

**Dr David Mété\***, **Mlle Anne Bodereau\*\***, **Dr Patricia Wind-Nay\*\*\***, **Dr Élise Hurbin\*\*\*\***

\* Praticien hospitalier, Chef du Service d'addictologie et de médecine générale, CHD Félix Guyon, Route de Bellepierre, F-97405 Saint-Denis Cedex. Tél. : 33 (0)2 62 90 56 01 – Fax : 33 (0)2 62 90 56 02 – Courriel : d-mete@chd-fguyon.fr

\*\* Interne de médecine générale, \*\*\* Praticien hospitalier, \*\*\*\* Assistante généraliste, Service d'addictologie et de médecine générale, CHD Félix Guyon, Saint-Denis, La Réunion, France

Reçu avril 2007, accepté juillet 2007

# L'usage détourné de trihexyphénidyle

## Résumé

Le trihexyphénidyle est un anticholinergique muscarinique de synthèse commercialisé sous le nom d'Artane® en France. Il possède le plus important potentiel d'abus et de dépendance parmi sa classe. Son usage détourné se rencontre chez deux groupes de patients. Le premier est composé de sujets psychotiques traités par neuroleptiques classiques et dont les signes extrapyramidaux induits sont corrigés par le trihexyphénidyle; la molécule possède une efficacité sur les signes négatifs liés à la maladie ainsi que sur les effets secondaires des neuroleptiques. Ce type d'abus s'observe partout où la molécule est prescrite. Le second groupe est constitué de sujets jeunes, de sexe masculin, polyconsommateurs, qui l'utilisent seul ou plus souvent avec d'autres substances psychoactives. Ce type d'usage se rencontre plus spécifiquement dans certaines régions du globe. Les effets recherchés sont l'euphorie et l'effet psychostimulant, parfois les hallucinations et l'amnésie. Malgré une toxicité faible et un potentiel de dépendance limité, cette molécule peut favoriser le passage à l'acte violent, en particulier associée à d'autres substances psychoactives comme l'alcool, les benzodiazépines et le cannabis. Les indications réelles de prescription du trihexyphénidyle sont restreintes en raison de l'existence de nombreuses alternatives thérapeutiques. Les mesures de vigilance, tant au niveau des prescripteurs que des pouvoirs publics et des fabricants, devraient être renforcées.

## Mots-clés

Trihexyphénidyle – Anticholinergique – Abus de médicament.

## Summary

### Trihexyphenidyl misuse

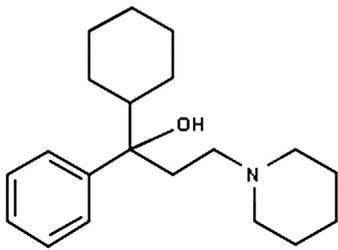
Trihexyphenidyl is a synthetic muscarinic anticholinergic drug, marketed under the name of Artane® in France. It has the most important potential of abuse and dependence among its class. Its misuse is observed in two groups of patients. The first one is composed of psychotic subjects treated by traditional neuroleptics and whose induced extrapyramidal signs are corrected by trihexyphenidyl; this type of abuse is observed everywhere where the molecule is prescribed, it has an effectiveness on the negative signs related to the disease and on the side effects of neuroleptics. The second group consists of young subjects, of male sex, polyusers who use it alone or more often with other psychoactive substances; this type of use met more specifically in certain areas of the world. The required effects are euphoria and psychostimulant effect, sometimes hallucinations and amnesia. In spite of a low toxicity and a limited potential of dependence, this molecule may support the passage to violent act in particular in association with other psychoactive substances like alcohol, benzodiazepines and cannabis. The real indications of prescription of trihexyphenidyl are restricted because of the existence of many therapeutic alternatives. Measurements of vigilance, as much by prescribers as by authorities and manufacturers, should be reinforced.

## Key words

Trihexyphenidyl – Benzhexol - Anticholinergic – Medicine misuse.

Le trihexyphénidyle (THP), ou benzhexol, est le premier anticholinergique de synthèse créé (figure 1); il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1949 aux États-Unis (1) et mis sur le marché en France en

1952 (2) sous le nom d'Artane®. Il agit par inhibition directe et réversible du système parasympathique de manière semblable à l'atropine mais avec une spécificité (3) pour les récepteurs muscariniques de type M1. Ses effets secondaires sont



**Figure 1.** – Structure chimique du trihexyphénydyle.



**Figure 2.** – Un comprimé d'Artane® 5 mg. Noter la mention RPR 201.

moins fréquents et moins intenses que ceux de l'atropine en raison d'une plus faible action périphérique. Il existe sous trois formes : en comprimé de 2 et 5 mg (figure 2), en solution buvable à 0,4 % et en ampoule de 10 mg pour injection. La forme orale à libération prolongée dosée à 15 mg n'est plus produite depuis 1999. Le THP est indiqué dans la correction des syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques, ainsi que dans le traitement de la maladie de Parkinson. Sa place dans cette dernière indication est actuellement restreinte aux formes débutantes du sujet jeune (4, 5). Parmi les indications plus accessoires, il a pu être proposé dans le torticolis, dans certaines formes graves de dystonies focales ou généralisées (6) et dans l'hyperhidrose (7).

Le potentiel d'abus du THP a été décrit pour la première fois en 1960 chez une jeune femme traitée pour un torticolis sévère (8) et, par la suite, surtout chez des sujets psychotiques traités par neuroleptiques classiques et bénéficiant de ce traitement pour la correction de leurs effets extrapyramidaux (9). Chez les patients schizophrènes, il agit vraisemblablement sur certains signes négatifs rencontrés tels que la dépression, l'anhédonie et le retrait social, mais aussi sur les effets indésirables des neuroleptiques (10, 11). En fonction des études, jusqu'à 30 % de ces sujets abusent du THP (12). Également, son usage a souvent été signalé chez des individus indemnes de psychose, souvent polytoxicomanes (13). Bien que le potentiel addictif des anticholinergiques soit considéré comme faible, le THP s'en démarque et pose d'importants problèmes dans plusieurs régions du monde.

## Les effets recherchés

Les effets recherchés sont listés dans le tableau I. Il s'agit principalement de l'euphorie (14) et d'un effet psychostimulant qui donne au sujet un sentiment de toute-puissance, accompagnés parfois d'une désinhibition favorisant le passage à l'acte. Les usagers font état de similitudes avec les amphétamines, l'ecstasy, voire même le crack ; ils absorbent en moyenne un demi à quatre comprimés de 5 mg afin d'obtenir l'effet recherché. Le THP est parfois considéré comme "l'ecstasy du pauvre". En plus du bien-être, il est rapporté un sentiment de plus grande confiance en soi. Ses effets stimulants en font un produit dopant même s'il ne figure pas sur la liste officielle des substances dopantes (15). Une amélioration de la qualité des relations sexuelles sous l'effet du produit est souvent mentionnée. À doses plus fortes apparaissent des hallucinations surtout visuelles, parfois auditives et tactiles, un syndrome confusionnel. Ces hallucinations, en fonction de leur nature, sont recherchées ou redoutées. L'amnésie est un effet secondaire bien connu des anticholinergiques (16, 17), le système cholinergique central étant l'un des pivots de la mémoire, en particulier par l'intermédiaire des récepteurs muscariniques de type M1 au niveau de l'hippocampe (tableau II). Les anticholinergiques sont déconseillés pour cette raison chez la personne âgée (18). Cet effet amnésiant est parfois recherché dans les situations de passage à l'acte.

**Tableau I :** Effets du trihexyphénydyle dans le cadre du mésusage

Effets positifs recherchés	Effets négatifs
Euphorie	Sécheresse buccale, caries dentaires
Effet psychostimulant	Hallucinations
Effet dopant	Amnésie
Hallucinations	Vomissements
Amnésie	Constipation
Effet entactogène	Tachycardie
Sexualité améliorée	Rétention urinaire
	Troubles visuels

## Les modalités d'usage

Les prises se font par voie orale essentiellement sous forme de comprimés de 5 mg ; la voie intraveineuse a été décrite mais semble exceptionnelle (19). Le THP est pris seul ou en association à d'autres substances psychoactives comme l'alcool, les benzodiazépines, le cannabis, des boissons contenant de la caféine (café, sodas...). L'adjonction de caféine permet de limiter les effets négatifs sur la mémoire et de potentialiser l'effet euphorique (20). L'association avec l'alcool, les benzodiazépines et le cannabis favorise

**Tableau II** : Les récepteurs muscariniques

Nom	Localisation*	Rôles*
M1	Système nerveux central (SNC) : - Néostriatum - Néocortex - Hippocampe Périphérie : - Estomac - Poumons	Motricité Éveil cortical Mémoire, apprentissage  Sécrétion acide gastrique Bronchoconstriction
M2	SNC Cœur	Thermorégulation, analgésie Bradycardie, effet inotrope négatif
M3	SNC Périphérie : - Glandes salivaires - Muscle lisse - Vessie - Œil - Poumons	Comportement alimentaire  Salivation Contraction Relâchement Myosis, sécrétions lacrymales Bronchoconstriction, sécrétions
M4	SNC (néostriatum)  Périphérie	Diminution de l'activité dopaminergique (effet antipsychotique), analgésie Effets peu clairs
M5	SNC : substance noire, aire tegmentale ventrale, pars compacta, hippocampe Périphérie : iris, œsophage, lymphocytes	Modulation des neurones dopaminergiques  Effets peu clairs

\* Liste non exhaustive.

**Tableau III** : Potentiel d'abus des anticholinergiques de synthèse par ordre décroissant

Dénomination commune internationale	Noms commerciaux* selon les pays	Laboratoires pharmaceutiques*
1 Trihexyphénidyle	Artane (France et nombreux pays) Parkinane LP (France) Pipanol (Allemagne, Angleterre, Italie) Partigan	Aventis Lederle Wyeth
2 Diphénhydramine Procyclidine	Unisom, Sleepia (pas en France) Kemadrin (nombreux pays, pas en France)	Pfizer Wellcome
3 Benzatropine Bipéridène Orphénadrine	Cogentin (nombreux pays, pas en France) Akineton (France et nombreux pays) Disipal, Norflex, Norgesic (nombreux pays, pas en France)	MSD DB Pharma 3M
4 Tropatépine	Lepticur (France uniquement)	Diamant (Aventis)

\* Liste non exhaustive.

une importante désinhibition et augmente le risque de passage à l'acte délictueux. L'usage peut être régulier ou occasionnel. Une accoutumance est possible.

## Toxicité

La dangerosité du produit est limitée (21, 22), avec un risque de coma, d'arythmie et d'hyperthermie. L'antidote théorique est la physostigmine (23, 24), inhibitrice des acétylcholinestérases et qui possède une action cholinomimétique centrale et périphérique. Elle est rarement indiquée ; en pratique, l'arrêt est suffisant et la récupération

complète est la règle. La détection des anticholinergiques dans les liquides biologiques, si elle est possible, n'est pas accessible dans les examens de routine (25, 26).

## Potentiel de dépendance

Plusieurs travaux sur des modèles expérimentaux de dépendance chez l'animal ont objectivé un renforcement positif avec les anticholinergiques, en faveur de leur potentiel addictif (27, 28). Le THP est le premier anticholinergique de synthèse concerné par l'abus car il est le plus stimulant d'entre eux (tableau III). Il entraîne une dépendance psy-

chique modérée (13, 29), la dépendance physique étant sujette à controverse. Une certaine tolérance existe avec les anticholinergiques : des signes de sevrage, à type d'irritabilité, de tremblements, de nausées et de vomissements peuvent s'observer chez les utilisateurs réguliers (30).

Le THP possède une relative spécificité pour les récepteurs muscariniques de type M1 (tableau I). Au niveau du système nerveux central (SNC), ces récepteurs, en dehors du néostriatum, sont localisés dans le néocortex, où ils participent à l'éveil cortical, et dans l'hippocampe, où ils exercent un rôle fondamental dans la mémoire (31). La molécule la plus spécifique des récepteurs M1 est la pirenzépine ; elle n'est pas utilisable en clinique car elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (17). À l'opposé des récepteurs nicotiniens centraux, le rôle des récepteurs muscariniques dans la neurobiologie des addictions est moins bien connu. Paradoxalement, les anticholinergiques semblent avoir un effet thérapeutique dans la dépendance à certaines substances psychoactives telles que les opiacés via leur action sur le récepteur muscarinique M5, impliqué dans la modulation de l'activité dopaminergique au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Le développement d'antagonistes spécifiques de ce récepteur ouvre d'intéressantes perspectives thérapeutiques dans le domaine des addictions (32, 33).

Chez l'animal, le THP entraîne une diminution significative du niveau de dopamine produit dans le noyau accumbens lors de l'administration de méthamphétamine (MAP), ainsi qu'une baisse de son potentiel de renforcement positif sur le système de récompense (34, 35). Le mécanisme est indépendant de son action anticholinergique et semble dépendre d'une action sur le transporteur de la dopamine, ainsi que sur le transporteur vésiculaire des monoamines. Le potentiel de dépendance intrinsèque du THP repose vraisemblablement sur ces mécanismes spécifiques.

## Les usagers et l'origine du produit

Deux groupes d'usagers peuvent être distingués. Le premier est constitué de patients schizophrènes traités par THP afin de corriger les effets extrapyramidaux induits par les neuroleptiques classiques (36-39). L'abus peut concerner jusqu'à plus de 30 % d'entre eux selon les études (7, 40) ; ces sujets dépassent les posologies prescrites et demandent le renouvellement anticipé de leurs ordonnances, par exemple en prétextant la perte ou le vol de leur traitement (37). Ils sont très attachés au THP et acceptent difficilement sa substitution par un autre anticholinergique

en alléguant de son inefficacité. Ce type d'abus se rencontre partout où la molécule est prescrite. Cela s'explique par le fait que le THP améliore les signes négatifs propres à la schizophrénie et diminue les effets secondaires des neuroleptiques. Ces patients peuvent également l'utiliser dans le but d'obtenir un effet euphorisant et psychostimulant. Avec les neuroleptiques atypiques (rispéridone, olanzapine, clozapine et aripiprazole), le recours aux anticholinergiques de synthèse est moindre car ils possèdent une activité anticholinergique intrinsèque (41). Il est également possible de recourir à un anticholinergique moins sujet à l'abus comme la tropatépine ou à une molécule d'une classe différente telle que l'amantadine (42-44) ou à un  $\beta$ -bloquant (45).

Dans notre pratique à l'île de la Réunion, nous avons identifié un second groupe plus important, composé de sujets jeunes, âgés de 16 à 35 ans, de sexe masculin, célibataires, souvent polyconsommateurs, sans pathologie psychiatrique spécifique associée. Afin d'obtenir une prescription, ils peuvent :

- mimer un syndrome extrapyramidal en prétextant d'une forme précoce de maladie de Parkinson (46) ;
- mimer un torticolis spasmodique ou une dystonie (47) ;
- déclarer être traités par neuroleptiques.

L'objectif est avant tout l'effet euphorisant et psychostimulant, parfois les hallucinations et l'amnésie. Les associations sont fréquentes avec de l'alcool, des benzodiazépines (flunitrazépam, clonazépam), du cannabis ou du café. Elles augmentent la désinhibition et ainsi favorisent le passage à l'acte délictueux. Ce type d'abus se rencontre plus spécifiquement dans certaines régions du globe. Le THP est le plus souvent obtenu dans la rue ; il provient d'ordonnances détournées, de prescriptions abusives, du vol ou du racket de sujets traités, ou encore de trafics à partir d'autres pays, de commandes sur le réseau Internet.

## L'usage détourné en France

Globalement, l'usage de THP est actuellement rare et plutôt marginal dans l'hexagone (19) ; le produit est peu ou pas connu de la population toxicomane et son image est négative (48). Dans la cité phocéenne, on parle du THP comme du "crack marseillais" (49) ; son usage semble lié aux liens spécifiques de cette ville avec les pays du Maghreb où le produit est fréquent. À Paris, il est utilisé par des jeunes marginaux de sexe masculin, sans domicile fixe, en situation de grande rupture, dans le quartier des Halles par exemple. En revanche, le THP est considéré comme le médicament le plus détourné de son usage à l'île

de la Réunion (50, 51) où il incarne l'archétype de la toxicomanie médicamenteuse aux yeux de l'ensemble de la population. Le comprimé de 5 mg s'y vend cinq euros sur le marché illicite et la plaquette de 20 comprimés autour de 60 euros. Il est impliqué dans une part de la criminalité, effectuée sous l'influence du produit ou dans le but de s'en procurer : vol d'ordonnances dans les cabinets médicaux, casse de pharmacies, racket auprès de psychotiques traités. Le trafic est également alimenté à partir de Madagascar ; certaines années ce sont jusqu'à 20 000 comprimés qui sont saisis par les services des douanes. La forme à 15 mg, retirée de la vente il y a quelques années, était très recherchée. Le THP est consommé seul ou en association à un alcool fort (rhum bon marché), à du cannabis (fumé pur sous forme de marijuana appelé localement "zamal") ou encore de benzodiazépines (clonazépam – Rivotril® – surtout).

## L'usage détourné hors de France

L'abus de THP existe partout où la molécule est commercialisée, avec cependant d'importantes disparités. C'est un produit peu coûteux, véritable "ecstasy du pauvre", le comprimé de 5 mg étant vendu moins d'un cent (US\$) en moyenne sur le marché officiel en pharmacie dans les pays émergents. Il est très populaire au Brésil (52-54). Son usage y est détourné depuis les années 1970, selon des modalités semblables à celles rencontrées à l'île de la Réunion. Il est utilisé par des sujets jeunes sans emploi, en situation difficile. Le THP est mentionné comme produit dopant en usage parmi la main d'œuvre agricole (55). À la même période, il semble avoir connu en Grèce ses heures de gloire en tant que psychostimulant (surnommé *the greek trip*) pour être remplacé peu à peu par l'ecstasy. Un groupe de rock américain originaire de Chicago, Urge Overkill, rendu célèbre pour sa bande originale du film culte *Pulp Fiction* signé par Quentin Tarantino, en chante les vertus supposées dans sa chanson *What is Artane?* contenue dans l'album *The Supersonic Storybook* sorti en 1991.

Le THP est fréquemment détourné de son usage dans les pays du Maghreb : Algérie, Maroc et Tunisie. Au Maroc (56), il est appelé *Al-aoud elbiad*, ce qui signifie le cheval blanc. En Algérie, en dehors de l'usage addictif classique (57), il est mentionné par plusieurs journalistes pour avoir été utilisé par les unités spéciales du gouvernement dans le cadre de la lutte contre le GIA (Groupe islamique armé). Elles l'auraient surnommé la "mère courage", le produit permettant aux soldats d'être plus agressifs avec une amnésie des faits (58). On le retrouve encore en usage

parmi des groupuscules terroristes. En Jordanie, le THP est la deuxième drogue consommée après l'héroïne et avant le cannabis (59). Il est très présent en Iraq, dans le Bagdad (60, 61) de l'après Saddam Hussein ; c'est même le produit favori dans les rues, souvent impliqué dans le banditisme et les attentats suicide.

## Les autres anticholinergiques

Ils apparaissent moins souvent détournés de leur usage (37, 62), vraisemblablement en raison d'une moindre puissance dans l'intensité des effets obtenus. Cependant, aucun anticholinergique n'est exempt du risque d'abus. L'analyse de la littérature permet de retrouver par ordre décroissant, bien après le THP :

- la procyclidine et la diphénhydramine, cette molécule possédant également des propriétés antihistaminiques ;
- le bipéridène (Akineton®), l'orphanadrine et la benztropine (ces deux dernières molécules ne sont pas disponibles en France) ;
- la tropatépine (Lepticur®) est peu détournée. Les données sont cependant limitées car cette molécule n'est commercialisée qu'en France.

Le Parkinane® est une présentation à libération prolongée du THP en comprimés de 2 et 5 mg et il est moins prisé des usagers. Les anticholinergiques naturels, comme l'atropine, la scopolamine et l'hyosciamine, sont des alcaloïdes du groupe des tropanes que l'on retrouve chez plusieurs plantes appartenant à la famille des solanacées dites vireuses en raison de leur toxicité. Il s'agit des daturas (*Datura innoxia*, *D. metel*, *D. stramonium* et *D. suaveolens* principalement) (figures 3 et 4), de la belladone (*Atropa belladonna*), de la jusquiame (*Hyoscyamus niger*) et de la mandragore (*Mandragora officinarum*). Elles sont utilisées dans le cadre de pratiques traditionnelles (chamanisme, rites religieux et sorcellerie), leur usage à visée toxicomaniaque est peu fréquent : l'intensité des effets secondaires et leur toxicité bien connues les rendent peu attractives.

## Discussion

Le suivi de l'usage détourné de THP est réalisé en France via les dispositifs de recueil tels que TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) qui dépend de l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), les CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances) placés sous la responsabilité de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (63), mais aussi via les bases de données de l'Assurance



**Figure 3.** – *Datura innoxia* (fleurs blanches).



**Figure 4.** – *Datura* (ou *Brugmensia*) *suaevolens*. Communément appelé "trompette des anges" (fleurs rosées, jaunes ou blanches).

maladie, comme le montre l'étude de Frauger et al. menée en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et en Corse (64). Le THP devrait faire l'objet d'une surveillance renforcée et éventuellement d'une prescription contrôlée, mesures d'autant plus réalisables que ses indications sont restreintes. Il est important que l'attention des prescripteurs soit davantage attirée sur les risques liés à l'usage de THP, en particulier sur son potentiel d'abus, de pharmacodépendance et de passage à l'acte. La mention du dictionnaire Vidal est à ce jour plutôt laconique : "Des perturbations psychiques peuvent provenir de l'emploi inconsidéré d'Artane utilisé dans le but d'obtenir un état euphorique", elle mériterait d'être réévaluée. Les firmes pharmaceutiques qui commercialisent le THP devraient augmenter leur vigilance, en particulier dans certains pays émergents plus spécifiquement concernés par l'abus de THP et son trafic.

## En conclusion

Le trihexyphénidyle (Artane®) est l'anticholinergique muscarinique de synthèse qui possède le plus important potentiel d'abus et de dépendance. Deux groupes d'usagers sont distingués. Le premier comporte en fonction des séries jusqu'à plus de 30 % des patients schizophrènes traités par neuroleptiques et dont les signes extrapyramidaux induits sont corrigés par le trihexyphénidyle. Ce type d'abus s'observe partout où la molécule est prescrite, en raison d'une efficacité sur les signes négatifs propres à la schizophrénie mais aussi sur les effets secondaires des neuroleptiques. Le second groupe se compose de sujets jeunes, polyconsommateurs, de sexe masculin en situation de désinsertion sans troubles psychopathologiques spécifiques. Le but recherché est surtout l'euphorie, l'effet psychostimulant, mais parfois aussi les hallucinations et l'effet amnésiant. Le produit est consommé seul ou plus souvent en association avec de l'alcool, des benzodiazépines ou du cannabis, le passage à l'acte délictueux étant alors plus fréquent. Il existe d'importantes disparités selon les régions du globe liées soit à des habitudes, soit au faible coût de la molécule. La vigilance des prescripteurs, des pouvoirs publics et des fabricants doit être accrue. ■

D. Mété, A. Bodereau, P. Wind-Nay, É. Hurbin  
L'usage détourné de trihexyphénidyle

*Alcoologie et Addictologie* 2008 ; 30 (2) : 129-135

## Références bibliographiques

- 1 - Corbin KB. Trihexyphenidyl: evaluation of a new agent in the treatment of Parkinsonism. *JAMA* 1949 ; 141 : 377-382.
- 2 - Remouchamps L, Verbeke R. Le traitement des syndromes parkinsoniens par le trihexyphénidyl (Artane). *Presse Méd* 1950 ; 58 (48) : 853-854.
- 3 - Burke RE. The relative selectivity of anticholinergic drugs for the M1 and M2 muscarinic receptor subtypes. *Mov Disord* 1986 ; 1 (2) : 135-144.
- 4 - Nutt JG, Wooten FG. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1021-1027.
- 5 - ANAES. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. Paris ; 3 mars 2000.
- 6 - Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 818-829.
- 7 - Connolly M, De Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. *Am J Clin Dermatol* 2003 ; 4 (10) : 681-697.
- 8 - Bolin RR. Psychiatric manifestations of Artane toxicity. *J Nerv Ment Dis* 1960 ; 131 : 256-259.
- 9 - Gayral L, Moron P, Escande M, Curie-Seimbres P. Peut-on parler de toxicomanie au trihexyphénidyle ? *Ann Méd Psychol (Paris)* 1971 ; 2 (3) : 419-423.
- 10 - Fisch RZ. Trihexyphenidyl abuse: therapeutic implications for negative symptoms of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 1987 ; 75 (1) : 91-94.

- 11 - Tandon R, Greden JF, Silk KR. Treatment of negative schizophrenic symptoms with trihexyphenidyl. *J Clin Psychopharmacol* 1988 ; 8 (3) : 212-215.
- 12 - Buhrich N, Weller A, Kevans P. Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2000 ; 51 : 928-929.
- 13 - Mohan D, Mohandas E, Dube S. Trihexyphenidyl abuse. *Br J Addict* 1981 ; 76 (2) : 195-197.
- 14 - Smith JM. Abuse of the antiparkinson drugs: a review of the litterature. *J Clin Psychiatry* 1980 ; 41 : 351-354.
- 15 - Gouvernement Français. Décret n° 2006-290 du 9 mars 2006 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage adopté par le groupe de suivi lors de sa 22<sup>ème</sup> réunion les 15 et 16 novembre 2005 à Strasbourg. *JO* 2006 ; 16 mars.
- 16 - Kimura Y, Ohue M, Kitaura T, Kihira K. Amnesic effects of the anticholinergic drugs, trihexyphenidyl and biperiden: differences in binding properties to the brain muscarinic receptor. *Brain Res* 1999 ; 834 (1-2) : 6-12.
- 17 - Guthrie SK, Manzey LL, Scottl D, Tandon R. Central and peripheral effects of trihexyphenidyl and biperiden in human volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20 (1) : 77-83.
- 18 - McEvoy JP, McCue M, Spring B, Mohs RC, Lavori PW, Farr RM. Effects of amantadine and trihexyphenidyl on memory in elderly normal volunteers. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 573-577.
- 19 - Bello PY, Toufik A, Gandilhon M, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Sixième rapport national du dispositif TREND. Saint-Denis : OFDT, 2005.
- 20 - Weinstock R. Interactive effects of trihexyphenidyl and coffee. *Am J Psychiatry* 1978 ; 135: 624 - 625.
- 21 - Deutsch A, Eyma J. Massive ingestion of trihexyphenidyl. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 (4) : 574-575.
- 22 - Gall JA, Drummer OH, Landgren AJ. Death due to benzhexol toxicity. *Forensic Sci Int* 1995 ; 71 (1) : 9-14.
- 23 - Granacher RP, Baldessarini RJ. Physostigmine. Its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and antiparkinson drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1975 ; 32 (3) : 375-380.
- 24 - Ries NL, Dart RC. New developments in antidotes. *Med Clin North Am* 2005 ; 89 (6) : 1379-1397.
- 25 - Christensen RC. Screening for anticholinergic abuse in patients with chronic mental illness. *Am J Emerg Med* 2003 Oct ; 21 (6) : 508.
- 26 - Hadidi KA. Development of a screening method for the most commonly abused anticholinergic drugs in Jordan; trihexyphenidyl, procyclidine and biperiden. *Leg Med (Tokyo)* 2004 ; 6 (4) : 233-241.
- 27 - Glick SD, Guido RA. Scopolamine self-administration: cholinergic involvement in reward mechanisms. *Life Sci* 1982 ; 31 (9) : 909-913.
- 28 - Rasmussen T, Fink-Jensen A. Intravenous scopolamine is potentially self-administered in drug-naive mice. *Neuropsychopharmacol* 2000 ; 22 (1) : 97-99.
- 29 - McInnis M, Petursson H. Trihexyphenidyl dependence. *Acta Psychiatr Scand* 1984 ; 69 (6) : 538-542.
- 30 - McInnis M, Petursson H. Withdrawal of trihexyphenidyl. *Acta Psychiatr Scand* 1985 ; 71 (3) : 297-303.
- 31 - Webster RA. Neurotransmitters, drugs and brain fonction. Wiley : Chichester, 2001 : 117-136.
- 32 - Yang G. Muscarinic receptors: a novel therapeutic target for drug addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 (12) : 551.
- 33 - Eglén RM. Muscarinic receptor subtype pharmacology and physiology. *Prog Med Chem* 2005 ; 43 : 105-136.
- 34 - Shimosato K, Watanabe S, Kitayama S. Differential effects of trihexyphenidyl on place preference conditioning and locomotor stimulant activity of cocaine and methamphetamine. *N-S Arch Pharmacol* 2001 ; 364 (1) : 74-80.
- 35 - Shimosato K, Nagao N, Watanabe S, Kitayama S. Suppressive effects of trihexyphenidyl on methamphetamine-induced dopamine release as measured by in vivo microdialysis. *Synapse* 2003 ; 49 : 47-54.
- 36 - Marriott P. Dependence on antiparkinsonian drugs. *BMJ* 1976 ; 1 (6002) : 152.
- 37 - Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic drug abuse: a common problem? *BMJ* 1984 ; 289 (6445) : 612-613.
- 38 - Zemishlany Z, Aizenberg D, Weiner Z, Weizman A. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996 ; 11 (3) : 199-202.
- 39 - Dose M, Tempel HD. Abuse potential of anticholinergics. *Pharmacopsychiatry* 2000 ; 33 (Supplement) : 43-46.
- 40 - Ellouze Fekih E, Ben Abia T, Gribi A, Karmous R, M'rad MF. Conduites toxicomaniaques chez les schizophrènes. *Synapse* 2005 ; 213 : 43-46.
- 41 - Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7<sup>th</sup> edition. Baltimore : Williams and Wilkins, 2000.
- 42 - Silver H, Geraysy N, Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian-and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995 ; 56 (4) : 167-170.
- 43 - Konig P, Chwatal K, Havelec L, Riedl F, Schubert H, Schultes H. Amantadine versus biperiden: a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. *Neuropsychobiology* 1996 ; 33 (2) : 80-84.
- 44 - Fann WE, Lake CR. Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic-induced parkinsonism. *Am J Psychiatry* 1976 ; 133 (8) : 940-943.
- 45 - Holloman LC, Marder SR. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1997 ; 54 (21) : 2461-2477.
- 46 - Rubinstein JS. Abuse of the antiparkinsonism drugs. Feigning of extrapyramidal symptoms to obtain trihexyphenidyl. *JAMA* 1978 ; 239 : 2365-2366.
- 47 - Dooris B, Reid C. Feigning dystonia to feed an unusual drug addiction. *J Accid Emerg Med* 2000 ; 17 : 311.
- 48 - Bello PY, Toufik A, Gandilhon M, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Sixième rapport national du dispositif TREND. Saint-Denis : OFDT, 2005.
- 49 - Musso S, Zurbach E. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004. Tendances récentes sur le site de Marseille. Saint-Denis : OFDT, 2005.
- 50 - Jay M. Les toxicomanes et l'usage de trihexyphénidyle à la Réunion. *Neuropsychiatr Enfan* 1988 ; 36 : 75-85.
- 51 - Manche E. Place de l'Artane dans la toxicomanie à la Réunion [Thèse de médecine]. Marseille : Université Aix-Marseille, 1989.
- 52 - Braga D, Oliveira Filho JP, Souza DC. Nova toxicomania. *Rev Bras Psiquiatr* 1972 ; 6 (1) : 19-21.
- 53 - Carlini EA. Preliminary note: dangerous use of anticholinergic drugs in Brazil. *Drug Alcohol Depend* 1993 ; 32 : 1-7.
- 54 - Nappo SA, De Oliveira LG, Sanchez ZM, Carlini Ede A. Trihexyphenidyl (Artane): a Brazilian study of its abuse. *Subst Use Misuse* 2005 ; 40 (4) : 473-482.
- 55 - Carlini EA. Trihexyphenidyl (Artane®) and chemical slave labour in Brazil (and abuse of other anticholinergic drugs). *Addiction* 1994 ; 89 : 362-363.
- 56 - El Mahjoub R. Maroc : la contrefaçon fait rage et devient plus lucrative. *Le Matin (Maroc)* 2004 ; 26 janvier.
- 57 - Belaid A, Akrou A, Hammoudi A, Hadid A, Kacha F. Consommation abusive de trihexyphénidyle (Artane) : étude sur 50 cas. *Bulletin Information Toxicomanies (Algérie)* 1991 ; 1 : 1-3.
- 58 - Gèze F. Algérie : la violence d'État reste aux commandes. *Politix* 2001 ; 20 décembre.
- 59 - Al-Nsour TS, Hadidi KA. Investigating the presence of a common drug of abuse (benzhexol) in hair; the Jordanian experience. *J Clin Forensic Med* 2002 ; 9 : 119-125.
- 60 - Beaumont P. Drug craze is fuelling murder on streets of Iraqi capital. *The Observer* 2003 ; September 14.
- 61 - Al-Hasnawi SM. Substance use disorders in Iraq. *Addiction* 2005 ; 100 : 1567.
- 62 - Marken PA, Stoner SC, Bunker MT. Anticholinergic drug abuse and misuse: epidemiology and therapeutic implications. *CNS drugs* 1996 ; 5 : 190-199.
- 63 - Micallef J, Pradel V, Thirion X, Jolliet P, Lapeyre-Mestre M. Utilisation des bases de données de l'Assurance maladie par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance : exemples, intérêts et perspectives. *Thérapie* 2004 ; 59 (6) : 581-588.
- 64 - Frauger E, Thirion X, Chanut C, Natali F, Debruyne D, Saillard C. Détournement d'usage du trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®) : tendances récentes. *Thérapie* 2003 ; 58 (6) : 541-547.