée thérapeutique. Les patients sont âgés de 42 ans en moyenne, la prise est nocturne, les doses s'étalent de 40 à 600 mg par jour en association avec de multiples autres médicaments.

Dans la deuxième population, les consommateurs sont à la recherche d'effets psychiques positifs. Les patients sont âgés en moyenne de 35 ans et débutent la consommation pour la recherche d'effet hypnotique. On note fréquemment des antécédents d'abus, de troubles psychiques. Les consommations sont en moyenne de 300 mg par jour (60 à 1120 mg), avec une augmentation très rapide des doses et les prises ont lieu durant la journée. La dépendance est présente dans 63% des cas. Les effets psychiques positifs (euphorie, stimulation, déshinhibition, bien-être, anxiolyse) sont retrouvés. Certains ne ressentent aucun effet sédatif. Cette deuxième population est plus jeune et utilise des doses plus importantes que la première.

Discussion

Plusieurs éléments expliquent le mésusage :

- Les caractéristiques pharmacocinétiques (demi vie courte : 3h) en faveur du mésusage
- Les caractéristiques physicochimiques (solubilité dans l'eau)
- La susceptibilité particulière de certains patients

Conclusion

En conséquence, les médecins doivent savoir prévenir l'apparition d'une pharmacodépendance au zolpidem (notamment en évitant la prescription chez les patients ayant une susceptibilité d'abus), reconnaître précocement une pharmacodépendance devant une augmentation rapide des posologies ou des effets rapportés à type d'effets psychiques positifs, enfin orienter les patients s'ils présentent ce type de troubles.

Mésusage de la buprénorphine haute dose (Subutex®) dans le traitement de substitution aux opiacés : recherche de facteurs associés

Dr Hélène Peyrière, CEIP Montpellier

Introduction

Depuis 1996, la prise en charge de la dépendance aux opiacés repose sur la prescription, entre autres, de buprénorphine haute dose (BHD). Cette molécule fait l'objet d'un important mésusage. Afin de dégager les principaux facteurs associés à ce mésusage, une étude a été menée auprès de la clientèle d'un médecin libéral. L'objectif était d'évaluer la place et l'évolution des mésusages de BHD au cours du suivi de patients toxicomanes en médecine générale.

Méthodes

Le mésusage était défini comme : injection, sniff, fractionnement, non respect des doses prescrites, ou recours au marché noir.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective. Les patients inclus étaient l'ensemble des patients ayant initié un traitement par BHD entre janvier 1998 et septembre 2003, avec un suivi d'une durée minimum de 6 mois.

Résultats

99 patients (78% d'hommes) ont été inclus, d'âge moyen des patients 32 ans, 48.5% étaient suivis antérieurement pour une toxicomanie. 24.3% étaient en situation sociale précaire et 7.1% des antécédents psychiatriques. 13.2% avaient des antécédents judiciaires 46% des patients avaient déjà consommé de la BHD avant le début de leur prise en charge, et 31% au marché noir : 31%.

Durant la prise en charge médicale, on notait un mésusage en terme de voie d'administration (7% d'injecteurs, 1% voie nasale) et 13% l'utilisent selon les recommandations mais avec un approvisionnement par le marché noir.

Après 18 mois de suivi, le mésusage tout type confondu concerne 70% des patients.

Les facteurs significativement associés au mésusage de BHD étaient les suivants : âge d'entrée dans la toxicomanie plus précoce (21 ans vs 24.5, $p=0.02$), délai de prise en charge plus long (10.6 vs 7.3 ans, $p=0.01$), consommation de cannabis (52 vs 5%, $p<0.001$) ou polyconsommations (73 vs 40%, $p=0.008$)

Les facteurs associés significativement à l'injection étaient un début de la toxicomanie plus précoce ($p = 0,024$), des antécédents judiciaires ($p = 0,016$), des antécédents d'injection d'héroïne ($p = 0,019$), la polyconsommation ($p = 0,027$), la consommation de benzodiazépines ($p=0,035$), l'injection de BHD avant le début du suivi ($p = 0,001$)

La proportion de sujets injecteurs de BHD diminuait au cours du suivi : 30.3% des patients initialement versus 14.8% à 18 mois.

Les facteurs associés significativement au recours au marché noir étaient un âge d'entrée dans la toxicomanie plus précoce ($p = 0.007$), des antécédents d'injection d'héroïne ($p = 0,037$), une polyconsommation ($p = 0,006$), une consommation de BDZ ($p = 0,018$), d'alcool ($p = 0,019$), de cannabis ($p = 0,02$), l'injection de BHD avant le début du suivi ($p = 0,045$) et enfin le recours au marché noir avant le début du suivi ($p = 0,001$).

Les facteurs associés significativement à la consommation d'alcool étaient un âge d'entrée dans la toxicomanie plus précoce ($p=0,0025$), une situation sociale précaire ($p = 0,0004$), et une polyconsommation ($p = 0,0009$).

Les facteurs associés significativement à la consommation de benzodiazépines étaient un âge d'entrée dans la toxicomanie plus précoce ($p=0,016$), une situation sociale précaire ($p=0.05$) et une polyconsommation ($p = 0,001$).

Discussion

La définition du mésusage dans cette étude est large et explique le fort pourcentage observé (70% après un suivi de 18 mois). Le groupe «injecteurs» ne se trouvait pas en sous-dosage de BHD (10.6 mg versus 8.3 mg, $p=0.12$) comme cela a été observé dans d'autres études. Le recours au marché noir apparaît comme un facteur primordial de conduites addictives (injection, polyconsommation) malgré un suivi prolongé.

Conclusion

Cette étude a montré des résultats comparables à ceux d'autres études, en particulier en terme d'évolution globalement favorable des patients au cours du suivi.