

Réduction des risques et des dommages (RdRD) liés aux conduites addictives

Pr Maurice Dematteis*, Dr Lucie Pennel**

* Pharmac addictologue, Neurologue, Chef du Service d'addictologie, Centre hospitalier universitaire Grenoble Alpes, CS 10217, F-38043 Grenoble Cedex 09. Courriel : MDematteis@chu-grenoble.fr

** Pharmac addictologue, Psychiatre, Praticien hospitalier universitaire, CHU Grenoble Alpes, France

La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière d'addiction aux médicaments psychotropes et de polyconsommations ?

Résumé

Dans une société de la performance et de l'immédiateté (euphorie ou soulagement facile et rapide), la polyconsommation est devenue la règle. Cette polyconsommation comporte fréquemment des médicaments psychoactifs (surtout les benzodiazépines et les morphiniques, moins fréquemment les psychostimulants) dont l'image positive et rassurante favorise un usage de plus en plus banalisé et précoce. Ces médicaments partagent avec les produits illicites et l'alcool les modalités de consommation (dont les injections intraveineuses) et les effets, à l'origine entre autres d'abus mortels (surtout avec les polyconsommations) et de pathologies infectieuses. Sur la base d'une littérature très hétérogène, avec des données parcellaires et éparées, ce rapport montre que la réduction des risques et des dommages (RdRD) dans les addictions médicamenteuses et les polyconsommations est possible, notamment par une approche motivationnelle, gradualiste, pragmatique, intégrative et holistique, adaptée en fonction des sujets et du contexte (objectifs, besoins, ressources personnelles et environnementales...). La RdRD couvre ainsi un large continuum d'objectifs et de modalités de prise en charge qui s'inspirent des stratégies des différents produits, dont le point commun vise à mobiliser les ressources du sujet, quel que soit le point de départ. Bien que ce rapport objective l'existence de nombreuses limites (insuffisance de consensus, hétérogénéité des prises en charge selon les structures et les professionnels, etc.), il fait émerger des pistes d'amélioration (meilleure évaluation et connaissance des problématiques, réglementation, prévention, information du public et des patients, formation et coordination des professionnels, recommandations cliniques).

Mots-clés

Approche gradualiste pragmatique – Prévention – Formation – Coordination – Recommandation clinique.

Summary

Is harm and risk reduction effective and what are its limits in the area of psychoactive medications and polysubstance use? In a society of performance and immediacy (easy and fast euphoria or relief), polydrug use has become the norm. This polydrug use often includes psychoactive medications (especially benzodiazepines and opioids, psychostimulants less frequently) whose positive and reassuring image encourages increasingly common and early use. These medicines share consumption patterns (including intravenous injections) and effects with illicit drugs and alcohol. These can result in fatal abuse (especially for polysubstance use) and infectious diseases. Based on very heterogeneous literature with sparse and fragmented data, this report shows that harm reduction in prescription drug addictions and polysubstance use is possible, particularly with a motivational, gradualist, pragmatic, integrative and holistic approach, adapted to subjects and context (objectives, needs, personal and environmental resources...). Harm reduction thus covers a wide continuum of objectives and cares, which are inspired by strategies used for the different substances, the common aim of which is to mobilize the subject's resources, whatever the starting point. Despite this report showing the existence of numerous limitations (insufficient consensus, heterogeneity of care by different addiction centers and healthcare professionals, etc.), it highlights paths to improvements (better evaluation and knowledge of the issues, regulation, prevention, public and patient information, professional training and coordination, clinical guidelines).

Key words

Gradualist pragmatic approach – Prevention – Training – Coordination – Clinical guidelines.

À l'initiative de la Fédération Française d'Addictologie, 7-8 avril 2016, Paris.

Dans l'écosystème des différentes addictions avec et sans produit, le médicament est un produit parmi d'autres. Sa grande accessibilité en France en fait la troisième consommation après le tabac et l'alcool (1, 2). Plus un produit est accessible, et plus l'addiction associée est fréquente, en interrégulation avec les autres addictions qui vont différer au sein d'une société selon les sujets et le contexte associé, ou d'un pays à un autre selon les équilibres établis qui incluent des aspects culturels et de réglementation propres à chaque pays (3). Le développement des nouvelles technologies et notamment d'internet contribue à modifier ces équilibres par une facilitation de la diffusion internationale des pratiques et des produits, dont les médicaments (4). Paradoxalement, malgré cette place importante du médicament, il est souvent oublié ou partiellement évoqué dans les rapports, et l'épidémiologie des phénomènes d'abus (cf. annexe 1 pour les définitions) et de dépendance et de leurs conséquences est mal connue et appréhendée de manière parcellaire à travers des indica-

teurs éparpillés dans différentes enquêtes. Pour rappel, la plupart des produits illicites ont été des médicaments (héroïne, cocaïne, amphétamines, phéncyclidine – PCP, LSD-25, GHB...) et certains nouveaux produits de synthèse et nouvelles substances psychoactives sont obtenus à partir de médicaments.

Comme pour les autres addictions, ce n'est pas le médicament qui fait l'addiction, mais l'usage qui en est fait. La psychopathologie sous-jacente et le contexte de vie des individus sont donc des éléments majeurs dans la survenue des mésusages et de la dépendance. Cependant, certains médicaments sont plus à risque de mésusage, de détournement et de dommages, en raison des effets qu'ils procurent, de leurs caractéristiques pharmacodynamiques (cibles pharmacologiques) et pharmacocinétiques (rapidité et durée d'action). Il s'agit principalement des benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés (*Z-drugs* : zolpidem, zopiclone), et des stupéfiants et assimilés (opiacés et opioïdes à visée

Annexe 1. – Définitions

Certaines définitions peuvent varier dans la littérature.

- Abus : usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.
- Mésusage : utilisation intentionnelle et inappropriée, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. L'abus est donc un aspect du mésusage.
- Usage détourné : utilisation à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique). La présence de l'aspect récréatif dans cette définition peut être discutable, il pourrait plutôt s'intégrer dans le mésusage.
- Pharmacodépendance : elle correspond aux phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments psychoactifs devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre le ou les médicaments en cause et leur recherche permanente. Dans le texte, le terme dépendance a été employé car la pharmacodépendance correspond aussi au dispositif de surveillance des cas d'abus et de dépendance. Pour éviter toute confusion, le terme récent "Addictovigilance" a été employé au lieu de "Pharmacodépendance" (cf. plus bas).
- CEIP-Addictovigilance : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance.
- Polyconsommation : au moins deux substances psychoactives consommées de manière simultanée ou rapprochée, avec usage nocif ou dépendance pour l'une des substances.
- Tentative de suicide : d'après le National Institute of Mental Health, comportement auto-infligé et potentiellement préjudiciable dont l'issue n'est pas fatale, et qui est manifestement sous-tendu par une intention de mourir, qu'elle soit implicite ou explicite (Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, O'carroll PW, Joiner TE. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2: Suicide-related ideations, communications, and behaviors. *Suicide Life Threat Behav.* 2007 ; 37 : 264-77).
- Surveillance des médicaments : tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur la liste "médicaments sous surveillance renforcée" signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Le Plan de gestion de risques (PGR) est un autre outil qui peut être mis en place après la commercialisation du produit si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché. En complément de la surveillance habituelle des effets indésirables qui relèvent de la Pharmacovigilance, il existe une surveillance spécifique des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné, appelée Addictovigilance.

antalgique ou de substitution ; méthylphénidate ; oxybate de sodium). Deux BZD (clorazépate, clonazépam) et un antidépresseur (tianeptine) ont une réglementation plus restrictive. D'autres médicaments ayant des propriétés psychoactives peuvent induire des abus et/ou une dépendance : psychostimulant (modafinil), certains antipsychotiques atypiques (aripiprazole, quétiapine), antiparkinsoniens (dopaminergiques, trihexyphénidyle), antiépileptiques à visée antalgique (prégabaline, gabapentine), antimigraineux (à l'origine de céphalées par abus médicamenteux), antalgiques (paracétamol, néfopam), anesthésiques (kétamine, propofol, sufentanil, protoxyde d'azote), mais aussi vasoconstricteurs nasaux (pseudoéphédrine), bronchodilatateurs (bêta-2-mimétiques), antitussifs (dextrométhorphane) et antihistaminiques H1 (5-14). Le terme médicament psychoactif est donc moins restrictif que celui de médicaments ou substances psychotropes qui, selon la convention de l'Organisation des Nations Unies de 1971, correspond à une liste de médicaments et substances incluant les BZD, les barbituriques, certains psychostimulants et la buprénorphine. Les autres morphiniques, dont la codéine, sont classés stupéfiants (15, 16).

Beaucoup de médicaments psychoactifs addictogènes, mais les BZD et les morphiniques sont les principaux médicaments problématiques.

Entre traitements et drogues... ou une autre façon de s'adapter ?

Les médicaments psychoactifs, y compris les BZD et les morphiniques, rendent des services incontestables, notamment en soulageant certaines souffrances, comme la douleur, l'anxiété, la dépression, les insomnies, et en traitant les addictions. Mais dans certaines situations, ces médicaments peuvent faire l'objet de mésusages et de détournements à l'origine de dommages individuels et sociétaux. Quelles que soient les motivations et les modalités de consommation des médicaments, elles apparaissent comme des stratégies d'adaptation de l'individu à son environnement, à son contexte (17-19). Dans un but récréatif ou en réponse aux contraintes sociales, professionnelles ou familiales (conduites dopantes, apaisement...), les médicaments partagent des effets et les modalités de consommation de l'alcool et des produits illicites : usage quotidien à dose normale ou élevée, usage quotidien ou intermittent sur un mode *binge* (intoxication médicamenteuse volontaire non suicidaire et suicidaire), par voie orale, nasale, intraveineuse ou

inhalisée. Ils peuvent être consommés seuls ou associés à d'autres produits (autres médicaments, alcool, produits illicites), ce qui accroît leur dangerosité, ou à d'autres usages addictifs (tabac, addictions sans produit dont les compulsions alimentaires) (20-22).

Dans un objectif de maintenir une balance bénéfico-risque favorable visant à assurer la sécurité des usagers et des patients, différents dispositifs dont l'Addictovigilance évaluent régulièrement cette dangerosité pour adapter l'accessibilité et l'usage des médicaments dans une société où les équilibres des différentes addictions évoluent sans cesse en fonction de la disponibilité des produits et de la pratique de certains usages.

Les médicaments psychoactifs partagent les effets, les rôles, les modalités d'usage et la dangerosité de l'alcool et des produits illicites.

Dispositifs de surveillance et de régulation

Les dispositions réglementaires nationales et internationales (conventions internationales de 1961, 1971 et 1988) visent à encadrer la production, le commerce, la distribution et l'utilisation des stupéfiants et psychotropes, afin de limiter les abus ou le détournement vers le trafic illicite, tout en garantissant un accès adéquat à des fins médicales, et à mettre en place des actions de prévention et d'information adaptées aux différentes populations concernées (jeunes, adultes, âgées, psychiatriques, usagers de produits illicites...), aux modalités de consommation (médicaments prescrits, détournés...), aux situations à risque, selon une stratégie nationale (15, 16, 23).

Classement des médicaments, prescription et délivrance

Après transposition en droit français et réévaluation par le dispositif national de Pharmacodépendance-Addictovigilance du potentiel addictif des médicaments psychoactifs et de ses conséquences, les médicaments sont classés pour déterminer leur accessibilité, les modalités de prescription, de dispensation et de détention. Les médicaments sont listés ou non listés (vente libre sans ordonnance, médicaments conseils et grand public). Les médicaments listés sont soit sur la liste des stupéfiants,

soit sur celle des substances vénéneuses (listes 1 ou 2) ce qui détermine le type d'ordonnance (sécurisée ou simple, renouvelable ou pas), la durée de la prescription (7-28 jours ou jusqu'à 12 mois), la quantité délivrée (7-28 jours ou par fraction de 30 jours) (24-26).

Certains médicaments sont à prescription restreinte (médicaments réservés à l'usage hospitalier, médicaments à prescription hospitalière ou à prescription initiale hospitalière, médicaments nécessitant une compétence particulière ou une surveillance particulière). Une fois commercialisé, le médicament reste sous surveillance avec une évaluation permanente du rapport bénéfice-risque, permettant de prendre la mesure des effets indésirables connus (dont l'addiction et ses conséquences) ou nouvellement identifiés. En cas de risque pour la santé, une décision de police sanitaire peut être appliquée sous la forme d'une restriction ou d'une modification des indications, de délivrance, etc.

Cependant, toute modification du statut d'un médicament, de son accès, peut impacter sur les autres médicaments de la même famille ou d'une autre famille, voire sur d'autres produits plus dangereux comme l'alcool ou les produits illicites. En effet, les phénomènes de report sont classiques en Addictologie. Concernant le flunitrazépam, ses modifications de prescription et de délivrance en 2001 pour réduire son mésusage et usage détourné, puis son arrêt de commercialisation en 2013 se sont accompagnés d'un report partiel sur le clonazépam (BZD antiépileptique) voire le tétrazépam (BZD myorelaxante) (27, 28), avec un scénario similaire à l'étranger (29). Une explication possible était leur absence de limite de prescription, alors que les autres BZD sont limitées à quatre (hypnotiques) ou 12 (anxiolytiques) semaines (30).

Les restrictions de prescription du clonazépam (ordonnance sécurisée, prescription annuelle par neurologues ou pédiatres) depuis 2012 et le retrait du tétrazépam en 2013 se sont accompagnés d'une augmentation des consommations des autres BZD et apparentés, dont le diazépam, l'oxazépam et le zolpidem.

Face aux détournements de buprénorphine haut dosage (BHD) qui alimentent le marché de rue, et face à un important trafic international, il a été proposé en 2006 de classer la BHD comme stupéfiant. Mais cette mesure n'a pas été appliquée car pouvant être potentiellement contre-productive en termes de réduction des risques et des dommages (RdRD). En revanche, des mesures de

contrôle de l'assurance maladie ont été mises en place et ont permis de réduire les détournements sans affecter l'accès au traitement (31, 32).

De la même façon, afin de limiter les cas d'abus et de dépendance à la tianeptine, sa prescription est soumise depuis 2012 à une partie de la réglementation des stupéfiants (ordonnance sécurisée, 28 jours, etc.), sans report visible actuellement. Par conséquent, les modifications de prescription et de délivrance, voire le retrait d'un médicament peuvent représenter une opportunité pour redéfinir un projet thérapeutique et permettre aux patients d'avancer différemment.

Le cadre réglementaire a cependant ses limites, comme le montrent les médicaments vendus sans ordonnance, dont le classement est faussement rassurant, puisqu'ils peuvent entraîner des problèmes d'abus, de dépendance avec des conséquences graves (hépatite fulminante, confusion, convulsions, morts ; cf. plus bas le paracétamol-codéine, le dextrométhorphan, et le *purple drank*) (9, 33, 34).

L'Addictovigilance : surveiller pour sécuriser le médicament

La France est le seul pays d'Europe à avoir mis en place depuis les années 1990 le réseau national des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)-Addictovigilance, chargé de recueillir et d'évaluer les cas d'abus et de dépendance aux médicaments psychotropes et autres produits psychoactifs (sauf alcool et tabac). Constitué de 13 centres régionaux répartis sur le territoire et souvent adossés aux Centres de Pharmacovigilance, le dispositif d'Addictovigilance a pour objectif de surveiller l'utilisation des produits psychoactifs, d'évaluer leur potentiel d'abus et de dépendance et leurs risques pour la santé publique. Il permet ainsi aux autorités de santé de prendre des mesures adaptées pour préserver la santé publique, telles que l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs (conditions de prescription et de délivrance, plans de gestion des risques) ou la diffusion d'information aux professionnels de santé ou au grand public (33-38). Les informations sont collectées via des notifications spontanées (NotS) et des enquêtes régulières en populations ciblées et indiquées en annexe 2 avec le libellé précis des acronymes : ASOS (ordonnances d'antalgiques stupéfiants), OSIAP (ordonnances suspectes), OPPI-DUM (psychotropes détournés de leur utilisation en CSAPA, CAARUD et prison), OPEMA (dépendance

Annexe 2. – Enquêtes et dispositifs ressources

- NotS (Notifications spontanées) : la déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi que tout autre médicament ou produit (sauf alcool et tabac) au CEIP-Addictovigilance sur le territoire duquel ces cas ont été constatés est obligatoire pour les médecins, pharmaciens, dentistes et sages-femmes (articles R. 5132-113 et 114). L'évaluation de ces données représente un système d'alerte.
- ASOS (Antalgiques stupéfiants – ordonnances sécurisées) : enquête transversale auprès de pharmacies tirées au sort pour décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution dans le temps de ces données depuis 2001.
- OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) : étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est : dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD.
- OPEMA (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) : enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées.
- DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) : enquête réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français, et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre.
- OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) : enquête qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente.
- Polyprescription (*doctor shopping*) : les sources d'approvisionnement en médicaments sont nombreuses et variées. Une partie est obtenue par polyprescription, par nomadisme pharmaceutique, ou falsification d'ordonnance et alimente le marché de rue, ce qui représente la première source d'approvisionnement pour certaines personnes.
- Soumission chimique : dispositif d'observation prospectif et permanent pour recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique avec identification et dosage des substances en cause. Cette étude permet d'identifier les substances impliquées, de mieux définir les contextes des agressions, ainsi que le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise du produit.

Autres dispositifs et enquêtes apportant des informations complémentaires

- Données de l'Assurance maladie (Cnamts : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés).
- EGB (Échantillon généraliste de bénéficiaires) : échantillon permanent représentatif de la population. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues. L'EGB résulte d'un sondage au 1/97^e sur le numéro de sécurité sociale (NIR) des bénéficiaires de l'Assurance maladie française, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. Il regroupe actuellement près de 500 000 bénéficiaires du régime des travailleurs salariés autres que les fonctionnaires et les étudiants (régime général) et doit, à terme, couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans.
- Enquête Baromètre santé : enquête de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). Elle décrit la consommation de substances psychoactives au sein de la population âgée de 15 à 75 ans, et permet d'évaluer les liens avec d'autres facteurs et de mener des analyses régionales de ces consommations.
- Enquête HBSC (*Health behaviour in school-aged children*).
- Enquête ESPAD (*European school project on alcohol and other drugs*).
- Enquête ESCAPAD (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'Appel de préparation à la défense).
- Enquête PRELUD (Première ligne usagers de drogues).
- Enquête RECAP (Recueil commun sur les addictions et les prises en charge).
- Enquête ENa-CAARUD (Enquête nationale dans les CAARUD).
- SINTES / TREND (Système d'identification national des toxiques et substances / Tendances récentes et nouvelles drogues).
- EFEMERIS (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques).

Annexe 2. – Enquêtes et dispositifs ressources (suite)

Autres dispositifs et enquêtes apportant des informations complémentaires (suite)

- CepiDC (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès).
- OCRTIS (Office central pour la répression du trafic illicite des stupéfiants).
- CESIR-A (Combinaison d'études sur la santé et l'insécurité routière) : appariement de bases de données nationales.

Dispositifs ressources

- EMCDDA (European monitoring centre for drugs and drug addiction).
- OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies).
- OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants).

en médecine ambulatoire), DRAMES (décès par abus de médicaments et de substances illicites), nomadisme médical (polyprescription “*doctor shopping*”), soumission chimique et SINTES / TREND (dispositif de l'OFDT en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM ; identification des substances / tendances et nouvelles drogues) (39).

Autres enquêtes en population générale et en populations ciblées

Il s'agit notamment des données de l'Assurance maladie (Cnamts), de l'ANSM, des enquêtes dans la population générale (Baromètre santé), chez les jeunes (HBSC, ESPAD, ESCAPAD), les sujets pris en charge dans les structures de soins ou de réduction de risques (PRELUD, RECAP, ENa-CAARUD), la femme enceinte (EFEMERIS), les sujets décédés (CepiDC : tous décès ; OCRTIS : décès suspects), les accidentés de la route (CESIR-A), et dans certaines cohortes, etc.

Un dispositif de surveillance performant unique en Europe... mais peut mieux faire : des données parcellaires éparpillées et hétérogènes.

Un besoin de communication et de coordination entre les acteurs.

Situation française

En population générale

La consommation de médicaments psychoactifs est l'une des plus importantes d'Europe, la France étant en 2^e et 6^e positions pour les hypnotiques et anxiolytiques

(production et vente déclarées en 2010) (2, 40). En revanche, l'utilisation des psychostimulants (méthylphénidate, modafinil) est très inférieure à celle des pays voisins. La surconsommation française est à la fois culturelle et favorisée par différents déterminants, dont le dispositif de santé. Elle est évaluée par différentes enquêtes déclaratives régulières. Il y aurait parmi les 18-75 ans 2,4 millions d'usagers quotidiens, 3,8 millions d'usagers réguliers, 11 millions d'usagers dans l'année et 16 millions d'expérimentateurs (2, 41). Les BZD anxiolytiques sont les plus consommées, suivies des BZD hypnotiques et des antidépresseurs. Les femmes sont deux fois plus nombreuses, un quart des usagères ont même recours à deux BZD simultanément, et un tiers des femmes sont âgées de 65 à 74 ans (2, 23, 24). Cette surreprésentation féminine et l'augmentation de prévalence avec l'âge sont retrouvées aux États-Unis (42). Alors que les durées de prescription des BZD hypnotiques et anxiolytiques sont respectivement de 4 et 12 semaines afin de limiter leur mésusage, la durée de traitement observée est de 4 à 5 mois par an, parfois de plusieurs années (2, 23, 24), sans résoudre les troubles du sommeil et anxieux de la majorité des patients (43). Ces traitements souffrent d'un manque d'informations et de conseils des médecins et encore plus des pharmaciens (43). En 2012, les BZD représentaient 4 % de la consommation totale des médicaments, 88 % des prescriptions proviennent de médecins libéraux, dont 90 % de généralistes. Ils indiquent répondre à la souffrance par la prescription de psychoactifs. Les états morbides mal définis et les maladies somatiques sont à l'origine d'environ la moitié des prescriptions (44). Dans les troubles du sommeil, 92 % des médecins indiquent une attente de prescription, alors que seuls 27 % des patients la jugent nécessaire, mais l'automédication dans cette situation est fréquente. En France, 90 %

des consultations se terminent par une prescription de médicaments contre deux fois moins aux Pays-Bas (45).

Une consommation élevée dans la population, des responsabilités partagées, une frontière floue entre usage et mésusage, et un problème mal évalué.

Les premières expériences commencent tôt

Elles débutent vers 14 ans, et chez les jeunes de 17 ans, la moitié des consommations, sans ordonnance, sont à l'initiative des parents (27 %) ou du jeune (11 %). Comme chez les adultes, les filles sont majoritaires (1,5-2 fois plus), 7 % des 16 ans ont d'ailleurs expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool pour planer ou se défoncer (46). Comme pour d'autres produits psychoactifs, une consommation précoce de morphinique augmenterait fortement le risque de développer une addiction (47).

Une banalisation précoce des médicaments psychoactifs addictogènes.

Un risque addictif majoré sur un cerveau en voie de maturation.

Particularité des antalgiques morphiniques

Comme les troubles anxieux et du sommeil, les douleurs chroniques (> 3 mois) sont fréquentes (10-55 % des sujets ; formes sévères 11 % des adultes, 8 % des enfants), elles prédominent chez les femmes et les sujets de plus de 65 ans. Les céphalées par abus médicamenteux touchent 1,5 % de la population et concernent 10-50 % des consultants des centres de la douleur. Ces situations cliniques s'accompagnent d'une augmentation des prescriptions des morphiniques de paliers 2 et 3, y compris dans des situations qui ne le nécessitent pas, voire hors indication AMM (autorisation de mise sur le marché). Le paracétamol, la codéine et le tramadol font partie des médicaments les plus vendus en ville. Depuis 2007, les consommations de tramadol, tramadol-paracétamol, codéine-paracétamol et de dihydrocodéine ont progressé respectivement de 36, 76, 96 et 124 % (48).

Les notifications d'abus de tramadol ont augmenté depuis le retrait du dextropropoxyphène. Son utilisation comme automédication (troubles psychiques, pallier le manque d'opioïdes forts, ou autres) est en augmentation chez les polyconsommateurs (49). La codéine jouit d'un statut particulier en France, elle est très accessible car vendue sans ordonnance avec une dose d'exonération qui est l'une des plus élevées d'Europe

(50). En l'absence de médicaments de substitution, son mésusage a été massif, 50 000 personnes auraient utilisé la codéine en auto-substitution en 1994. Il concernerait aujourd'hui 5 000 à 10 000 personnes, voire plus (20 000). Si les BZD restent majoritaires sur les ordonnances suspectes, le tramadol, la codéine-paracétamol et la morphine progressent (51). Dans l'enquête ASOS-2014, la morphine (38 %) et le fentanyl (34 %) sont les antalgiques les plus utilisés, notamment pour des douleurs chroniques rhumatologiques (52). Deux tiers des notifications spontanées pour abus et dépendance au fentanyl transmuqueux (forme d'action rapide) concernent des patients ne souffrant pas de douleurs cancéreuses (53). D'autre part, sur 50 000 prescriptions de fentanyl transmuqueux, la moitié est problématique (dose initiale, absence de forme à libération prolongée), pouvant faire craindre le développement d'une addiction, sachant que ce médicament est 80 à 100 fois plus puissant que la morphine. Les centres de la douleur sont de plus en plus confrontés aux addictions aux antalgiques morphiniques et en difficulté pour les gérer. La situation française n'est pas aussi alarmante que celle des États-Unis (plus de 16 000 morts en 2010, plus de 14 000 en 2014) (54, 55), mais les signaux sont suffisamment nombreux pour que l'ANSM renforce la surveillance de ces médicaments (suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance).

Malgré cette forte consommation, les addictions médicamenteuses sont mal connues. L'abus concernerait 5 % et la dépendance 1-2 % (données américaines) des sujets pour chaque famille de médicaments (hypnotiques, antalgiques, psychostimulants).

La dépendance pourrait être supérieure dans certains sous-groupes, de 9 % (sujets âgés, adolescents, femmes) à 50 % des sujets (pathologies psychiatriques) (2).

L'addiction aux antalgiques : une problématique de plus en plus fréquente.

Des similitudes avec les BZD (accessibilité et prescriptions croissantes hors indication et sans précaution), mais une dangerosité supérieure.

Des groupes de réflexion nationaux et internationaux se sont constitués.

Populations ciblées, usagers de produits illicites

Sur 100 médicaments psychoactifs, les BZD, le méthylphénidate, la kétamine, la morphine, la codéine et la buprénorphine ont les plus forts signaux d'abus (5). Dans

les enquêtes chez le généraliste, les abus concernent surtout les BZD, l'oxazépam étant le plus consommé et le zolpidem le plus détourné (56). En effet, si parmi les sujets inclus, 79 % consomment un médicament de substitution aux opiacés (MSO) et 82 % du tabac, 26 % consomment des BZD et apparentés, 21 % ont une dépendance alcoolique et 52 % ont une comorbidité psychiatrique.

En 2012, les patients sous MSO ont bénéficié fréquemment d'une prescription d'anxiolytiques (45 %), d'hypnotiques (31 %), d'antidépresseurs (23 %) et d'antipsychotiques (16 %) (57, 58). Le méthylphénidate a augmenté de 70 % entre 2008 et 2013. Les antalgiques consommés comprennent surtout la morphine, mais aussi la codéine, le tramadol, l'oxycodone, voire le fentanyl (10, 21, 59).

Chez les utilisateurs de produits illicites (UPI) et sauf cas particuliers (clonazépam et flunitrazépam), les BZD sont principalement obtenues par prescription (71-95 %). Le marché de rue, alimenté par les médicaments prescrits, est d'autant plus important que l'accès au médicament est contrôlé et que le médicament est davantage mésusé. L'obtention des médicaments psychoactifs par ordonnance falsifiée semble marginale. Parmi les psychoactifs détournés, 80 % sont des BZD ou apparentés. Il n'y a pratiquement pas de trafic réellement organisé de psychoactifs non opiacés.

L'approvisionnement par internet ne serait quasiment pas utilisé par les usagers des CSAPA, alors que ceux des CAARUD l'utiliseraient dans 3-28 %. Près d'un français sur dix a déjà acheté ses médicaments en ligne, mais ils ont une faible confiance dans les produits vendus en ligne. La contrefaçon de médicaments est un fléau mondial qui concernerait 10 % de la production (60). D'après l'EMCDDA, en 2013 et 2014, plus de 600 sites web vendraient des nouvelles substances psychoactives dans l'Union européenne.

Les médicaments : des produits très consommés chez les usagers de produits illicites. Une image positive de produits sûrs, licites et peu sanctionnés.

Des informations insuffisantes pour mieux comprendre et évaluer.

Les usagers des CAARUD

Comparativement à l'ensemble des usagers, les CAARUD reçoivent surtout des sujets dont les pratiques

sont plus problématiques et la situation sociale plus précaire. Un tiers d'entre eux ont pris des BZD au cours du mois, souvent dans le cadre d'un traitement, et ce, d'autant plus qu'il existe un polyusage, un usage intraveineux, des troubles psychiatriques et une précarité sociale (22, 61). Les pathologies psychiatriques, les douleurs et les troubles du sommeil sont fréquents chez les polyconsommateurs, 40 % des patients de CSAPA ont été hospitalisés pour des troubles psychiatriques. Les médicaments sont obtenus de manière illégale dans 40 % et injectés dans plus de 50 %, contre 6 % en médecine de ville (62) et 10 % en CSAPA (21). Malgré une baisse, la BHD reste le médicament le plus injecté (41 %). La morphine (17-19 %), le méthylphénidate et le zolpidem progressent. Concernant les BZD, l'oxazépam et le diazépam sont les plus consommés, alors que le prazépam a les indicateurs de détournement les plus bas. La codéine est présente dans 7 % et l'alcool dans 66 %. Morphine et méthylphénidate sont consommés surtout par voie veineuse, codéine et BZD surtout par voie orale (22, 63). Les polyconsommations concernent fréquemment les associations alcool, tabac, cannabis, mais aussi BZD et alcool, BZD et opiacés licites et illicites, BZD et autres produits illicites (4).

En 2014 (OPPIDUM), 65 % des produits consommés sont des médicaments.

Près de 52 % des produits injectés sont des médicaments, dont 41 % de BHD.

Le mésusage est maximal chez les jeunes, et l'usage de BZD augmente avec le polyusage, l'usage intraveineux, les troubles psychiatriques et la précarité.

- Particularités du méthylphénidate, de la kétamine et du trihexyphénydyle

Le méthylphénidate et la kétamine font l'objet de mésusages et de détournements croissants chez les UPI. Le méthylphénidate a fortement augmenté surtout dans le sud de la France (10, 59). Utilisée surtout dans le milieu techno, la kétamine a différentes origines (Royaume-Uni, Inde, Espagne, médicaments d'origine vétérinaire, hospitalière ou de synthèse), son offre semble peu structurée. Cependant, la prescription de kétamine médicale se développe chez les patients douloureux chroniques et dans le traitement des dépressions. Cette évolution peut faire craindre une amplification des détournements, ce qui montre l'importance d'avoir une vision globale sur l'ensemble des usagers et les produits utilisés (64). Pour anticiper ces dérives et limiter les risques et dommages associés, il convient de mieux connaître ces mésusages

et détournements émergents, et leurs motivations. L'usage du trihexyphénydyle (Artane®) est surtout rapporté sur Marseille, Paris et à la Réunion.

- Particularités du *purple drank*

Les signalements pour ce sirop à base de codéine et de prométhazine sont en nette augmentation depuis 2013 (34). Il peut entraîner des troubles du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) et des crises convulsives. Cette mode rappelle celle d'un autre antitussif, le dextrométhorphan («la kétamine du pauvre»), venue aussi des États-Unis, et dont le nombre d'abus est en augmentation, avec un risque mortel par troubles de la conscience, dépression respiratoire ou syndrome sérotoninergique (33). Contrairement aux États-Unis, les médicaments disponibles avec ou sans ordonnance sont tous délivrés par le pharmacien qui, en tant que professionnel de santé, est censé apporter des conseils sur l'utilisation et les dangers des médicaments délivrés.

- Usage criminel

Lors d'un usage comme la soumission chimique (viols, violences, vols...), les BZD et apparentés (zolpidem) sont encore les médicaments les plus fréquemment impliqués, l'alcool représentant le facteur de vulnérabilité dans 97 % des cas (65).

Médicaments de substitution aux opiacés

Ils concernent 170 000 patients en 2013, dont 150 000 traités en ville et 20 000 en CSAPA, 120 000 recevant de la buprénorphine à haut dosage (BHD, 73 % pour le princeps, 24 % pour les génériques et 3 % pour la buprénorphine-naloxone) et 50 000 de la méthadone (MTD, sirop et gélule à part égale) (57, 58). Malgré un démarrage tardif en 1995, la France est l'un des pays européens avec le plus grand nombre de patients sous MSO (57, 58, 66). Grâce à sa moindre dangerosité qui a permis une prescription large par tout médecin, l'utilisation de la BHD a fortement contribué à ce résultat, mais cette substitution à la française a deux écueils : 1) un mésusage intraveineux et nasal important (jusqu'à 39 et 27 % respectivement) et par inhalation (jusqu'à 7 %) (21) ; 2) un détournement qui représenterait 20-25 % des prescriptions d'après l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Comparativement, la MTD sirop ou gélule est très peu mésusée par les mêmes voies et moins détournée, avec des obtentions illégales plus faibles (21).

- Un accès aux MSO qui reste hétérogène

Si aucun département n'est totalement dépourvu en centre prescripteur de MSO, il existe une hétérogénéité territoriale pour l'accès aux traitements (67, 68) avec un maillage des CSAPA qui est plus empirique que structuré, et des délais de prise en charge parfois longs. Il s'y ajoute des pratiques thérapeutiques très disparates et propres à chaque structure, y compris dans l'adaptation des traitements médicamenteux, et des liens insuffisants notamment avec les médecins généralistes plus jeunes qui ne connaissent pas ou mal le maniement des MSO (69). Associé au fait que certaines officines refusent de délivrer la MTD, le relais en ville et la prise en charge de nouveaux patients dans les CSAPA s'en trouvent pénalisés. Tout ceci, avec un traitement parfois mal conduit (notamment sous-dosage des MSO), une prise en compte insuffisante des comorbidités, notamment psychiatriques, des autres addictions (notamment alcool et/ou BZD), des troubles du sommeil et des conditions de vie, peut contribuer au mésusage d'antalgiques morphiniques (codéine, morphine). Si deux tiers à trois quarts des personnes dépendantes des opiacés ont accès aux MSO en France, ces chiffres sont beaucoup plus faibles en zone rurale (70-72). La substitution de rue peut être une voie d'accès à une substitution médicalisée pour les personnes les plus marginalisées, mais elle représente aussi une porte d'entrée dans l'addiction aux opiacés (dépendance primaire aux MSO) et ses complications, notamment infectieuses, avec un recours élevé aux services d'urgence et une surmortalité (73). En Suède, l'utilisation non supervisée de BHD et de MTD est à l'origine de 80 % des morts par MSO (74). La supervision du traitement permet de réduire la mortalité associée à la MTD (75).

Des pratiques hétérogènes dans l'évaluation et les soins.

Un défaut de formation des professionnels et d'articulation avec la médecine libérale et les autres dispositifs.

- Le sulfate de morphine (76)

Prescrit hors AMM et en référence à la Circulaire Girard de 1995 qui ne donne pas de cadre très précis, il existe une très grande disparité dans les pratiques professionnelles. L'hypothèse d'une utilisation de morphine comme MSO avait été soulevée, mais le rapport de 2001 n'a pas retenu cette indication en tenant compte des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (demi-vie et durée d'action courtes y compris avec la forme à libération prolongée une fois déconditionnée, biodisponibilité quatre fois plus grande

par voie veineuse la rendant létale avec une seule gélule à 100 ou 200 mg) (77). Les enquêtes DRAMES vont dans ce sens, le sulfate de morphine tuerait proportionnellement plus que la MTD, la buprénorphine et l'héroïne (78). Depuis 2011, l'usage détourné de sulfate de morphine est en pleine expansion, il concerne essentiellement le Skenan®LP (8). Il est lié à trois facteurs : 1) une pénurie d'héroïne en Europe, avec une pureté faible qui s'améliore depuis l'année 2014 ; 2) la recherche d'une autre substitution que par BHD ou MTD ; 3) un accès difficile à la MTD dans certaines régions rurales. Cet accroissement de la demande n'est pas homogène, il s'étend géographiquement avec une bande de surconsommation traversant la France, entre la région Bretagne et la région Rhône-Alpes, centrée sur les régions Auvergne et Limousin. La prescription déterminant l'accessibilité, les demandes s'accompagnent de fortes pressions auprès de certains médecins généralistes (76, 79).

Avec l'augmentation des addictions aux antalgiques, la morphine à libération prolongée peut représenter une stratégie thérapeutique, au moins transitoirement et dans le cadre d'un protocole thérapeutique, notamment lorsque le patient en bénéficiait à visée antalgique. En l'absence de recommandations, il existe une grande hétérogénéité des pratiques. Concernant la douleur, les addictologues connaissent mal ce domaine et sa prise en charge. À l'inverse, les algologues connaissent peu ou pas le maniement des MSO et plus globalement la stratégie substitutive. La conférence de consensus de 2004 (80) ne couvre pas ces évolutions qui aujourd'hui nécessitent une réflexion transdisciplinaire.

Un cadre réglementaire imprécis et des recommandations anciennes qui ne répondent pas aux évolutions de l'addiction aux morphiniques.

Prison et psychotropes

Peu de données sont disponibles, elles proviennent des visites médicales obligatoires à l'entrée, la question des psychotropes est abordée via les MSO et les troubles psychiatriques : 15 % sont en cours de traitement par psychotropes et 5 % en font un usage toxicomaniaque régulier. La prison combine une situation particulière (emprisonnement, promiscuité, hygiène de vie précaire) et une population particulière (surreprésentation de sujets avec des troubles psychiatriques et consommateurs de produits). Dans ce contexte, 70 % des médicaments

distribués sont des "psychotropes", environ 40 % des détenus prennent des anxiolytiques et autant d'hypnotiques (81). Environ 8-9 % des détenus bénéficient d'un MSO en 2010 avec cependant une hétérogénéité (type de médicament, dose) selon les établissements, y compris pour la continuité des soins après la sortie (58, 82, 83). L'organisation est adaptée au circuit du médicament en place, avec un accès au traitement très différent selon les établissements (prescription facile ou opposition à tous médicaments). Un guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral a été publié en 2013 afin d'améliorer les prises en charge (84).

L'insomnie est un problème fréquent en prison, le médicament représente à la fois un soin et un moyen d'adaptation à la prison et de régulation des comportements. De nombreux détenus passent des substances illicites aux médicaments, et d'autres développent une primo-dépendance à la BHD. Le détournement des médicaments dont les MSO est fréquent ; ils font l'objet de monnaie d'échange et de racket. La majorité du trafic provient de l'extérieur (parloirs, jets dans la cour), les médicaments apparaissant moins risqués que les produits illicites. Utilisés par voie veineuse ou nasale, ils sont à l'origine de surdosages importants.

La prison peut à la fois renforcer un sujet dans l'illégalité au travers de réseaux relationnels, ou au contraire lui redonner un cadre de vie et de soins, lui permettant d'arrêter ses consommations et de s'inscrire dans une autre dynamique. Dans l'idéal, les détenus devraient pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale et intégrative (règles d'hygiène de vie, accompagnement psychothérapeutique, respect des indications de prescription, des durées sous forme d'éducation thérapeutique, et réévaluation au cours d'un suivi régulier). Il apparaît donc nécessaire de concilier les logiques médicales, sécuritaires et judiciaires.

Les prisons : un monde à part, des données insuffisantes. Une opportunité thérapeutique et de réinsertion psychosociale, mais un manque de coordination avec les dispositifs externes.

Risques et dommages des consommations de médicaments psychoactifs

Si la prise de médicaments relève le plus souvent de pratiques thérapeutiques à "moindre risque", l'import-

tance des usages problématiques (abus, dépendance, usage détourné) est difficile à évaluer dans la population générale (cf. plus haut), et leurs conséquences vont dépendre de leur sévérité respective. On distingue trois groupes de sujets :

- Les sujets avec une dépendance à dose thérapeutique : ils sont les plus nombreux. La moitié des utilisateurs chroniques de BZD seraient dépendants, beaucoup sont des femmes âgées avec des antécédents psychiatriques et consommatrices d'une BZD hypnotique de longue date (6, 7, 85). Les difficultés d'arrêt sont notamment liées à la tolérance qui s'installe rapidement avec les hypnotiques et aux phénomènes "rebond" à chaque tentative de réduction (43, 85). Pour la codéine, 18 % des usagers chroniques seraient dépendants (9).

- Les sujets avec une dépendance à dose élevée : ils représentent une minorité, l'addiction médicamenteuse ayant été favorisée par une prescription prolongée hors indication sur un terrain psychiatrique. L'escalade des doses s'accompagne de dérives comportementales (nomadisme médical et officinal ; transgression : vol, falsification d'ordonnance ; marché de rue). Le médicament concerné peut être associé à d'autres médicaments, à de l'alcool, à du tabac, à des compulsions alimentaires et à d'autres addictions sans produit.

- Les usagers de produits illicites : comme indiqué plus haut, les BZD font classiquement partie des polyconsommations, utilisées par voie orale, nasale ou intraveineuse. Au moins la moitié des UPI en consomment.

Dommages liés à la dose, à la voie d'administration et aux associations de produits

L'ensemble des médicaments causerait au moins 18 000 morts par an en France, dont un tiers par des prescriptions non justifiées. Plus d'un million de journées d'hospitalisation seraient liées aux effets indésirables médicamenteux, dont ceux des psychotropes pour une bonne partie, entre autres par défaut d'observance (86).

Les décès par surdose sont évalués par trois enquêtes complémentaires : CépiDC (tout décès), OCRTIS (morts suspectes) et DRAMES (morts suspectes) (87). Dans DRAMES-2012, sur 310 décès liés à des produits, 60 % impliquent directement les MSO, surtout la méthadone (140 cas contre 47 pour la buprénorphine), donc beaucoup plus que l'héroïne (39 cas

ou les mélanges de produits (77 cas) (78). Comme le suggère une étude suédoise, il s'agit vraisemblablement de MSO achetés dans la rue et consommés sans supervision médicale (74). Comparativement, les cas liés aux antalgiques sont moindres : morphine (19), codéine (6), pholcodine (5), fentanyl (3), oxycodone (2), tramadol (1). Cependant, rapportés au nombre d'usagers estimés, la morphine tuerait proportionnellement trois fois plus que la méthadone. Concernant l'oxycodone, la codéine et le tramadol, la situation française apparaît très différente de celle des États-Unis (54), du Royaume-Uni et de l'Australie (88, 89). La France pâtit d'une absence de pratique systématique d'autopsie médico-légale et d'analyse toxicologique en cas de mort inexpliquée, ce qui rend difficile l'extrapolation aux causes de l'ensemble des décès suspects.

Le mésusage intraveineux des médicaments expose aux risques des produits illicites consommés par cette voie, notamment coma, arrêt cardiorespiratoire, complications infectieuses, vasculaires, etc. Malgré son effet plafond, la BHD perd sa marge de sécurité lorsqu'elle est utilisée par voie veineuse ou nasale (biodisponibilité supérieure et Tmax plus court par rapport à la voie sublinguale) (90), ou si elle est associée à d'autres dépresseurs du système nerveux central (alcool, BZD) (91, 92). De manière plus générale, l'association BZD-morphiniques serait impliquée dans au moins 30 % des décès liés aux morphiniques (93, 94). L'alcool serait aussi impliqué dans plus de 20 % des décès liés aux morphiniques ou aux BZD (95).

Concernant la BHD générique, son usage intraveineux a été à l'origine de lésions cutanées et de nécrose tissulaire au site d'injection en raison de la taille élevée des particules de silice et de talc contenues dans son excipient (96).

Dans l'association codéine-paracétamol, ce dernier peut induire une hépatite cytotoxique fulminante au-delà de 8 g/j. Le paracétamol représente aujourd'hui la première cause de greffe hépatique en France (97). Comparativement aux pays anglo-saxons, même si la mesure est contournable par un nomadisme officinal, le conditionnement limité à 8 g de paracétamol par boîte et la délivrance d'une seule boîte en l'absence d'ordonnance ont permis de réduire cette conséquence (98). Cependant, des études récentes montrent qu'une consommation chronique de paracétamol est hépatotoxique à des doses inférieures à 8 g/j (99).

Suicides, tentatives de suicide ou binge drugging ?

Le suicide est la 9^e cause de décès en France. Avec près de 10 000 décès par an et plus de 200 000 tentatives, la France est l'un des pays européens avec la plus forte mortalité par suicide (100). Le facteur prédictif le plus important de décès par suicide reste la tentative de suicide (TS), dont 82 % par intoxications médicamenteuses volontaire (IMV), avec 60 % d'anxiolytiques et hypnotiques, dont 91 % de BZD (101). Hormis l'existence d'une tolérance et d'une dépendance croisée entre BZD et alcool, ce dernier favorise le passage à l'acte (102). Aux États-Unis, l'augmentation des prescriptions de BZD est associée à une surmortalité par overdose multipliée par cinq (103). Chez le douloureux chronique, c'est l'opiacé qui est utilisé (104). Le coût annuel est estimé à 6 milliards d'euros en France, dont 300 000 euros par suicide, et 15 000 euros par TS. Mésusage et dépendance sont associés à un risque majoré de conduites suicidaires, mais peu d'études ont été réalisées. Beaucoup de TS sont en fait des IMV sans intention suicidaire, pour réduire une souffrance ou dormir. Leurs similitudes comportementales avec l'alcool pourraient en faire un équivalent du *binge drinking* (*binge drugging*, "cuite" médicamenteuse) (105) dont le caractère répétitif en ferait une conduite addictive, dans le continuum du *deliberate self-harm syndrome* (automutilation et autres auto-agressions répétées de faibles intentionnalité et létalité) (106). Les patients pris en charge aux urgences ne seraient par conséquent que la partie émergée de l'iceberg, 58 % des personnes ayant fait une TS au cours des 12 derniers mois n'ont pas été hospitalisées (107). Des résultats préliminaires obtenus dans notre équipe montrent qu'une prise prolongée de BZD (≥ 1 an) chez des patients à risque, avec une personnalité émotionnellement labile ou anxieuse, représenterait un facteur de risque d'IMV (108), que l'existence de pensées de surconsommation multiplierait au moins par 20 le risque d'IMV (109, 110) et qu'une délivrance médicamenteuse hebdomadaire versus mensuelle retarderait la récurrence de 3 à 13 semaines et réduirait le nombre d'IMV et de passages aux urgences d'un facteur 6 à 3 mois (111).

Autres conséquences

La consommation de médicaments peut entraîner des syndromes confusionnels (30 % des admissions de personnes âgées), des convulsions par surdosage opiacé

ou surtout par sevrage de BZD (2 %), éventuellement associé à un sevrage d'alcool, à une privation de sommeil, à la prise d'un médicament ou produit illicite abaissant le seuil épiléptogène (antidépresseur, psychostimulant). On rappelle qu'un sevrage de BZD ou d'alcool est potentiellement mortel, et qu'un sevrage de baclofène à haute dose ou d'oxybate de sodium (GHB) peut entraîner des crises d'épilepsie, voire un tableau de *delirium tremens* (112).

Dommmages chroniques

Accident du travail, absentéisme

L'alcool, les psychotropes et les stupéfiants sont à l'origine de 20 à 30 % des accidents et de l'absentéisme au travail, dont 10-20 % pour l'alcool (113). Aux États-Unis et en Australie, l'absentéisme lié aux substances psychoactives a été évalué à plusieurs milliards de dollars. Dans les addictions, selon les conditions, le travail peut être protecteur (remise en activité, réinsertion, etc.) ou délétère (facteur de stress). Le médecin du travail a donc un rôle majeur en termes de prévention et de prise en charge, notamment en évaluant l'existence d'un mésusage et de sa dangerosité vis-à-vis du salarié ou de ses collègues (114, 115).

Accidents de la route

3,3 % des accidents en France seraient liés aux médicaments, soit 120 morts et 2 500 blessés par an (116). Ils concerneraient les sujets âgés et jeunes, surtout en début de traitement, avec des médicaments à longue durée d'action (accident du matin par effet résiduel), mais aussi à courte durée d'action comme le zolpidem (risque majoré à 29 %), en cas d'association de BZD et d'opiacés (risque $\times 1,5-2$) et de persistance de trouble du sommeil. Même les antidépresseurs augmenteraient le risque d'accident de 34 % (117). Leur survenue est aussi majorée chez les patients sous MSO, en début de traitement, et surtout en cas d'association à d'autres produits (médicaments, alcool, produits illicites) (118).

Depuis 2006, les boîtes de médicaments comportent un pictogramme définissant trois niveaux de dangerosité pour la conduite, avec un message de mise en garde et d'information. Le risque d'accident est augmenté avec les médicaments de niveau 2 et 3, soit un quart des médicaments référencés dans le dictionnaire Vidal (2, 119).

Chutes

Le risque existe en début de traitement par BZD et lors des changements posologiques. Il est majoré d'un facteur 4 (de 0,7 à 3 %) lors des traitements prolongés (> 2 semaines). Le coût des hospitalisations liées aux chutes associées aux BZD serait de 1,5-2,2 milliards par an en Europe (120). Elles concernent des personnes âgées dans plus de 90 % des cas, notamment pour des fractures de hanche.

Troubles anxieux, troubles dépressifs et troubles du sommeil

Les BZD et les morphiniques sont des traitements symptomatiques, respectivement des manifestations anxieuses et de l'insomnie, et des douleurs. Leur mésusage favorise l'entretien ou la survenue des troubles anxieux, dépressifs et du sommeil qui sont de nature à entretenir ou à aggraver les problèmes addictifs (121). Notamment, l'escalade des doses de BZD ou l'association de plusieurs BZD aggravent l'insomnie. D'autre part, BZD et morphiniques favorisent la survenue ou aggravent les troubles respiratoires nocturnes qui sont eux-mêmes anxiogènes et dépressogènes.

Troubles cognitifs, démences

Il existerait un sursisque (62 %) de démence chez les sujets consommant des BZD à longue durée d'action, mais sans causalité démontrée (122), et ces résultats sont controversés (123). Cependant, devant cette incertitude, la vigilance sur la prescription de BZD chez les sujets âgés doit être renforcée et les études complétées.

Femme enceinte

L'exposition prolongée aux BZD ou aux morphiniques pendant la grossesse représente un risque de syndrome de sevrage néonatal. Dans certains cas, ces médicaments sont indispensables car ils permettent de réduire certains risques au cours de la grossesse. Mais au-delà de cette situation, les conséquences neurodéveloppementales à long terme ne sont pas connues (risque addictif, vulnérabilité psychique, cognitive de l'enfant exposé) alors qu'elles pourraient bénéficier de prises en charge adaptées. Des études récentes montrent qu'un traitement par MTD s'accompagne de modifications épigénétiques (124) et qu'une hyperméthylation du promoteur du gène OPRM1 est associée à une évolution plus défavorable du syndrome de sevrage néonatal (125).

Des dommages nombreux et graves, mais des consommations qui restent élevées, et même augmentent pour les morphiniques.

Une insuffisance d'information du grand public, d'information et de formation des professionnels. Un coût sociétal vraisemblablement très élevé mais un impact sanitaire et socio-économique mal estimé.

Recommandations

L'état des lieux effectué dans les pages précédentes montre que la RdRD en matière de médicaments psychoactifs et de polyconsommations apporte une certaine efficacité, mais qu'elle comporte des limites pour lesquelles des recommandations peuvent être formulées. Tous les principes de la RdRD s'appliquent à ce chapitre, selon les trois volets de la prévention (primaire : réduire les risques de survenue ; secondaire : repérage, dépistage ; tertiaire : réduire les conséquences, prévenir la rechute), mais de manière adaptée en fonction des sujets et du contexte en termes de pertinence (par rapport aux objectifs, aux besoins), de cohérence (en adéquation avec les besoins identifiés et les ressources mises en œuvre), d'impact (effets positifs ou négatifs de l'action), d'efficacité (résultats conformes aux objectifs) et d'efficience (résultats obtenus face à l'ensemble des moyens mobilisés) (126, 127). Or, plusieurs de ces points font cruellement défaut.

Comme indiqué en introduction, toute action nécessite une réflexion intégrative qui prend en compte l'ensemble des équilibres afin d'éviter de déplacer une conduite sur une autre conduite qui serait plus problématique.

Mieux connaître les usagers et leurs consommations de médicaments

Les mésusages, dépendance et détournements sont explorés par des indicateurs différents selon les objectifs des études, avec une grande hétérogénéité des données selon les produits, les usagers, les comportements mesurés, les indicateurs choisis pour la mesure, la source d'information, les groupes de sujets étudiés, etc. Des études épidémiologiques d'envergure font donc défaut. Pour améliorer les stratégies de RdRD de manière adaptée, il convient de caractériser précisément pour chaque groupe (population générale, homme, femme, groupes à risque : sujets âgés et jeunes, femmes enceintes, pathologies psychiatriques, troubles du som-

meil, douleur chronique, addictions, UPI et populations carcérales) les sujets concernés, les médicaments, les mésusages et dépendance pour chaque médicament, les motivations initiales des consommations et leur évolution (notamment anxiété, sommeil, douleur, usage récréatif), les éléments aggravants ou protecteurs de la consommation, les conséquences en termes de comportement social et de mortalité, notamment par suicide (avec recueil d'informations de morbi-mortalité liées aux psychotropes à partir des données des services des urgences, de réanimation, voire des autopsies... et analyses toxicologiques systématiques). Il est important d'homogénéiser les définitions des termes employés de manière à pouvoir réaliser des comparaisons entre les populations étudiées et entre les pays.

Mieux connaître les effets des médicaments psychoactifs

Malgré les préconisations, les médicaments comme les BZD sont utilisés beaucoup plus longtemps que prévu, parfois à des doses élevées. Il est important de connaître les effets à long-terme, notamment cognitivo-comportementaux, pour l'adulte (risque de démence) et pour l'enfant exposé pendant la grossesse ou plus tard (développement psychomoteur, cognitif et psychiatrique, risque addictif). Dans ce contexte, il convient :

- d'effectuer des études précliniques et cliniques multicentriques, les études précliniques permettant d'y apporter un éclairage biologique mécanistique ;
- de préciser les potentiels d'abus et de dépendance des médicaments. Pour certains médicaments qui font l'objet d'abus ou de dépendance, ce potentiel n'avait pas été identifié avant commercialisation ce qui laisse penser que les méthodes d'évaluation précliniques ne sont pas suffisamment sensibles. La reconnaissance de ce risque avant commercialisation est de nature à limiter une prescription trop large et peu prudente. Par conséquent, il convient d'affiner les études précliniques via des approches intégrées (pharmacodynamie, pharmacocinétique, analyses comportementales, biologie moléculaire...) chez des animaux mâles et femelles, jeunes et adultes, préalablement exposés ou non à d'autres produits psychoactifs ou à des événements susceptibles d'augmenter la vulnérabilité addictive (par exemple, un stress pendant le développement, la gestation et/ou en période postnatale).

La douleur chronique, l'insomnie et l'anxiété sont des problématiques qui concernent une grande partie de

la population. Ces trois problématiques sont d'ailleurs souvent associées. Le développement de médicaments antalgiques, hypnotiques et anxiolytiques à la fois efficaces et à faible risque d'abus et de dépendance représentent une piste de RdRD.

Sensibiliser et informer la population sur les risques des médicaments psychoactifs

Les médicaments psychoactifs représentent un moyen facile d'apporter une réponse rapide à un besoin. La banalisation de l'usage des médicaments, y compris chez les jeunes, est accentuée par la facilité de leur primo-prescription, de leur reconduction et de leur délivrance notamment sans ordonnance, ce qui minimise faussement les risques potentiels en termes de toxicité et de dépendance.

Il convient de promouvoir les stratégies alternatives (notamment pour l'anxiété et le sommeil), de sensibiliser et d'informer la population générale sur les risques liés à l'usage inapproprié des médicaments psychoactifs, via :

- des campagnes d'information nationales sur le bon usage des médicaments et d'actions de prévention en milieu scolaire, universitaire et professionnel ;
- des messages simples de prévention sur les ordonnances et les notices (souvent illisibles).

De manière plus générale, des campagnes grand public de sensibilisation sur les addictions, présentées sous l'angle de la pathologie neuropsychiatrique chronique et non du vice ou de la faiblesse de caractère, sont indispensables pour changer les représentations stigmatisantes qui contribuent au retard de prise en charge de nombreux patients.

L'enfance et l'adolescence sont des périodes à risque sur le plan addictif (début des premières consommations sur un cerveau immature). Il est nécessaire de renforcer les actions de prévention et de repérage chez les jeunes. L'usage des médicaments psychoactifs chez les jeunes représente actuellement une préoccupation qui fait l'objet en 2016 de réflexions (atelier de la Pharmacodépendance-Addictovigilance, groupe de travail Psychotropes et sociétés) et d'appel à candidatures par l'ANSM (détection des signaux de mésusage des médicaments sur les réseaux sociaux, et les conséquences du mésusage des médicaments psychoactifs chez les jeunes). Au-delà des

médicaments, c'est l'ensemble des addictions qui doit bénéficier de ce repérage précoce, notamment à l'aide d'outils transversaux simples comme le questionnaire CRAFFT-ADOSPA chez les adolescents (128).

Informar, former les professionnels sur les addictions

Les différentes addictions représentent un problème de santé publique qui s'accroît. Or, la formation initiale en Addictologie des médecins est clairement insuffisante, alors que les BZD et les morphiniques sont majoritairement prescrits par les médecins généralistes. Il est essentiel de former correctement les nouvelles générations de médecins à travers une formation adaptée, et de permettre aux médecins en fonction de compléter leur formation (127).

Dépister les sujets à risque, informer les patients dès la primo-prescription

Il convient de peser le risque de la prescription au regard de l'indication et de la vulnérabilité du patient, notamment vis-à-vis du risque addictif. Dans le cadre des opiacés, il existe des outils simples comme l'*Opioid risk tool* qui permettent d'estimer le risque de développer une addiction (47, 129). L'existence d'une vulnérabilité addictive (antécédents d'addiction, de troubles psychiatriques, dimensions de la personnalité) incite à plus de précautions, avec au cours du suivi une recherche attentive de comportement addictif. Les raisons de la prescription et les bénéfices attendus doivent être expliqués, ainsi que les modalités du traitement (dose, durée), ses limites, les risques encourus notamment dans certaines situations (conduite, manipulation d'engins...), ainsi que les modalités d'arrêt et ses éventuelles difficultés. L'existence d'une tolérance et/ou d'une dépendance doit être recherchée lors des demandes de reconduction de traitement.

Les risques devraient être clairement indiqués sur la notice des médicaments et relayés par tous les professionnels impliqués dans le soin, dont les pharmaciens lors de la dispensation, notamment à travers des approches d'éducation thérapeutique. Les sujets à risque (patients alcoolodépendants, UPI, personnes incarcérées) devraient bénéficier de messages de prévention concernant le risque d'accident et de décès par surdose. Une utilisation supervisée des médicaments psychoactifs permet de limiter le mésusage et la dépendance.

Améliorer le diagnostic des addictions médicamenteuses

Il existe souvent un défaut de reconnaissance du trouble addictif par les médecins et/ou le patient. Il convient de le rechercher systématiquement, si besoin à l'aide d'outils simples comme les questionnaires ECAB (Échelle cognitive d'attachement aux BZD) et POMI (*Prescription opioid misuse index*) (47, 129-131).

L'arrêt d'une BZD ou d'un morphinique prescrit de manière prolongée (plusieurs mois ou années) est souvent difficile, même à dose normale, en raison d'une recrudescence d'anxiété et d'insomnie lors des tentatives de réduction posologique, et ce, d'autant plus qu'il existe une comorbidité psychiatrique. Par conséquent, passé le seuil d'efficacité (dose et durée) d'une prescription d'un médicament addictogène, il convient de la remettre en question et de définir avec le patient de nouveaux objectifs thérapeutiques à travers un parcours de soins multidisciplinaires coordonnés (psychiatre, psychothérapeute, spécialiste du sommeil, algologue, travailleur social, kiné...) (cf. plus bas).

Pour aider les professionnels, mais aussi les usagers et les entourages, il convient d'améliorer la lisibilité des dispositifs de soins en Addictologie et de développer l'aide téléphonique (128).

Améliorer les prescriptions, la dispensation/délivrance, le suivi

Les Français déclarent à 80 % avoir confiance dans un médecin qui sait remplacer certains médicaments par des conseils utiles (45). Il est important de renforcer cette démarche en valorisant des consultations plus longues, qui réduisent la prescription de BZD en travaillant les aspects psychocomportementaux et d'hygiène de vie. Cette approche est d'autant plus importante que les sujets sont vulnérables, comme la personne âgée (130). Sur le plan économique, une étude canadienne a montré que le remplacement des BZD par une thérapie cognitivo-comportementale pourrait faire économiser chaque année 441 millions de dollars canadiens par réduction des chutes liées aux BZD (132). Il est donc important de faciliter l'accès aux soins psychothérapeutiques validés. Il existe des mesures incitatives pour réduire la prescription des BZD (P4P : *payment for performance* ; ROSP : rémunération sur objectifs de santé publique).

Afin de limiter le nomadisme médical, un prescripteur unique des médicaments psychoactifs doit être identifié afin d'assurer la cohérence des soins, en accord et en articulation avec les professionnels impliqués dans les soins, et en essayant le plus possible d'obtenir l'engagement du patient dans ce type de démarche.

Afin de limiter les détournements, les ordonnances sécurisées pourraient être étendues à toutes les BZD (23). Avec les communications modernes, la téléprescription est aussi une option. De manière plus générale, il est important de mettre en place un partenariat avec les pharmaciens, ce qui est le cas avec la prescription des MSO. Cette collaboration permet de renforcer le suivi des patients, le pharmacien peut même représenter le professionnel le plus souvent vu, notamment en cas de délivrance fractionnée. Cette dernière pourrait être étendue à d'autres médicaments comme les BZD, au moins chez certains patients à risque de mésusage (cf. réduction des IMV, chapitre "Risques et dommages des consommations de médicaments psychoactifs").

Le pharmacien peut détecter des usagers à risque, notamment des consommateurs de paracétamol-codéine. Hormis de proposer une forme moins toxique de codéine (Padéryl®) dans l'esprit de la RdRD, le pharmacien peut adresser l'utilisateur à un médecin ou à une structure de soins d'autant plus facilement que le travail se fait en réseau. La majorité des étudiants en pharmacie seront plus tard des pharmaciens d'officine. Il est donc important d'inclure un enseignement d'Addictologie dans leur formation initiale et permettre aux pharmaciens en poste de compléter leur formation.

Le pharmacien dispose du dossier pharmaceutique dont la très forte montée en puissance (plus de 33 millions de dossiers actifs, 99,8 % des pharmacies connectées) représente un moyen de repérer les mésusages et de proposer une prise en charge. Concernant la carte vitale qui permet de connaître les délivrances antérieures de médicaments, seuls les médecins libéraux peuvent la consulter. Dans l'intérêt du malade, il est nécessaire de rendre accessible les données de cette carte aux médecins addictologues hospitaliers et de CSAPA.

La collaboration peut inclure l'Assurance maladie à travers le protocole de soins, ce qui est déjà le cas pour la prescription de la MTD gélule, mais aussi pour tous les autres médicaments psychoactifs qui font l'objet d'un mésusage. Peu connu des professionnels de terrain, le CEIP-Addictovigilance est un partenaire important

en apportant des informations aux professionnels et en recueillant les notifications des cas d'abus et de dépendance graves. Les patients ont eux-aussi la possibilité de solliciter le CEIP-Addictovigilance de la région dont ils dépendent.

Prise en charge selon un modèle intégratif

Quelles que soient les consommations, l'objectif est de comprendre leur place dans la dynamique de l'individu, en fonction de sa psychopathologie sous-jacente (troubles d'autant plus fréquents que les produits sont multiples et mésusés) et de ses conditions de vie. Vu sous l'angle d'un modèle adaptatif, la consommation apparaît comme une stratégie comportementale d'adaptation accessible et rapide, selon des objectifs propres à chaque individu (17-19). Réduire ou arrêter une consommation n'a de sens que si elle s'intègre dans une démarche globale intégrative multidimensionnelle permettant à l'individu d'implémenter de nouvelles stratégies lui permettant de réinvestir les domaines de la vie qu'il avait abandonnés au profit des consommations. Sans cette approche, l'arrêt d'une conduite addictive est à risque de rechute ou de report sur une autre conduite.

Sur la base d'une évaluation précise et transversale, il s'agit de construire avec le patient un projet de soins dont les objectifs thérapeutiques sont pragmatiques, réalistes et adaptés à ses propres objectifs, à ses difficultés et à son contexte de vie, et qui vise à mobiliser ses ressources à travers une approche motivationnelle qui le rend acteur de sa prise en charge. Dans cette restauration d'autonomie fonctionnelle et sociale qui peut nécessiter des approches de réhabilitation psychosociale, de remédiation cognitive et diverses combinaisons de psychothérapie (psychothérapie intégrative), l'implication voire la participation active de l'entourage est majeure et contribue à l'amélioration de la qualité de vie. Selon les produits consommés, différentes approches peuvent être combinées, pour un ou plusieurs produits, selon les souhaits du patient et la faisabilité : sevrage rapide ou progressif, consommation contrôlée ou à plus faible risque, substitution. Dans certains cas, le soin sera d'autant plus progressif qu'il existe des consommations multiples, une comorbidité psychiatrique et des conditions de vie difficiles. Repartir des stratégies du patient en les rendant moins dangereuses est une approche de RdRD qui s'est révélée efficace pour les produits illicites et qui est applicable à toutes les addictions avec ou sans produit. Il doit s'y associer une prise en charge

des comorbidités psychiatriques et somatiques, et du problème social. La sévérité de l'ensemble détermine si le soin est réalisable en résidentiel ou en ambulatoire. L'adhésion thérapeutique est favorisée par un schéma thérapeutique simple, une bonne information du patient et de son entourage sur les effets attendus et la reconnaissance du bénéfice. Comme pour toutes pathologies chroniques qui nécessitent un traitement de longue durée, un programme d'éducation thérapeutique permet d'acquérir des connaissances et des compétences en matière de RdRD pour les patients et/ou leurs entourages-aidants souvent en première ligne.

Si ce modèle intégratif transversal doit être la règle aujourd'hui, peu de structures sont en mesure de l'appliquer pour des polyconsommations complexes avec comorbidités. Par conséquent, il convient d'identifier les filières de soins (CSAPA, services hospitaliers) capables d'assurer ces prises en charge. Les Agences régionales de santé (ARS) peuvent participer à ce rôle de recensement et d'information. Dans les recommandations de 2007 sur les polyconsommations, il avait été préconisé de décloisonner les produits, de diffuser et former les professionnels aux outils d'évaluation comme l'ASI (*Addiction severity index*) (128). Or, la séparation par produit reste d'actualité dans de nombreuses structures, ce qui rend illusoire la prise en charge de certaines polyconsommations. Les outils d'évaluation sont peu ou pas utilisés, et l'impact des pratiques peu ou pas mesuré. La notion d'évaluation des pratiques et de l'efficacité des soins entraîne souvent de fortes résistances alors qu'elle est un moyen incontournable pour améliorer les stratégies thérapeutiques dans l'intérêt des patients.

Les problématiques psychiatriques sont insuffisamment identifiées et prises en charge, tout comme les troubles du sommeil. Le rapport de l'IGAS de 2014 a pointé des pratiques hétérogènes dans les CSAPA et une insuffisance d'articulation avec d'autres structures (69). Par conséquent, il est nécessaire de faire évoluer et d'harmoniser les pratiques selon des stratégies validées, d'améliorer la formation des professionnels en poste, d'augmenter le travail en réseau des dispositifs d'Addictologie à travers une contractualisation des partenariats, notamment avec les services hospitaliers de psychiatrie, de maternité-périnatalité, de réhabilitation psychosociale... mais aussi avec les partenaires de la ville tels que les structures de la précarité et de la justice, les réseaux de médecins généralistes, les centres de kinésithérapie, etc.

Ces évolutions sont primordiales pour permettre aux CSAPA de se recentrer sur les patients les plus complexes et passer le relais aux médecins traitants, tout en restant une structure de recours si besoin.

- Particularités des sujets précaires

Ils nécessitent un accompagnement sanitaire et social, et le recours à une palette de traitements qui s'inspirent de leurs pratiques (cf. plus bas). Concernant les outils de réduction des risques, ils ont fait l'objet d'évolutions récentes (accompagnement et éducation aux risques liés à l'injection – AERLI, kit expert, filtre toupie). Les associations d'entraide et d'auto-support doivent être impliquées dans la réflexion sur les parcours de soins.

- Particularités des prisons

L'incarcération représente une étape importante, voire traumatisante dans la vie d'un sujet. Elle est insuffisamment utilisée, alors qu'elle représente un élément cadrant et d'étayage chez certains patients. Compte tenu du lien entre rechute addictive et récurrence des infractions, il est nécessaire de renforcer les interactions entre l'Addictologie et la Justice, notamment en assurant la continuité des soins à l'entrée et à la sortie de la prison, et en optimisant les prises en charge actuellement proposées en détention, notamment en améliorant la formation des professionnels. La mise à disposition prochaine de la naloxone nasale permettra de réduire les décès par surdosage morphinique survenant classiquement en sortie de prison. Compte tenu du peu de données disponibles sur la situation des prisons, des études doivent être conduites.

Modalités de prise en charge des addictions aux BZD

Sur la base du modèle intégratif, la prise en charge comprend une approche la plus souvent ambulatoire par sevrage très progressif qui peut être précédée par une approche substitutive (cas des BZD ou apparentés à demi-vie courte ou moyenne à remplacer par une BZD à demi-vie longue : diazépam, ou très longue : prazépam) (85, 133). Les BZD étant utilisées principalement à visée symptomatique anxiolytique et/ou hypnotique, il convient d'identifier les causes de l'anxiété, de l'insomnie et des autres motivations de consommation et de les traiter pour prévenir la rechute. Les insomnies et autres troubles du sommeil sont fréquents en Addictologie, ils représentent des facteurs de vulnérabilité de maintien

des consommations et des rechutes (121). Les addictologues connaissent mal ces troubles et leur prise en charge ; ils doivent pouvoir compléter leur formation dans ce domaine, ou à défaut faire appel aux spécialistes du sommeil.

La question qui se pose dans certaines conditions est l'éventuel maintien au long cours d'une BZD, notamment dans trois situations :

- La personne âgée où la BZD apporte un certain confort de vie en termes de sommeil. Le maintien de la BZD idéalement à faible dose est acceptable dans le cadre d'un compromis (alternatives thérapeutiques inefficaces, conditions de vie difficiles, absence de conséquences problématiques liées au médicament).
- Les patients sous MSO : la consommation de BZD ou d'autres produits psychoactifs (alcool, cannabis...) peut témoigner d'un sous-dosage du MSO. Dans ce contexte, l'augmentation des MSO permet une réduction progressive voire un arrêt des BZD et d'autres produits.
- Le sujet alcoolodépendant : certains patients compensent leur consommation d'alcool avec des BZD à fortes doses au long cours. Comme l'alcool, les BZD agissent sur le récepteur GABA-A. L'utilisation des BZD permet d'ailleurs de compenser le déséquilibre GABA-glutamate lors du sevrage alcoolique. Mais à long terme, les effets sont controversés, notamment avec des faibles doses (doses thérapeutiques) qui favoriseraient la rechute (134). C'est donc au cas par cas, notamment si une consommation d'alcool est nulle ou réduite sous BZD, en l'absence d'efficacité d'autres approches ou dans l'impossibilité de les réaliser. La prescription doit être encadrée (protocole thérapeutique), avec un suivi régulier, en veillant à ce que le patient ne soit pas confronté à une surdose par addition des deux produits ou à un double sevrage.

À l'instar de la BHD pour les récepteurs opioïdiques mu et de la varénicline pour les récepteurs nicotiniques, le brétazénil est un agoniste partiel des récepteurs GABA-A (135). Il pourrait représenter une approche substitutive pour les BZD ou l'alcool. Le baclofène, agoniste GABA-B, a montré son efficacité sur le trouble de l'usage d'alcool (136) et pourrait se montrer efficace sur les addictions aux BZD. Des études doivent être encouragées.

Comme indiqué dans le chapitre "Risques et dommages des consommations de médicaments psychoactifs", les IMV sont principalement associées aux BZD. L'admis-

sion répétée d'une IMV aux urgences, dès le 3^e épisode quelle que soit l'intentionnalité (137), ou dès le 2^e épisode lorsque les motivations exprimées sont autres que suicidaires, devrait orienter vers une prise en charge plutôt addictologique (138).

Modalités de prise en charge des addictions aux morphiniques

Douloureux chronique

La prescription croissante des morphiniques de paliers 2 et 3 chez les patients douloureux chroniques s'accompagne d'une augmentation des prises en charge pour abus et dépendance. En l'absence de douleur, l'arrêt par réduction progressive du médicament représente une stratégie de première intention. Elle se révèle d'autant plus complexe que l'addiction est sévère et/ou qu'il existe une comorbidité psychiatrique (au moins la moitié des patients). L'arrêt du traitement peut aggraver les troubles psychiatriques et s'accompagner d'un transfert d'addiction, d'une rechute, voire d'un surdosage mortel, y compris sans intention suicidaire (139). Les MSO représentent dès lors une stratégie médicamenteuse efficace que les algologues connaissent mal. En cas de douleur, la restructuration du traitement antalgique peut résoudre le problème, sinon le MSO représente à nouveau une option thérapeutique. Compte tenu de l'évolution de cette problématique et pour une prise en charge optimale qui doit être mixte (addiction et douleur), il est important que les addictologues acquièrent des connaissances sur la douleur et sa prise en charge, et interagissent avec les professionnels de la douleur. La conférence de consensus de 2004 ne couvre pas ces situations (80). Une nouvelle conférence avec une réflexion transdisciplinaire est donc indispensable.

Usagers de produits illicites

Dans un large continuum qui va de la très grande précarité à une restauration complète de l'autonomie, et dans lequel les individus peuvent évoluer au fil du temps, il convient de proposer une offre de soins diversifiée permettant de personnaliser le projet de soins afin d'améliorer l'adhésion thérapeutique. Une amélioration de la prise en charge des patients sous MSO et une meilleure accessibilité aux soins sont de nature à réduire les niveaux élevés de mésusage et de détournement de BHD voire du sulfate de morphine (80, 140-143).

- Mieux accompagner le mésusage, notamment intraveineux

À l'échelon de l'individu et d'une société, l'accompagnement et l'encadrement du mésusage sont des stratégies plus pertinentes sur le plan pédagogique, motivationnel et sanitaire que l'interdiction et la punition. Même si ces dernières représentent des limites sociétales nécessaires pour éviter des dérives plus massives, elles ne permettent pas de supprimer le phénomène et les conséquences associées. L'accompagnement du sujet vise à mobiliser ses ressources pour lui permettre d'évoluer dans ses comportements (127). Cette évolution peut être de durée variable selon les sujets, mais elle doit dans tous les cas s'inscrire dans un projet thérapeutique avec une réévaluation systématique et régulière des objectifs. Il existe plusieurs stratégies :

- Rendre l'injection actuelle moins dangereuse en modifiant la composition des médicaments : le talc et la silice ont été récemment supprimés de la BHD générique pour réduire les conséquences associées aux injections (96). Disponible en France depuis 2012, l'adjonction de naloxone à la BHD (Suboxone®) réduit l'usage détourné, le mésusage intraveineux et nasal, et atténue la dépression respiratoire associée (90, 144-147). En toute logique et à l'instar des autres pays, le comprimé de BHD sans naloxone pourrait progressivement laisser sa place, surtout avec l'élargissement des options thérapeutiques.

- Salles de consommations supervisées : elles permettent la consommation de différents produits (opiacés illicites et licites, autres médicaments psychoactifs, injectés ou consommés différemment) dans de bonnes conditions sanitaires et d'hygiène, en présence d'un personnel formé, facilitant ainsi des actions de RdRD et une articulation avec les autres dispositifs, constituant ainsi un premier contact et donc un premier pas vers les soins (148).

- Développement d'une substitution injectable : plutôt que d'injecter des comprimés et à l'instar des programmes d'héroïne médicalisée réalisés à l'étranger, une démarche similaire est en réflexion, notamment avec la buprénorphine (la BHD étant l'un des produits les plus injectés) (63, 149), en raison de sa moindre dangerosité (agoniste partiel) et de sa longue durée d'action.

- Développement d'une buprénorphine en spray nasal : la voie nasale est très employée dans le mésusage (63). Elle représente une voie thérapeutique pour les antalgiques (fentanyl) et une perspective pour la BHD (142, 150). Concernant le risque de surdose, elle est moins dangereuse que la voie intraveineuse et n'entraîne pas

de complications infectieuses et vasculaires.

- Réduire les dommages du mésusage opiacé : afin de traiter les overdoses aux opiacés licites ou illicites, la mise en place d'un programme de distribution de naloxone nasale est en cours dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (151).

- Mieux détecter le mésusage et réduire le détournement

En raison d'un niveau élevé de détournement des prescriptions de BHD, et à l'instar de la MTD, une analyse urinaire obligatoire par bandelette devrait précéder toute primo-prescription de BHD, sans coût supplémentaire pour le prescripteur ou le patient. Comme pour toute autre pathologie chronique qui nécessite une mesure régulière de paramètres cliniques ou biologiques, la répétition des analyses au cours de la prise en charge doit permettre de mieux adapter le traitement en fonction des besoins du patient. Ces analyses ne doivent plus être vécues par les professionnels et les patients comme punitives ou culpabilisantes, mais valorisées comme un outil de remise en question non pas du patient, mais bien de la prise en charge dans sa globalité. L'existence d'un mésusage peut traduire un sous-dosage, une mauvaise prise du médicament (fractionnement, dissolution insuffisante...), l'existence de comorbidités, etc. (140-143, 152). Ce mésusage est fréquent, mais souvent caché. Sa détection est possible par la mesure des disaccharides urinaires (sucrose, lactose) pour tous les morphiniques qui en contiennent (BHD, MTD, sulfate de morphine). Elle a été validée pour un mésusage veineux (153), elle nécessite d'être évaluée pour le mésusage nasal.

- Mieux prescrire, optimiser le suivi et l'adhésion thérapeutique

L'accessibilité aux MSO doit être améliorée car elle est très hétérogène selon les régions (68). Une meilleure formation des médecins au maniement des MSO et des soins addictologiques en général permettrait d'atténuer les disparités régionales. L'adaptation des MSO peut nécessiter une certaine expertise, notamment lorsqu'il existe des co-addictions et des comorbidités psychiatriques (80, 142, 152). Les médecins doivent pouvoir solliciter un avis auprès d'un dispositif local, ou passer le relais à un médecin diplômé en Addictologie (DESC, capacité). Lorsque la titration est bien conduite, BHD et MTD sont équivalentes en termes d'efficacité (154), et la différence de perception des deux morphiniques apparaît plus liée aux modalités de délivrance qu'aux

différences pharmacologiques (155). Un traitement de substitution ne se résume pas à un MSO, même bien conduit, mais s'intègre dans un modèle de soin global tel que présenté dans le paragraphe "Modalités de prise en charge des addictions aux BZD", avec une démarche éducative et motivationnelle adaptée au patient et à laquelle peut participer le pharmacien. Il existe cependant certains profils où BHD et MTD peuvent avoir des avantages respectifs. Au-delà de la transmission opioïdérique mu, ces deux molécules ont d'autres actions différentes qui mériteraient d'être étudiées sur le plan clinique : antagoniste kappa pour la BHD, antagoniste NMDA et bloqueur de la recapture de la sérotonine pour la MTD. Mais quelles que soient les caractéristiques du médicament, c'est l'ensemble de la prise en charge qui est déterminante. Il est donc important de réévaluer les modalités d'utilisation des MSO à la lumière des évolutions des connaissances et des pratiques, de définir leur place respective dans le traitement des addictions aux morphiniques licites et illicites, ainsi qu'en cas de douleur. Les résultats de l'enquête DRAMES incitent à beaucoup de prudence vis-à-vis d'une extension de la primo-prescription de MTD en ville, en la réservant à des médecins formés. Concernant le sulfate de morphine prescrit hors douleur et en référence à la circulaire de 1995, il jouit d'une image moins stigmatisante, avec moins de contraintes. Mais l'enquête DRAMES met régulièrement en évidence des décès associés à la morphine, probablement trop nombreux au regard du petit nombre supposé d'injecteurs de morphine. La circulaire laisse beaucoup de subjectivité à la notion d'échec aux autres MSO, qui parfois relève de traitements antérieurs mal conduits (sous-dosage, voie d'administration, multiprises quotidiennes, co-occurrences associées...). Pour pouvoir se déterminer sur les besoins réels de cette stratégie, il est nécessaire d'avoir des éléments concrets. Par conséquent, dans l'intervalle, l'utilisation de la morphine comme MSO devrait rester l'exception, en attendant le développement éventuel d'une version plus sûre d'action prolongée, mais sans certitude d'un bénéfice supplémentaire (156, 157). De la même façon, la BHD sous forme de film sublingual (meilleure dissolution que le comprimé) ou de préparation retard mensuelle représente des stratégies visant à réduire le mésusage et le détournement, et à améliorer l'adhésion thérapeutique. Cette dernière peut en effet fluctuer, comme le suggère l'analyse des eaux usées, avec dans certaines villes une baisse des concentrations de MTD le week-end et l'augmentation de celles de cocaïne (158).

Conclusion

Dans une société de la polyconsommation, de la performance et de l'immédiateté, les médicaments psychoactifs y ont une place importante. Ils apportent une réponse rapide, notamment vis-à-vis de la douleur physique et psychique. Il existe aujourd'hui une banalisation de cette consommation, y compris par les professionnels, même pour les médicaments puissants. Cette banalisation débute jeune et peut contribuer à des conditionnements comportementaux précoces.

Paradoxalement, les conséquences à court et moyen termes sont mal évaluées et inconnues à long terme. Ces médicaments peuvent partager les effets et les modalités de consommation de l'alcool et des produits illicites, et tout naturellement s'y associer. Alors qu'ils sont en mesure d'entraîner des addictions sévères et une issue fatale, ils jouissent d'une image faussement rassurante, y compris chez les usagers de produits illicites. Chez certains, ils deviennent le produit dominant, avec l'alcool, et ils prennent d'autant plus de place que le sujet est vulnérable sur le plan psychique et social. La prise en charge doit être intégrative, adaptée au sujet, visant à mobiliser ses ressources, peu importe le point de départ. Cependant, malgré les différentes recommandations, il existe une hétérogénéité importante des pratiques. Si l'accès aux médicaments est parfois mis en cause, une plus grande facilité d'accès n'est pas synonyme de qualité de soins.

Malgré des sources nombreuses, hétérogènes et parcelaires, ce rapport montre néanmoins que la RdRD dans les addictions médicamenteuses et les polyconsommations a une certaine efficacité à travers les différentes approches et dispositifs mis en place. Cependant, de nombreux points restent à améliorer. Ils nécessitent des actions précises qui passent par une meilleure connaissance des phénomènes, une meilleure information du public et des patients, et une meilleure formation des professionnels. L'Addictologie étant par nature transversale, ces différentes actions qu'il faudra évaluer nécessitent une plus grande communication et coordination des différents acteurs du champ des addictions. ■

M. Dematteis, L. Pannel

La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière d'addiction aux médicaments psychotropes et de polyconsommations ?

In : Audition publique à l'initiative de la FFA "Réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives", 7-8 avril 2016, Paris.

Alcoologie et Addictologie. 2017 ; 39 (2) : 148-171

Références bibliographiques

- 1 - Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues. Chiffres-clés. 6^e édition. Saint-Denis : OFDT ; 2015.
- 2 - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris : Inserm, Collection Expertise collective ; 2012.
- 3 - Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol*. 2010 ; 21 : 615-26.
- 4 - Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Rapport 2015. New York : Nations Unies ; 2016.
- 5 - Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, Micallef J. Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 ; 71 : 229-36.
- 6 - Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Subst Use Misuse*. 2015 ; 50 : 320-7.
- 7 - Gérardin M, Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. Benzodiazepines consumption: does dependence vary with age? *Subst Use Misuse*. 2014 ; 49 : 1417-25.
- 8 - Peyrière H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie JL, Blayac JP. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res*. 2013 ; 19 : 235-44.
- 9 - Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One*. 2013 ; 8 (10) : e76499.
- 10 - Frauger E, Amaslidou D, Spadari M, Allaria-Lapierre V, Braunstein D, Sciortino V, Thirion X, Djeddar S, Micallef J. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse among the general population and individuals with drug dependence. *Eur Addict Res*. 2016 ; 22 : 119-26.
- 11 - Peyrière H, Diot C, Eiden C, Petit P. Réseau des Centres d'Addictovigilance. Évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la quétiapine (Xeroquel®). *Thérapie*. 2015 Aug 4 [Epub ahead of print].
- 12 - Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs*. 2014 ; 28 : 491-6.
- 13 - Braunstein D, Donnet A, Pradel V, Sciortino V, Allaria-Lapierre V, Lantéri-Minet M, Micallef J. Triptans use and overuse: a pharmacoepidemiology study from the French health insurance system database covering 4.1 million people. *Cephalalgia*. 2015 ; 35 : 1172-80.
- 14 - Rouby F, Pradel V, Frauger E, Pauly V, Natali F, Reggio P, Thirion X, Micallef J. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using 'doctor-shopping' as an indicator. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 ; 26 : 286-94.
- 15 - Légifrance. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. NOR : SPSM9000498A. Version consolidée au 5 avril 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr>.
- 16 - Légifrance. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes. *JORF*. 1990 ; (130) : 6680. NOR : SPSM9000500A. <https://www.legifrance.gouv.fr>.
- 17 - Lende DH, Smith EO. Evolution meets biopsychosociality: an analysis of addictive behavior. *Addiction*. 2002 ; 97 : 447-58.
- 18 - Müller CP, Schumann G. Drugs as instruments: a new framework for non-addictive psychoactive drug use. *Behav Brain Sci*. 2011 ; 34 : 293-310.

19 - Dematteis M, Pannel L. Théories neurobiologiques de l'addiction. In : Reynaud M, Benyamina A, Aubin HJ. *Traité d'Addictologie*. Paris : Lavoisier ; 2016. p. 56-71.

20 - Haute Autorité de Santé. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins. Audition publique. Ministère de la Santé et des Solidarités, Paris, 1^{er} et 2 février 2007. Saint-Denis : HAS ; 2007.

21 - Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. OPPIDUM. Résultats de l'enquête 24. Saint-Denis : Afsapps ; 2012.

22 - Cadet-Taïrou A, Saïd S, Martinez M. Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2012. Tendances n° 98. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2015.

23 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Plan d'actions de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines. Point d'information. Saint-Denis : ANSM ; 2012.

24 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international. Saint-Denis : ANSM ; 2013.

25 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Durée maximale de prescription des médicaments classes stupéfiants ou soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants. Saint-Denis : ANSM ; 2015.

26 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments "assimilés stupéfiants". Saint-Denis : ANSM ; 2012.

27 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport d'Expertise. Saint-Denis : Afsapps ; 2012.

28 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport. Saint-Denis : ANSM ; 2013.

29 - Høiseth G, Middelkoop G, Mørland J, Gjerde H. Has previous abuse of flunitrazepam been replaced by clonazepam? *Eur Addict Res*. 2015 ; 21 : 217-21.

30 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques. Arrêté du 7 octobre 1991 modifié fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques dont la durée de prescription est réduite. Saint-Denis : Afsapps ; 2007.

31 - Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégau B. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 ; 13 : 473-81.

32 - Pradel V, Frauger E, Thirion X, Ronfle E, Lapierre V, Masut A, Coudert C, Blin O, Micallef J. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 ; 18 : 36-43.

33 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphanne chez les adolescents et les jeunes adultes. Point d'Information. Saint-Denis : ANSM ; 2014.

34 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes. Mise en garde. Saint-Denis : ANSM ; 2016.

35 - Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using 'doctor shopping' as an indicator. *CNS Drugs*. 2010 ; 24 : 611-20.

36 - Frauger E, Pauly V, Pradel V, Rouby F, Arditti J, Thirion X, Lapeyre Mestre M, Micallef J. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011 ; 25 : 633-41.

37 - Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R, Braunstein D, Thirion X, Micallef J, French CEIPA-A Network. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013 ; 27 : 672-82.

38 - 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 : 581-8.

- 39 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Outils de surveillance et d'évaluation. Résultats d'enquêtes. Saint-Denis : ANSM ; <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes>.
- 40 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport. Saint-Denis : ANSM ; 2014.
- 41 - Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues. Chiffres-clés. 6^e édition. Saint-Denis : OFDT ; 2015.
- 42 - Olsson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015 ; 72 : 136-42.
- 43 - Reboul M. Étude transversale observationnelle de la balance bénéfice-risque des traitements par benzodiazépines et/ou antidépresseurs auprès de patients interrogés par auto-questionnaires en officine [Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie]. Grenoble : Université ; 28 février 2013.
- 44 - Beck F, Guignard R, Haxaire C, Le Moigne P. Les consommations de médicaments psychotropes en France. *La Santé en Action*. 2014 ; 427 : 47-9.
- 45 - Almaric F, Loock J. Caractériser le "modèle français de prescription". Une évaluation critique des indicateurs utilisés. Étude réalisée pour le LEEM. Danbury : IMS Health ; 2008.
- 46 - Spilka S, Le Nézet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. Tendances n° 100. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2015.
- 47 - Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain-misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med*. 2016 ; 374 : 1253-63.
- 48 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes. Compte-rendu de 96^e réunion du 14 février 2012. Saint-Denis : ANSM ; 2012.
- 49 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - CT022014043. Séance du 25 septembre 2014. Saint-Denis : ANSM ; 2014.
- 50 - Foley M, Harris R, Rich E, Rapca A, Bergin M, Norman I, Van Hout MC. The availability of over-the-counter codeine medicines across the European Union. *Public Health*. 2015 ; 129 : 1465-70.
- 51 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. OSIAP. Résultats de l'enquête 2012. Saint-Denis : ANSM ; 2013.
- 52 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, CEIP-Addictovigilance. ASOS 14. Résumé de l'enquête 2014. Saint-Denis : ANSM ; 2014.
- 53 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Commission des Stupéfiants et des Psychotropes. Compte-rendu de la séance n° 2 du 25 avril 2013. Saint-Denis : ANSM ; 2013.
- 54 - Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, Green JL. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015 ; 372 : 241-8.
- 55 - Centers for Disease Control and Prevention. Injury prevention & control: opioid overdose. Atlanta : CDC ; <http://www.cdc.gov/drugoverdose/data/overdose.html>.
- 56 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, CEIP-Addictovigilance. OPEMA n° 6. Principaux résultats 2014. : Marseille : CEIP-Addictovigilance PACA-Corse ; 2014.
- 57 - Brisacier AC, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés : données récente. Tendances n° 94. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2014.
- 58 - Brisacier AC. Tableau de bord TSO, 2015. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2015.
- 59 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Rapport. Saint-Denis : ANSM ; 2013.
- 60 - Les Entreprises du Médicament. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique. Paris : LEEM ; 2014.
- 61 - Lavie E, Fatséas M, Denis C, Auriacombe M. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009 ; 99 : 338-44.
- 62 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. OPEMA n°4. Résultats de l'enquête 2012. Saint-Denis : ANSM ; 2012.
- 63 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, CEIP-Addictovigilance. OPPIDUM 2014. Principaux résultats. Marseille : CEIP-Addictovigilance PACA-Corse ; 2014.
- 64 - Gandilhon M, Cadet-Taïrou A, Martinez M. L'usage de kétamine en France : tendances récentes (2012-2013). Note 2014-7. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2014.
- 65 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Enquête nationale sur la soumission chimique. Résultats de l'enquête 2012. Saint-Denis : ANSM ; 2013.
- 66 - Fatseas M, Auriacombe M. Why buprenorphine is so successful in treating opiate addiction in France. *Curr Psychiatry Rep*. 2007 ; 9 : 358-64.
- 67 - Augé-Caumont MJ, Bloch-Lainé JF, Lowenstein W, Morel A. L'accès à la méthadone en France. Bilan et recommandations. Rapport réalisé à la demande de Bernard Kouchner, Ministre délégué à la santé. Paris : Ministère ; 2001.
- 68 - Milhet M. Les difficultés d'accès à la méthadone. Note n° 2011-10 à l'attention de la MILDT. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2011.
- 69 - Hesse C, Duhamel, G. Évaluation du dispositif médicosocial de prise en charge des conduites addictives. Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales ; 2014.
- 70 - Canarelli T, Coquelin A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Tendances n° 65. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2009.
- 71 - Canarelli T, Coquelin A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2010.
- 72 - Gandilhon M, Cadet-Taïrou A, Lazès-Charmetant A, Zurbach E, Schléret Y, Pavic G, Sudérie G. Les usages de drogues en espace rural : populations, marchés, réponse publique. Tendances n° 104. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2015.
- 73 - Kerr T, Wood E, Grafstein E, Ishida T, Shannon K, Lai C, Montaner J, Tyndall MW. High rates of primary care and emergency department use among injection drug users in Vancouver. *J Public Health (Oxf)*. 2005 ; 27 : 62-6.
- 74 - Wikner BN, Öhman I, Seldén T, Druid H, Brandt L, Kieler H. Opioid-related mortality and filled prescriptions for buprenorphine and methadone. *Drug Alcohol Rev*. 2014 ; 33 : 491-8.
- 75 - Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ*. 2010 ; 341 : c4851.
- 76 - Montastruc JL. Synthèse des données scientifiques sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des personnes dépendantes aux opiacés. Commission consultative des traitements de substitution de la toxicomanie du 27 septembre 2001.
- 77 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, CEIP. DRAMES. Résultats de l'enquête 2012. Saint-Denis : ANSM ; 2015.
- 78 - Cadet-Taïrou A, Michel Gandilhon M. L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France - Tendances récentes 2012-2013. Tendances récentes et Nouvelles drogues. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Saint-Denis, 2014. 17p.
- 79 - Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Martinez M, Néfau T. Substances psychoactives en France : tendances récentes (2014-2015). Tendances n° 105. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2015.
- 80 - Fédération Française d'Addictologie, ANAES. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de Consensus. Lyon, 23 et 24 juin 2004. Saint-Denis : ANAES ; 2004.
- 81 - Fovet T, Amad A, Adins C, Thomas P. Psychotropes en milieu pénitentiaire : de la viole à l'AMM. *Presse Méd*. 2014 ; 43 : 520-8.
- 82 - Protais C. La gestion des drogues et des conduites addictives en UHSA. Note de synthèse d'une enquête effectuée dans les 7 UHSA de France. Note 2015-07. Saint-Denis : Observatoire Français des

- Drogues et des Toxicomanies ; 2015.
- 83 - Obradovic I. Mesures d'accueil des sortants de prison. Synthèse du focus group. Note 2014-6. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2014.
- 84 - Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, MILDT. Guide des traitements de substitution aux opiacés en milieu carcéral. Paris, Ministère ; 2011.
- 85 - Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 ; 18 : 249-55.
- 86 - Fondation Concorde. L'observance des traitements : un défi aux politiques de santé. Livre Blanc. Paris : Fondation Concorde ; 2014.
- 87 - Questel F. Épidémiologie des décès par surdose chez les usagers de drogues. *Le Courrier des Addictions*. 2010 ; 12 : 8-11.
- 88 - Roxburgh A, Hall WD, Burns L, Pilgrim J, Saar E, Nielsen S, De-genhardt L. Trends and characteristics of accidental and intentional codeine overdose deaths in Australia. *Med J Aust*. 2015 ; 203 : 299.
- 89 - Winstock AR, Borschmann R, Bell J. The non-medical use of tramadol in the UK: findings from a large community sample. *Int J Clin Pract*. 2014 ; 68 : 1147-51.
- 90 - Middleton LS, Nuzzo PA, Lofwall MR, Moody DE, Walsh SL. The pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of intranasal crushed buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in opioid abusers. *Addiction*. 2011 ; 106 : 1460-73.
- 91 - Ferrant O, Papin F, Clin B, Lacroix C, Saussereau E, Remoué JE, Goullé JP. Fatal poisoning due to snorting buprenorphine and alcohol consumption. *Forensic Sci Int*. 2011 ; 204 : e8-11.
- 92 - Häkkinen M, Launiainen T, Vuori E, Ojanperä I. Benzodiazepines and alcohol are associated with cases of fatal buprenorphine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 ; 68 : 301-9.
- 93 - Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA, Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths – United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 ; 63 : 881-5.
- 94 - Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*. 2015 ; 350 : h2698.
- 95 - Staiger PK, Richardson B, Long CM, Carr V, Marlatt GA. Overlooked and underestimated? Problematic alcohol use in clients recovering from drug dependence. *Addiction*. 2013 ; 108 : 1188-93.
- 96 - Bouquié R, Wainstein L, Pilet P, Mussini JM, Deslandes G, Clouet J, Dailly E, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Crushed and injected buprenorphine tablets: characteristics of princeps and generic solutions. *PLoS One*. 2014 ; 9 : e113991.
- 97 - Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, Thorburn D, McCormick PA, Stricker B, Toussi M, Lignot-Maleyran S, Micon S, Hamoud F, Lassalle R, Jové J, Blin P, Moore N. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 ; 80 : 599-606.
- 98 - Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, Gunnell D, Kapur N. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ*. 2013 ; 346 : f403.
- 99 - Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 ; 73 : 285-94.
- 100 - Observatoire National du Suicide. Suicide. Connaître pour prévenir : dimensions nationales, locales et associatives. 2^e rapport. Paris : ONS ; 2016.
- 101 - Chan Chee C, Jezewski-Serra D. Hospitalisations et recours aux urgences pour tentative de suicide en France métropolitaine à partir du PMSI-MCO 2004-2011 et d'Oscour® 2007-2011. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire ; 2014.
- 102 - Staiger PK, Richardson B, Long CM, Carr V, Marlatt GA. Overlooked and underestimated? Problematic alcohol use in clients recovering from drug dependence. *Addiction*. 2013 ; 108 : 1188-93.
- 103 - Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016 ; 106 : 686-8.
- 104 - Madadi P, Persaud N. Suicide by means of opioid overdose in patients with chronic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 ; 18 : 460.
- 105 - Menecier P, Texier MA, Las R, Ploton L. Peut-on parler d'ivresse benzodiazépinique ? À propos d'intoxications benzodiazépiniques aiguës, ni suicidaires ni mortifères. *Encéphale*. 2012 ; 38 : 25-30.
- 106 - Pennel L, Quesada JL, Bègue L, Dematteis M. Is suicide under the influence of alcohol a deliberate self-harm syndrome? An autopsy study of lethality. *J Affect Disord*. 2015 ; 177C : 80-5.
- 107 - Michel G, Aquaviva E, Aubron V, Purper-Ouakil D. Suicides : mieux comprendre, pour prévenir avec plus d'efficacité. In : Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Saint-Denis : Inpes ; 2007 : 487-506.
- 108 - Sarrazin A. Les benzodiazépines au long cours : un facteur de risque de répétition d'intoxications médicamenteuses volontaires ? [Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie]. Grenoble : Université ; 26 juin 2013.
- 109 - Girard M. Identification des éléments prédictifs d'une surconsommation médicamenteuse chez les patients prenant un traitement chronique. [Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie]. Grenoble : Université ; 17 septembre 2014.
- 110 - Girardot J, Guglielmo E. Étude du mésusage des psychotropes en officine : recherche des facteurs prédictifs de surconsommation médicamenteuse volontaire. [Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie]. Grenoble : Université ; 16 décembre 2014.
- 111 - Yvernay C. Prescription fractionnée de psychotropes : évaluation de l'impact préventif sur la répétition d'intoxications médicamenteuses volontaires. [Thèse pour le diplôme de Doctorat en Pharmacie]. Grenoble : Université ; 26 juin 2013.
- 112 - Dematteis M, Pennel L, Mallaret M. Current knowledge on gamma-hydroxybutyric acid (GHB), gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Rev Prat*. 2012 ; 62 : 669-72.
- 113 - Palle C. Synthèse de la revue de littérature sur les consommations de substances psychoactives en milieu professionnel. Note 2015-05. Saint-Denis : OFDT ; 2015.
- 114 - Société Française d'Alcoologie. Dépistage et gestion du mésusage de substances psychoactives (SPA) susceptibles de générer des troubles du comportement en milieu professionnel. Recommandations pour la pratique clinique. *Alcoologie et Addictologie*. 2013 ; 35 : 61-92.
- 115 - Ménard C, Richard JB, Gillet C, Dano C. Mésusage de substances psychoactives : quel rôle de prévention pour les médecins du travail ? Enquête "Médecins du travail" (Inpes, INRS, SMTOIF). In : Ménard C, Demortière G, Durand E, Verger P, Beck F. Médecins du travail / médecins généralistes : regards croisés. Saint-Denis : Inpes, coll. Études Santé ; 2011.
- 116 - Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, Salmi LR, Lagarde E, CESIR research group. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med*. 2010 ; 7 : e1000366.
- 117 - Orriols L, Queinec R, Philip P, Gadegbeku B, Delorme B, Moore N, Suissa S, Lagarde E, CESIR Research Group. Risk of injurious road traffic crash after prescription of antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2012 ; 73 : 1088-94.
- 118 - Corsenac P, Lagarde E, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, Castot A, Moore N, Philip P, Laumon B, Orriols L. Road traffic crashes and prescribed methadone and buprenorphine: a French registry-based case-control study. *Drug Alcohol Depend*. 2012 ; 123 : 91-7.
- 119 - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Médicaments et conduite automobile. Mise au point. Actualisation. Saint-Denis : Afssaps ; 2009.
- 120 - Panneman MJ, Goettsch WG, Kramarz P, Herings RM. The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall Injuries in the EU: a pharmo study. *Drugs Aging*. 2003 ; 20 : 833-9.
- 121 - Dematteis M, Pennel L. Addictions et sommeil. In : Reynaud M, Benyamina A, Aubin HJ. Traité d'Addictologie. Paris : Lavoisier ; 2016. p. 161-76.
- 122 - Billioti de Gage S, Bégau B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 ; 345 : e6231.
- 123 - Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016 ; 352 : i90.

- 124 - Knothe C, Doehring A, Ultsch A, Lötsch J. Methadone induces hypermethylation of human DNA. *Epigenomics*. 2016 ; 8 : 167-79.
- 125 - Wachman EM, Hayes MJ, Lester BM, Terrin N, Brown MS, Nielsen DA, Davis JM. Epigenetic variation in the mu-opioid receptor gene in infants with neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr*. 2014 ; 165 : 472-8.
- 126 - Diaz Gomez C, Milhet M, Ben Lakhdar C. Guide pour la mise en oeuvre de bonnes pratiques d'évaluation : évaluer les interventions de réduction des risques. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2009.
- 127 - Reynaud M. Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. Rapport remis à Madame Daniele Jourdain-Menninger Présidente de la MILDT. Contribution des Experts. Paris : MILDT ; 2013.
- 128 - Haute Autorité de Santé. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins. Recommandations de la commission d'audit. Saint-Denis : HAS ; 2007.
- 129 - Sehgal N, Manchikanti L, Smith HS. Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician*. 2012 ; 15 : E567-92.
- 130 - Haute Autorité de Santé. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée ? Note méthodologique et de synthèse documentaire. Saint-Denis : HAS ; 2014.
- 131 - Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandations. Saint-Denis : HAS ; 2007.
- 132 - Dharmender S. Economic evaluation of benzodiazepines versus cognitive behavioural therapy among older adults with chronic insomnia. [Mémoire pour le grade de Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques]. Montréal : Faculté de Pharmacie ; 2012.
- 133 - Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*. 2014 ; 77 : 295-301.
- 134 - Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol*. 2012 ; 26 : 205-12.
- 135 - Skolnick P. Anxiolytic: on a quest for the Holy Grail. *Trends Pharmacol Sci*. 2012 ; 33 : 611-20.
- 136 - Müller CA, Geisel O, Pelz P, Higl V, Krüger J, Stickel A, Beck A, Wernecke KD, Hellweg R, Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 ; 25 : 1167-77.
- 137 - Laget J, Plancherel B, Bolognini M, Stéphan P, Taieb O, Perdereau F, et al. Tentatives de suicide et dépendance. In : Corcos M, Flament M, Jeammet P. Les conduites de dépendance. Dimensions psychopathologiques communes. Paris : Masson ; 2003. p. 311-32.
- 138 - Pennel L. Alcool et conduites suicidaires : un point de vue adictologique pour une prévention spécifique. Suicide : le prévenir, c'est possible ? 6^e symposium ; Clinique des Vallées ; Annemasse ; 25 mars 2016.
- 139 - Campbell G, Bruno R, Darke S, Degenhardt L. Associations of borderline personality with pain, problems with medications and suicidality in a community sample of chronic non-cancer pain patients prescribed opioids for pain. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015 ; 37 : 434-40.
- 140 - Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, Carrieri MP. Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend*. 2008 ; 97 : 105-13.
- 141 - Roux P, Villes V, Bry D, Spire B, Feroni I, Marcellin F, Carrieri MP. The Subazur survey in south-eastern France. *Addict Behav*. 2008 ; 33 : 1625-9.
- 142 - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Réduction des risques chez les usagers de drogues - Synthèse et recommandations. Paris : Inserm, Coll. Expertise Collective ; 2010.
- 143 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprenorphine haut dosage. Mise au point. Saint-Denis : ANSM ; 2011.
- 144 - Jones JD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay JM, Mogali S, Metz V, Comer SD. Abuse potential of intranasal buprenorphine versus buprenorphine/naloxone in buprenorphine-maintained heroin users. *Addict Biol*. 2015 ; 20 : 784-98.
- 145 - Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay J, Amass L, Cooper ZD, Saccone P, Kleber HD. Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction*. 2010 ; 105 : 709-18.
- 146 - Lofwall MR, Walsh SL. A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world. *J Addict Med*. 2014 ; 8 : 315-26.
- 147 - Smirnov A, Kemp R. Use and misuse of opioid replacement therapies: a Queensland study. *Subst Use Misuse*. 2012 ; 47 : 78-85.
- 148 - Journal Officiel de la République Française. Salles de consommation à moindre risque. Arrêté du 22 mars 2016. *JORF*. 2016 ; (25 mars, n° 0072).
- 149 - Néfau T, Charpentier E, Elyasmino N, Duplessy-Garson C, Levi Y, Karolak S. Drug analysis of residual content of used syringes: a new approach for improving knowledge of injected drugs and drug user practices. *Int J Drug Policy*. 2015 ; 26 : 412-9.
- 150 - Eriksen J, Jensen NH, Kamp-Jensen M, Bjarnø H, Friis P, Brewster D. The systemic availability of buprenorphine administered by nasal spray. *J Pharm Pharmacol*. 1989 ; 41 : 803-5.
- 151 - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – CT02201513. Séance du 22 janvier 2015. Saint-Denis : ANSM ; 2015.
- 152 - Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, Maxwell S. Methadone dose and retention during treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis*. 2000 ; 19 : 29-41.
- 153 - Jungen H, Andresen-Streichert H, Müller A, Iwersen-Bergmann S. Disaccharides in urine samples as markers of intravenous abuse of methadone and buprenorphine. *J Anal Toxicol*. 2013 ; 37 : 652-8.
- 154 - Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 ; 2 : CD002207.
- 155 - Langlois E, Milhet M. Les traitements de substitution aux opiacés vus par les patients. Tendances n° 83. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; 2012.
- 156 - Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ; 6 : CD009879.
- 157 - Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 ; 71 : 832-43.
- 158 - Nefau T, Karolak S, Castillo L, Boireau V, Levi Y. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. *Sci Total Environ*. 2013 ; 461-462 : 712-22. Erratum in : *Sci Total Environ*. 2014 ; 472 : 1179-81.