

LA PHARMACODEPENDANCE MÉDICAMENTEUSE : QUOI DE NEUF ? (*)

I. JEANTAUD ⁽¹⁾

Au cours de ces dernières années, de nombreuses mesures ont été prises concernant la prescription et la délivrance des médicaments entraînant ou pouvant entraîner un abus ou une dépendance. Il s'est agi principalement de la mise en place des traitements substitutifs des toxicomanies aux opiacés, du renforcement de l'encadrement des amphétaminiques anorexigènes ainsi que des mesures préventives relatives aux nouveaux psychostimulants et enfin de la limitation de la durée de prescription des anxiolytiques et des hypnotiques. A ces grandes familles médicamenteuses, il faut ajouter plusieurs cas de spécialités isolées pour lesquelles la détection d'abus a de nouveau accru l'attention portée jusqu'ici à la dépendance médicamenteuse.

INTRODUCTION

Souvent placée au second plan derrière la toxicomanie aux substances illicites, la pharmacodépendance médicamenteuse constitue pourtant un réel

(*) *Manuscrit reçu le 3 Décembre 1997*

(1) *Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances. Hôpital Pellegrin. 33076 Bordeaux Cedex (Tél. : 05 57 81 75 97 ; Fax : 05 56 98 12 91)*

problème de santé publique. Son abord est rendu difficile par la diversité des aspects qu'elle revêt : la polytoxicomanie ou la substitution chez les toxicomanes avérés, la toxicomanie vraie aux médicaments et la dépendance induite chez le consommateur chronique de médicaments psychotropes.

L'actualité de ces dernières années a accru l'attention portée jusqu'ici à la dépendance médicamenteuse. Les faits divers se sont suivis, sans toujours se ressembler, se concluant par un certain nombre de mesures. Voici, replacées dans la chronologie des décisions auxquelles elles ont abouti, les principales "affaires" de cette décennie.

Premier volet : les années 1991-1995

• 1991

— **Triazolam** (Halcion®) (liste I) ; benzodiazépine utilisée comme hypnotique.

Le 7 octobre 1991 [1], un arrêté limite la durée de prescription de l'Halcion® à 14 jours non renouvelable suite aux événements internationaux survenus à l'époque, notamment en France, en Grande-Bretagne et aux États-Unis [2]. En fait, cette décision met un terme à une succession d'affaires de pharmacovigilance ayant montré la fréquence accrue de troubles psychiques sous triazolam, décrits sous le nom de "syndrome amnésie-automatisme" (état d'obnubilation euphorique avec levée de l'inhibition, pouvant conduire à une agressivité avec réaction paranoïde, suivi d'une amnésie antérograde).

Aujourd'hui, en France, l'indication du triazolam est limitée aux troubles sévères du sommeil à des posologies faibles (0,250 mg/jour maximum) en une prise le soir au coucher. Seul subsiste le dosage à 0,125 mg dans un conditionnement de 7 comprimés.

Par ailleurs, cet arrêté de 1991 s'étend à l'ensemble des spécialités hypnotiques et anxiolytiques quelle que soit leur famille chimique, limitant la durée de prescription des hypnotiques à 4 semaines non renouvelable et celle des anxiolytiques à 12 semaines. L'élargissement de la portée d'une telle mesure a pour but, d'une part d'éviter le report sur des psychotropes sédatifs autres que le triazolam et d'autre part s'inscrit dans la perspective

d'un meilleur encadrement de l'utilisation des hypnotiques et des anxiolytiques.

• **1992**

— **Feuilles et extrait fluide de Solanacées riches en alcaloïdes atropiniques** (Cigarettes et poudres Louis Legras[®], Schulze Bengalais[®], Escouffaire[®], Fumantergyl[®]) (Liste II) : dérivés anticholinergiques utilisés comme bronchodilatateurs.

Durant l'été 1992, ces produits ont été retirés du marché à la suite du décès de trois adolescents dans des circonstances mal élucidées. En effet, ces spécialités étaient connues pour être fréquemment détournées, notamment au cours d'expériences initiatiques, sous forme de tisane surnommée le "thé au Datura", entraînant des manifestations hallucinatoires avec parfois agitation anxieuse, suivies d'amnésie [3].

Sur un plan pharmacologique, l'effet hallucinogène s'explique par un effet anticholinergique central obtenu à forte dose et essentiellement dû à la scopolamine. Malgré des effets anticholinergiques périphériques désagréables (troubles de l'accommodation, nausées...), il semble que ces substances étaient largement détournées.

• **1994**

— **Amineptine** (Survector[®]) (Liste I) ; antidépresseur

Le 17 février 1994, l'Agence du Médicament décide d'interdire la publicité du Survector[®] auprès des prescripteurs. Cette décision fait suite à la publication de cas d'acné sévère liés à des abus d'amineptine [4].

Une enquête de pharmacovigilance menée de 1978 à 1993 a montré qu'une majorité des cas de "sur-consommation" survenait chez des patientes à qui ce médicament avait été prescrit pour traiter un état dépressif. Par ailleurs, le Survector[®] est également détourné, dans le cadre de polytoxicomanie par des toxicomanes avérés.

La dépendance observée est essentiellement psychique et liée à la polarité psychostimulante de cet antidépresseur. Il existe un phénomène de tolérance marqué avec une consommation pouvant atteindre plusieurs boîtes par jour. Cette dépendance rappelle celle des amphétaminiques.

• **1995**

— Les **anorexigènes** (Liste I)

Sous l'impulsion des résultats d'une étude confirmant le risque de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire primitive sous anorexigènes, une série de mesures a été prise, touchant aussi bien les préparations magistrales que les spécialités en contenant [5].

En ce qui concerne les préparations magistrales, un premier arrêté publié le 10 mai 1995 [6] interdit d'exécuter et de délivrer des préparations magistrales à base de six anorexigènes ¹ ; un second arrêté publié le 25 octobre 1995 [7] étend cette interdiction à tous les anorexigènes figurant dans la liste de la loi Talon (groupe 3) ainsi qu'à quatre autres molécules ². En ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques ³, l'Agence du Médicament décide en mai 1995 de limiter l'indication de ces médicaments aux obésités patentes et la durée cumulative du traitement à 3 mois (sauf pour les fenfluramines) ⁴, ainsi que de contre-indiquer leur association. Finalement, en octobre 1995, une nouvelle restriction soumet les spécialités à base d'anorexigènes à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains services (endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques, médecine interne).

Rappelons que ces anorexigènes sont des dérivés amphétaminiques et possèdent donc un potentiel de dépendance et de détournement marqué qui est connu depuis longtemps à travers l'usage toxicomaniaque avéré ou dans le cadre de régimes amaigrissants abusifs.

— **Modafinil** (Modiodal[®]) (Liste I) : stimulant utilisé dans les hypersomnies idiopathiques et la narcolepsie.

Le 31 mai 1995, le Modiodal[®] obtient une AMM dans le cadre d'une prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains services spécialisés (neurologie et centres du sommeil) [8]. Ce cadre particulier a été instauré en raison des propriétés psychostimulantes ou du moins éveillantes du modafinil qui pourrait être l'objet d'abus même si, à dose thérapeutique, son potentiel de pharmacodépendance est inférieur à celui des amphétaminiques. Notons toutefois que le recul est encore faible et qu'il n'y a pas d'études concernant des doses supérieures.

¹ amfépramone, clobenzorex, dexfenfluramine, fenfluramine, fenproporex, méfénorex

² dexfenfluramine, fénozolone, norpseudoéphedrine, propylhexédrine

³ Anorex[®], Moderatan[®], Préfamone[®], Ténuate Dospan[®], Dinintel[®], Isoméride[®], Pondéral[®], Fenproporex Deglaude[®], Incital[®]

⁴ cf. le retrait du marché des fenfluramines en 1997.

— **Zipéprol** (dans Respilène[®] ancienne formule) (Liste II) : antitussif.

Le 11 septembre 1995, le laboratoire fabricant décide de retirer du marché les flacons de Respilène[®] à base de zipéprol et de modifier la composition de sa spécialité en introduisant à la place de la pholcodine [9]. En effet, à la suite de la confirmation de l'existence de conduites addictives au zipéprol, il est décidé au niveau international une mise sous surveillance de cette molécule (inscription au tableau II de la liste des psychotropes de la Convention de Vienne), ce qui, en droit français, se traduit par son inscription sur la liste des stupéfiants (arrêté du 11 octobre 1995) [10].

En fait, les premiers cas d'abus ont été décrits en 1984 en Italie. Le zipéprol est détourné par les toxicomanes pour rechercher un effet euphorisant et hallucinogène à doses suprathérapeutiques. Cet usage conduit à une tolérance et à une dépendance de type opiacé.

Deuxième volet : Les années 1996 et 1997

• 1996

— **Flunitrazépan** (Rohypnol[®]) (Liste I) : benzodiazépine utilisée comme hypnotique.

Le 11 octobre 1995 [11], deux arrêtés français se font l'écho du renforcement de la surveillance internationale du commerce du flunitrazépan : il s'agit notamment de soumettre cette molécule à déclaration d'exportation.

Le 1^{er} avril 1996, la laboratoire fabricant réserve le Rohypnol[®] dosé à 2 mg à un usage hospitalier, puis finalement en arrêtera toute commercialisation quelques mois plus tard.

Ces mesures font suite à l'observation du potentiel de pharmacodépendance et d'abus du flunitrazépan, en particulier chez des toxicomanes aux opiacés [12]. En effet, cette benzodiazépine leur procurerait à forte dose un état d'obnubilation euphorique suivi d'amnésie

antérograde à mettre en parallèle avec le "syndrome amnésie-automatisme" décrit avec le triazolam (Halcion®).

— **Chlorhydrate de méthylphénidate** (Ritaline®) (stupéfiant) : psychostimulant amphétaminique indiqué dans les "troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans".

Le 23 septembre 1996, la Ritaline®, après révision de son AMM en juillet 1995, est disponible en médecine de ville dans le cadre d'une prescription initiale hospitalière annuelle, réservée à certains services spécialisés (neurologie, psychiatrie et pédiatrie) [13]. Par ailleurs, le méthylphénidate est soumis au régime des stupéfiants et suit la règle des 28 jours. Ce cadre particulier de prescription se justifie par l'appartenance de cette molécule à la classe des amphétaminiques, comme pour son potentiel de dépendance et d'abus.

• 1997

— **Fénozolone** (Ordinator®) (Liste I) : amphétaminique utilisé comme psychostimulant.

En mai 1997, le laboratoire fabricant décide d'arrêter la commercialisation de l'Ordinator®. Cette spécialité n'ayant pas l'indication "anorexigène", n'avait pas été soumise aux réglementations les concernant en 1995. Dès lors, elle avait constitué une source possible de report dans le cadre d'abus et de dépendance aux amphétaminiques [14].

— **Sulfate d'amphétamine et phénobarbital** (Orténal®) (Liste I) : barbiturique utilisé comme anticonvulsivant en association avec l'amphétamine.

En juillet 1997, le laboratoire fabricant décide d'arrêter la commercialisation de l'Orténal®. Cette décision fait notamment suite à la demande de l'Agence du Médicament concernant la diminution de sa teneur en amphétamine. En effet, ce produit est connu pour être largement détourné par les toxicomanes [14], alors que son maintien dans le traitement de l'épilepsie n'est pas médicalement justifié [15].

— **Dexfenfluramine** (Isoméride®) et **fenfluramine** (Pondéral®) (Liste I) : apparentés amphétaminiques utilisés comme anorexigènes.

Le 15 septembre 1997, le laboratoire fabricant décide de retirer du marché ces deux fenfluramines au niveau international. Cette décision fait suite à des cas publiés de valvulopathies graves [16]. Notons que les fenfluramines étaient déjà sous le coup de la réglementation touchant les anorexigènes en 1995.

Troisième volet : les opiacés utilisés en traitement de substitution

• 1992

— Renforcement de la réglementation relative à la prescription et à la délivrance de la buprénorphine par voie sublinguale :

Suite à son détournement à des fins toxicomaniaques [17], un arrêté est pris le 10 septembre 1992 [18] stipulant que les médicaments à base de buprénorphine par voie sublinguale doivent être prescrits sur un bon de carnet à souche. Cette mesure ne modifie pas le classement de la buprénorphine qui reste sur la liste I des substances vénéneuses.

• 1995

— Arrivée de la méthadone en médecine ambulatoire :

Le 19 juin 1995, la méthadone est disponible en ville dans le cadre d'une prescription restreinte (prescription initiale hospitalière dans un centre spécialisé de soins aux toxicomanes) avec un système d'identification réciproque du médecin prescripteur et du pharmacien dispensateur sur les ordonnances [19]. La méthadone reste classée comme stupéfiant avec une durée maximale de prescription de 7 jours.

— Période de "transition" avant l'arrivée de la buprénorphine haut dosage en substitution :

Des notes successives de la DGS (15 février 1995 et 14 décembre 1995) ont toléré transitoirement, jusqu'au 30 juin 1996, la poursuite de traitements de substitution instaurés avec des médicaments n'ayant pas l'indication "substitution" : buprénorphine sublinguale (Temgésic®) et sulfate de morphine (Moscontin®, Skénan®) [20].

Notons que l'arrêté du 6 septembre 1995 qui augmente la durée de prescription du sulfate de morphine à 28 jours, n'intervient que pour le confort des malades auxquels il est prescrit comme analgésique et non pour faciliter un éventuel traitement de substitution.

Enfin, un arrêté du 2 octobre 1995 [21] prévoit, dans la perspective d'une mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage dans l'indication "substitution", que la durée maximale de prescription des médicaments à base de buprénorphine sublinguale dosée à plus de 0,2 mg est de 28 jours.

• 1996

— *Mise sur le marché de la buprénorphine dans l'indication "substitution" :*

Le 12 février 1996, la spécialité Subutex® contenant de la buprénorphine dosée à 0,4, 2 ou 8 mg est disponible en médecine ambulatoire comme traitement de substitution dans un cadre plus souple que celui de la méthadone. Toutefois, tout en étant classée dans la liste I des substances vénéneuses, elle doit être prescrite sur carnet à souche pour une durée maximale de 28 jours. De plus, il est recommandé d'inscrire le nom du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance, au moins en début de traitement.

— *Tolérance pour le sulfate de morphine en substitution :*

Une note de la DGS du 27 juin 1996 précise qu'à titre exceptionnel (le sulfate de morphine ne possède pas l'indication "substitution"), la prescription de sulfate de morphine à des fins de substitution peut être poursuivie après concertation avec le médecin-conseil de la sécurité sociale et après information du comité de suivi départemental des traitements de substitution [20].

En résumé, aujourd'hui, seules deux spécialités ont l'indication "substitution des toxicomanies majeures aux opiacés" : la méthadone et le Subutex®. Par ailleurs, une tolérance de prescription existe à titre exceptionnel pour le sulfate de morphine.

Mesures prises entre 1991 et 1997

| | Retrait du marché | Modification du classement | Diminution de la durée de prescription | Prescription initiale hospitalière | Autre | Année de la mesure |
|---|--------------------------------|--|--|---|----------------------------------|--------------------|
| Amineptine* | | | | | publicité interdite | 1994 |
| Amfétamine* (+ phénobarbital) | x (décision du laboratoire) | | | | | 1997 |
| Anorexigènes* | | | x | incorporation dans une préparation magistrale interdite | | 1995 |
| Dexfenfluramine Fenfluramine | x (décision du laboratoire) | | | | | 1997 |
| Anxiolytiques/ hypnotiques | | | à 12 semaines/ 4 semaines | | | 1991 |
| Buprénorphine* (<i>per os</i>) | | | à 28 jours (pour dosage >0,2 mg) | | Prescription sur carnet à souche | 1992 1995 |
| Cigarettes et poudres antiasthmiques | x | | | | | 1992 |
| Fénozolone* | x (décision du laboratoire) | | | | | 1997 |
| Flunitrazépam | dosage à 2 mg | Psychotrope soumis à déclaration d'exportation | | | | 1995-1996 |
| Méthadone* | | | | x | | 1995 |
| Méthylphénidate* | | | | x | | 1996 |
| Modafinil* | | | | x | | 1995 |
| Triazolam | dosage >0,125mg | | à 14 jours | | | 1991 |
| Zipéprol | x | Stupéfiant | | | | 1995 |

* Figure dans la liste des substances dopantes interdites

CONCLUSION

Le bilan de ces dernières années révèle une certaine inégalité dans le contenu et la portée des décisions prises. En effet, une difficulté majeure de l'encadrement des substances médicamenteuses entraînant ou étant susceptibles d'entraîner un abus ou une dépendance, est d'empêcher l'usage déviant, sans nuire à l'usage thérapeutique, tout en évitant un report sur d'autres substances toxiques. La tendance actuelle serait de prendre des mesures préventives vis-à-vis de médicaments considérés à risque. Par ailleurs, autre fait marquant de ces dernières années, le développement des traitements de substitution de la toxicomanie aux opiacés, a permis une évolution dans la perception des pharmacodépendants, considérés maintenant comme des malades.

Enfin, la pharmacodépendance médicamenteuse est un sujet complexe qui nécessite l'intervention de professionnels aux compétences variées et complémentaires, tant en matière de détection et d'évaluation des médicaments à risque, qu'en ce qui concerne la prévention et la prise en charge des pharmacodépendants.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Arrêté du 7 octobre 1991 (JO du 22 novembre 1991) fixant la liste des substances vénéneuses à propriété hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite.
- 2 - Gerson (M.) - La Saga Halcion® : dernier épisode ? - *Rev. Prescrire*, 1991, **11**, 604-607.
- 3 - Commission des Stupéfiants et des Psychotropes - Bilan de l'utilisation des cigarettes antiasthmatiques à base de Datura ou autres antimuscariniques - Procès-verbal de la réunion du 21 mai 1992.
- 4 - Castot (A.), Benzaken (C.), Wagniard (F.), Efthymiou (M.L.) - Surconsommation d'amineptine. Analyse de 155 cas. - *Thérapie*, 1990, **45**, 399-405.

- 5 - Courriers de l'Agence du Médicament et de la DGS du 12 mai 1995 et du 25 octobre 1995, relatifs aux conditions de prescription et de délivrance des anorexigènes.
- 6 - Arrêté du 10 mai 1995 (J.O. du 16 mai 1995) portant interdiction de l'exécution et de la délivrance de préparations magistrales ou autres préparations à base de certains principes actifs.
- 7 - Arrêté du 25 octobre 1995 (J.O. du 31 octobre 1995) portant interdiction d'exécution et de délivrance de certaines préparations magistrales.
- 8 - Larousse (C.) - Distribution et suivi du traitement par modafinil - *La Lettre du Pharmacologue*, 1995, **9**, (suppl. n°8), 39-42.
- 9 - Anonyme - Abus de Respilène[®] et crises convulsives - *Rev. Prescrire*, 1992, **12**, 479-480.
- 10 - Arrêté du 11 octobre 1995 (J.O. du 28 octobre 1995) modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
- 11 - Arrêté du 11 octobre 1995 (J.O. du 28 octobre 1995) modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances et préparations psychotropes soumises à déclaration d'exportation.
- 12 - Anonyme - Utilisation abusive du flunitrazépam (Rohypnol[®]) par les toxicomanes - *Rev. Prescrire*, 1996, **16**, 376-377.
- 13 - Bourin (M.) - Enfant hyperactif et méthylphénidate - *La Lettre du Pharmacologue* 1997, **11**, 24-26.
- 14 - Baumevielle (M.), Haramburu (F.), Bégaud (B.) - Abuse of prescription medicines in southwestern France - *Ann Pharmacother*, 1997, **31**, 847- 850.
- 15 - Commission des Stupéfiants et des Psychotropes - Résultats de l'enquête concernant la spécialité Orténal[®] - Procès-verbal de la réunion du 24 juin 1993.
- 16 - Anonyme - Valvulopathies cardiaques graves sous anorexigènes - *Rev. Prescrire*, 1997, **17**, 750-751.
- 17 - Arditti (J.), Bourdon (J.H.), Jean (P.H.), Landi (H.), Nasset (D.), Jouglard (J.) et al - Déviation d'utilisation de la buprénorphine dans une série de 50 toxicomanes hospitalisés au CHR de Marseille - *Thérapie*, 1992, **47**, 561-562.
- 18 - Arrêté du 10 septembre 1992 (J.O. du 20 septembre 1992) relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale.

- 19 - Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés.
- 20 - Notes d'information DGS du 15 février 1995 ; 14 décembre 1995 ; 27 juin 1996 relatives au traitement de substitution pour les toxicomanes.
- 21 - Arrêté du 2 octobre 1995 (J.O. du 14 octobre 1995) relatif à la durée de prescription des médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2 mg.

ABSTRACT

Medicine abuse and dependence : recent decisions.

Since the beginning of the 90s, some restrictive decisions concerning psychotropic and narcotic medicines have been taken in France. Some drugs of abuse have been withdrawn from the market either by the French Medicine Agency or by the marketing authorization holder : antiasthmatic powders, zipeprol, fenozolone, etc. Restrictive prescription and dispensing measures have been taken before launching for psychotropic drugs such as methylphenidate and modafinil to prevent abuse. Length of prescription of benzodiazepines, other anxiolytic and hypnotic drugs, has been limited. During the same time, treatment of opioid dependence (methadone and buprenorphine) became available for community primary care.

These new regulatory decisions are aimed to ameliorate prevention and care of medicine abuse.

Key-words : regulation - psychotropic agents - narcotics - dependence.
