

PLAN DE LA THESE

GLOSSAIRE.....	P.19
INTRODUCTION.....	P. 20-21
PREMIERE PARTIE : LA REUNION UNE HISTOIRE DE METISSAGE ET DE CULTURES DIFFERENTES, SANTE DE LA POPULATION.....	P.22
1. HISTOIRE DE L'ÎLE DEPUIS LA DECOUVERTE A NOS JOURS.....	P.23
1.1. SITUATION GEOGRAPHIQUE.....	P.23
1.2. DECOUVERTE.....	P.23-24
1.3. LE MARRONNAGE.....	P.24
1.4. ABOLITION DE L'ESCLAVAGE.....	P.24-25
1.5. PENDANT LES DEUX GRANDES GUERRES.....	P.25-26
1.6. DEPARTEMENTALISATION DE L'ÎLE.....	P.26
2. EVOLUTION DE L'ESPERANCE DE VIE ET EMERGENCE DE NOUVELLES MALADIES CHRONIQUES.....	P.27
2.1. ACCROISSEMENT DE LA POPULATION ET FECONDITE.....	P.27
2.2. ESPERANCE DE VIE ET PATHOLOGIES CHRONIQUES.....	P.28-30
3. DIFFERENTES REPRESENTATION DE LA SANTE.....	P.31-32
DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE LA MOLECULE ETUDIEE, STATISTIQUES DE DELIVRANCE AUX USAGERS, ADDICTIONS ET MECANISMES DE DEPENDANCE.....	P.33
1. PHARMACOLOGIE DE L'ARTANE® (TRIHEXYPHENIDYLE).....	P.34
1.1. MECANISME D'ACTION ET INDICATIONS.....	P.34
1.2. PHARMACOCINETIQUE.....	P.35
1.3. EFFETS INDESIRABLES.....	P.35
1.4. CONTRE INDICATION.....	P.36
1.5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	P.36
1.6. FORMES DE TRIHEXYPHENIDYLE DISPONIBLES.....	P.36
1.7. RECOMMANDATIONS.....	P.36

2. PRESENTATION MEDICO-ECONOMIQUE DU PRODUIT	P.37
2.1. DATE DE MISE SUR LE MARCHE, PRIX ET REMBOURSEMENT	P.37
2.2. SERVICE MEDICAL RENDU.....	P.37
2.3. PLACE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE.....	P.38
3. DE L'INTERROGATION A LA SUSPICION.....	P.38-39
3.1. TENDANCES DE CONSOMMATION DE PSYCHOACTIFS A LA REUNION.....	P.40
3.1.1. CONSOMMATION D'ALCOOL.....	P.40-42
3.1.2. CONSOMMATION DE CANNABIS.....	P.42-43
3.1.3. MEDICAMENTS DETOURNE DE LEUR USAGE.....	P.43
a) DEFINITIONS : PHARMACODEPENDANCE, MESUSAGE ET ABUS D'UNE SUSBTANCE PSYCHOACTIVE.....	P.43
b) FINALITES DE L'USAGER.....	P.44
c) PRINCIPAUX PSYCHOTROPES NON OPIACES.....	P.45
4. MECANISMES DE LA DEPENDANCE.....	P.47
4.1. LA DOPAMINE, RÔLE CENTRAL.....	P.47-48
4.2. MECANISME PHYSIOLOGIQUE DE LA DEPENDANCE.....	P.49
4.3. MECANISME D'EXCITATION DE LIBERATION DE DOPAMINE CHEZ LES USAGERS DEPENDANTS.....	P.50-52
4.4. PERTURBATION DE LA REGULATION CORTICALE.....	P.53-54
5. STATISTIQUES DE VENTE D'ARTANE® 5 MILLIGRAMMES.....	P.55
5.1. AU NIVEAU DEPARTEMENTAL.....	P.55
5.2. HISTORIQUE DES DELIVRANCES A LA PHARMACIE.....	P.56-57
5.2.1. PROFILS DES USAGERS RENCONTRES A LA PHARMACIE	P.57-58
5.2.2. DES MEDECIN GENERALISTES PEU SCRUPULEUX.....	P.58-60
5.3. USAGES ET PRATIQUES LOCALES DE CONSOMMATION VUS PAR LES ADDICTOLOGUES.....	P.61
5.3.1. LA POLYCONSOMMATION.....	P.61
5.3.2. PROFILS DES PATIENTS DEPENDANTS VUS PAR LES ADDICTOLOGUES.....	P.62-63

6. LES EFFETS PHARMACOLOGIQUES DU THP	P.63
6.1. EFFETS RECHERCHES DECRITS PAR LES CONSOMMATEURS DANS LE CADRE DU MESUSAGE	P.63
6.2. EFFETS NON RECHERCHES (EFFETS INDESIRABLES).....	P.64
6.3. TOXICITE DU THP.....	P.64-65
7. MODALITE D'UTILISATION DE L'ARTANE CHEZ LES CONSOMMATEURS LOCAUX.....	P.66
8. TRAFIC DE LA SPECIALITE ARTANE®.....	P.67
8.1. MONETISATION DU TRAFIC ET SAISIES DOUANIERES.....	P.67
8.2. POSSIBLES ORIGINES DE L'EXPLOSION DU NOMBRE DE DELIVRANCE D'ARTANE A LA REUNION.....	P.68
8.2.1. LE CAS DU ROHYPNOL.....	P.68
8.2.2. LE CAS DU « ZAMAL ».....	P.69
8.3. AUGMENTATION DES REMBOURSEMENTS DE LA MOLECULE.....	P.69
8.4. NOUVELLE TENDANCE A LA HAUSSE POUR LES DELIVRANCES DE RIVOTRIL.....	P.70
8.5. EMERGENCES DE NOUVEAUX RISQUES ET STRATEGIES COMPENSATOIRES DE L'USAGER DEPENDANT	P.70
9. FALSIFICATION D'ORDONNANCE.....	P.71-73

**TROISIEME PARTIE : SOLUTIONS ENVISAGEABLES, PRISE EN CHARGE
MEDICALE, TROUBLES PSYCHIATRIQUES ASSOCIES, EDUCATION
THERAPEUTIQUE DU PATIENT ET PREVENTION**P.74

1. DE LA COMPREHENSION A L'ACCOMPAGNEMENT DANS LA TOXICOMANIE A L'ARTANE®	P.75
1.1. TROUBLES PSYCHIATRIQUES DES PATIENTS TOXICOMANIAQUES...P.76	
1.1.1. TROUBLES NON SPECIFIQUES	P.76
1.1.2. PATHOLOGIES DE LA PERSONNALITE	P.76-77
1.1.3. COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES DE LA TOXICOMANIE	P.77-78
1.2. EDUCATION DU PATIENT	P.78
1.2.1. LES CSAPA	P.78

1.2.2. LES CAARUD.....	P.76-77
1.2.3. ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES ET PROGRAMMES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE.....	P.79
1.3. SOLUTIONS ENVISAGEABLES.....	P.80
1.3.1. LE RETRAIT DU MARCHE.....	P.80
1.3.2. MODIFICATION DE L'AMM ET DES RCP.....	P.80
1.3.3. PRESCRIPTION RESERVEE AUX SPECIALISTES EN NEUROLOGIE ET PSYCHIATRIE.....	P.81
1.3.4. INSCRIPTION AU TABLEAU DES STUPEFIANTS.....	P.81-83
2. PRISE EN CHARGE ADDICTOLOGIQUE DES PATIENTS DEPENDANTS AUX PSYCHOTROPES.....	P.84
2.1. L'EXEMPLE DES BENZODIAZEPINES.....	P.84-87
2.2. PRATIQUES MEDICALES LOCALES.....	P.87-88
2.3. STATISTIQUE DE DELIVRANCE DU PARKINANE LP® 5 MILLIGRAMMES..	P.89-90
2.4. MODELISATION PHARMACOCINETIQUE DU PARKINANE LP® ET DE L'ARTANE®.....	P.90-91
2.5. EXEMPLE DE PRESCRIPTION.....	P.82-94
CONCLUSION	P95-96

GLOSSAIRE

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

API : alcoolisation ponctuelle importante

ARS OI : agence régionale de santé océan indien

CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CEIP : centre d'évaluation et information sur la pharmacodépendance

CHU : centre hospitalier universitaire

CSAPA : centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie

DP : dossier pharmaceutique

HAS : haute autorité de santé

HPST : hôpital patient santé territoires

ORS OI : observatoire régional de santé océan Indien

OSIAP : ordonnances suspectes et indicateurs d'abus possibles

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SMR : service médical rendu

THP : trihéxyphénidyle

INTRODUCTION

Le territoire français se compose de nombreux départements et territoires d'outre-mer, c'est-à-dire tout territoire Français se trouvant en dehors du continent européen. C'est une richesse. J'ai choisi de m'établir sur l'île de la Réunion pour effectuer le stage d'application de sixième année, en vue d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. Je m'étais alors donné comme objectif de trouver un sujet de thèse d'exercice en arrivant dans la pharmacie maître de stage.

Je me suis heurté à une problématique particulière à la Réunion. Lors des délivrances de médicaments, je me suis aperçu qu'une molécule, qui en métropole tombais en désuétude, était sur cette île devenue icône du détournement et du mésusage. Il s'agit de L'ARTANE® ou dans sa dénomination commune internationale, *trihexyphénidyle*, que nous nommerons THP tout au long de cette présentation.

Je me suis alors intéressé à ce médicament, et, en enquêtant notamment dans la pharmacie où j'effectuais le stage, je me suis rendu compte qu'il s'agissait d'un véritable fléau qui existait depuis plusieurs dizaines d'années. A l'occasion de recherches et grâce aux publications de l'ARS Océan Indien (Agence régionale de santé), j'ai pu apprécier le caractère urgent d'une prise en charge médicale des personnes dépendantes au THP au vu du détournement de la dite molécule, du trafic qui s'est établi, mais aussi insister sur l'explosion du nombre de délivrances ces trois dernières années.

Je m'emploierai dans un premier temps à retracer l'histoire de cette île qui reste importante dans la compréhension des pratiques médicales locales. J'étudierai l'objet de ce détournement, la physiopathologie de l'addiction et les effets secondaires à la prise de THP à court et à long terme. La troisième partie de cette dissertation nous amènera à penser autour des solutions de prise en charge médicales et pharmaceutiques.

Le rôle que nous avons à jouer en tant que pharmacien n'est pas négligeable, et nous nous devons d'agir face à ce genre de situation qui porte atteinte à l'état de santé de la population notamment en nous intégrant dans le parcours de soins en collaboration plus étroite avec les médecins généralistes et spécialistes de ville ou d'hôpital.

Dans les solutions que nous pourrons apporter, il est important de prendre en compte l'histoire du développement de la population de cette île singulièrement par ce que ses habitants ont traversés.

Rapport Gratuito.com

Première partie :

La Réunion, une histoire de métissage et de cultures différentes, santé de la population.

1.Histoire de l'île depuis sa découverte à nos jours :

1.1. Situation géographique :

La Réunion est une île tropicale, volcanique et montagneuse située dans l’Océan Indien juste au-dessus du tropique du capricorne, à 200 kilomètres au sud-ouest de l’île Maurice et à 800 kilomètres à l’est de Madagascar. Le climat est tropical. Elle forme avec les îles Maurice et Rodrigues l’archipel des Mascareignes. D’une superficie de 2512 km² cette île possède le plus haut sommet de l’océan indien, le Piton des Neiges culminant à plus de 3000 mètres, volcan éteint depuis plus de 12 000 ans. Cependant un autre volcan reste actif sur l’île, et il s’agit là d’un des plus actifs au monde : le Piton de la Fournaise, avec en moyenne une éruption chaque année sans risque pour la population puisqu’il fait partie des volcans dits effusifs. (1)

1.2. Découverte :

L’île est dans un premier temps découverte par des navigateurs arabes au Xe siècle mais elle ne fut habitée qu’à partir de l’arrivée des français au XVIIe siècle après un échec de colonisation de Madagascar. La date de prise de possession par la France n’est pas officielle mais certains historiens affirment qu’en 1638 l’équipage du vaisseau le « Saint-Alexis » débarque sur l’île. L’année 1642 marque alors la prise de pouvoir par la France de ce qui deviendra l’île Bourbon. Plusieurs autres débarquements ont lieu par la suite (portugais, hollandais, britanniques) et plusieurs noms défileront selon les nationalités dont celui des Mascareignes (qui en fait comprend les îles de Maurice et Rodrigues). Les premiers réels habitants sont des mutins français, en révolte contre l’autorité de la France, et qui arrivent, selon les versions historiques entre 1646 et 1669.

C'est avec l'initiation à la culture au café en 1715 que se fait ressentir un besoin immense de « main d'œuvre », l'esclavage se développe sur l'île, cette immigration de masse contribue à vectoriser sur l'île des maladies jusque-là inconnues, comme par exemple (et de façon non exhaustive) : le paludisme, la lèpre, ou la variole. (2)(5)

1.3. Le « marronnage » :

Avec l'esclavagisme, la notion de « marronnage » fait son apparition. En effet, la non reconnaissance en tant qu'êtres humains, la séparation des familles et la confiscation des libertés obligent les esclaves à fuir vers les hauts de l'île. Rares sont ceux qui bravent l'autorité à l'époque mais le phénomène prend de l'ampleur. Pillages et captures de femmes par les évadés vont pousser le gouvernement à mettre en place la « chasse aux marrons ». Les « fugitifs » étaient sévèrement punis. Sur la période 1725-1765 presque 300 sont tués et quasiment 400 capturés (les documents relatifs à l'histoire du marronnage existent bel et bien mais en petit nombre, malgré l'importance du phénomène, le gouvernement en place de l'époque a laissé peu de traces écrites sur le sujet. Le problème n'est pas seulement une question de conservation d'archives, mais un manque suspect d'informations...).

Cependant cette expiation n'a pas empêché le marronnage de durer jusqu'à l'abolition de l'esclavage. (2)(3)(4)(5)

1.4. Abolition de l'esclavage :

En France métropolitaine au mois de février 1848 un mouvement révolutionnaire substitue la II^e république à la Monarchie de Juillet du Roi Louis-Philippe Ier. Un gouvernement provisoire de coalition s'installe, ce n'est qu'en mai 1848 que Napoléon III est élu président de la république française. 1848 est l'année des révoltes en Europe et c'est lors du mouvement protestataire français de février 1848 que le gouvernement provisoire de la république étend les libertés aux différentes colonies.

Victor SCHOELCHER à l'époque sous-secrétaire d'Etat, propose un décret d'abolition de l'esclavage qui est adopté par l'assemblée constituante. C'est alors que le commissaire de la République mandaté, Joseph SARDA GARRIGA débarque sur l'île Bourbon et, proclame le **20 décembre 1848** l'officielle abolition de l'esclavage. Le court printemps révolutionnaire a eu un

impact considérable sur l'île, plus de 60 000 esclaves sont libérés alors que l'île ne comptait qu'un peu plus de 100 000 habitants.

Dans les années qui suivent le décret SCHOELCHER (période 1849-1859), les esclaves affranchis quittent les plantations des champs alors que les colons se destinent vers une agriculture hautement plus lucrative : la canne à sucre. Ils décident alors de procéder à l'importation d'une main d'œuvre économiquement intéressante et « malléable ». Plus de 30 000 personnes arrivent sur l'île, il s'agit de travailleurs Africains, Comoriens, et Malgaches dans un premier temps, avant que des protestations ne « ferment le marché Africain ». C'est alors que l'augmentation du nombre de travailleurs venant des Indes se fait ressentir, il s'agit dans un deuxième temps de Chinois, Vietnamiens et quelques aborigènes d'Australie.

Le développement économique se poursuit via cette constante arrivée migratoire de travailleurs étrangers et à la croissance de la culture de la canne à sucre qui arrive à son apogée dans les années 1850-1860. Les habitants de l'île s'enrichissent (surtout les propriétaires et les commerçants) et les équipements se développent. Cependant la production sucrière s'écroule entre 1860 et 1870. L'île se trouve face à une crise économique, tous les travaux sont ralenti ou à l'arrêt, alors même que la production agricole se diversifie. Et par conséquent à la fin du XIXe siècle et au début du XXe, et à la veille des deux conflits mondiaux, la conjoncture économique reste fragile sur l'île. (2)(5)

1.5. Pendant les deux grandes guerres :

La Réunion reste une colonie lointaine et délaissée par la métropole. Pendant la Première Guerre mondiale elle est totalement isolée et lorsque les mobilisés réunionnais rentrent chez eux, l'introduction de la grippe espagnole est une hécatombe : sur la période de l'entre-deux-guerre elle fait entre 20 000 et 70 000 victimes selon les sources. Après avoir emporté les plus faibles, et avec une réaction tardive de l'état à l'enrayer, la grippe espagnole est arrêtée dans son expansion par de successives campagnes de vaccination et de mises en quarantaines. Toute l'île est touchée.

Le besoin de main d'œuvre pour pallier au manque démographique se fait à nouveau ressentir. Entrent alors sur l'île des Chinois de Canton et des Indiens de la province de Surat et Goudjérat.

A la déclaration de la deuxième guerre mondiale en 1939, il y a, comme lors du premier conflit mondial un fabuleux élan patriotique sur l'île. Mais à la capitulation de la France la Réunion s'affilie finalement au régime Pétainiste de Vichy. C'est une déroute économique, le ravitaillement se fait de plus en plus rare et l'île est à nouveau en quasi autarcie. En 1943 l'île connaît une famine et manque cruellement de médicaments, pour pallier à ce manque la population fait preuve d'ingéniosité et a de plus en plus recours à la « médecine pays », notamment à l'utilisation de plantes médicinales et de la médecine du corps et de l'esprit.

(2)(3)(5)

1.6. Départementalisation de l'île :

En 1945 à la capitulation de l'Allemagne, la gauche triomphe sur l'île et Raymond VERGES ainsi que Léon DE LEPERVANCHE vont tous deux représenter la Réunion à l'Assemblée Nationale.

La départementalisation de la Réunion est proposée et votée à l'unanimité.

Le général de GAULLE visite l'île en 1959 suite à la volonté de mieux connaître les départements d'outre-mer. Sa visite est décisive puisque peu de temps après les investissements explosent. Les transformations s'accélèrent, les conditions de vie s'améliorent et la population s'accroît d'année en année.

La modernisation de l'île depuis ce point de départ permet un désenclavement des hauts de l'île notamment par la densification du réseau routier et du développement des télécommunications.

(2)(5)

2. Evolution de l'espérance de vie et émergence de nouvelles maladies chroniques :

2.1. Accroissement de la population et fécondité :

Le nombre de Réunionnais est estimé par l'INSEE à 845 000 habitants au premier janvier 2014. La croissance démographique s'est ralentie ces dernières années, mais elle est marquée par des départs plus nombreux que les arrivées. Elle s'élève à 1,0 % entre 2007 et 2012 alors qu'elle pouvait être de 1,8% dans les années 1990 et de 1,5% entre 2000 et 2007.

Cependant, le solde naturel explique à lui seul l'accroissement de la population avec des naissances plus nombreuses que les décès. Il y a ainsi chaque année 10 000 résidants supplémentaires.

Elle enregistre un niveau de fécondité plus important qu'en métropole, avec 2,40 enfants par femme contre 1,98 en métropole, mais plus spécifiquement pour les moins de 20 ans. La fécondité des jeunes Réunionnaises est deux fois plus élevée qu'en métropole, 0,7 enfants par femme contre 0,3.

Du côté des indicateurs défavorables, il est à souligner une mortalité élevée est à souligner (7,5 pour mille naissances contre 3,3 pour mille en métropole), ainsi qu'un nombre plus important de naissances d'enfants prématurés et hypotrophes. (6)(7)

2.2. Espérance de vie et pathologie chroniques :

Terre multiculturelle l'île de la Réunion s'est donc bâtie par des couches successives d'immigration, de colonialisme et d'affranchissement d'esclaves. Peuplée depuis le milieu du XVIIème siècle seulement cette île a connu ces cinquante dernières années une modification intense de ses modes de vie. **L'espérance de vie à la naissance s'est particulièrement améliorée, en 2013 elle atteint 77 ans pour les hommes et 83,5 ans pour les femmes** (contre 85,0 ans pour les femmes et 78,9 ans pour les hommes en moyenne sur le sol métropolitain pour l'année 2015).

La communauté Réunionnaise a depuis quelques décennies connu une profonde modification de ses marqueurs sociaux-sanitaires et de santé sur fond d'une **évolution raccourcie à l'échelle d'une génération**. Ces améliorations ont permis une forte évolution des conditions de vie là où il fallut bien plus de temps dans la plupart des pays européens. Ces perturbations du modèle **sociétal** vers un archéotype **occidental** a vu émerger des « **maladies de civilisation** ». Ce qui s'est traduit par un fort recul des maladies infectieuses mais qui a d'autre part favorisé l'émergence de nouveaux risques dans la santé des Réunionnais.

Ces nouveaux risques sont les pathologies chroniques dont les atteintes cardio-vasculaires, métaboliques (principalement représentées par le diabète), les maladies mentales, en grande partie liées à l'alcoolisme et aux toxicomanies, et qui sont à l'origine de nombreux passages à l'acte (comme les suicides ou les violences), ainsi qu'une augmentation de la prévalence des maladies respiratoires (notamment de l'asthme) et des maladies liées à l'âge, dégénératives ou non.

Les principaux comparatifs entre la Réunion et la métropole, de mortalité par cause principale de décès sont réunis dans le tableau suivant :

	Métropole		Réunion	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
→ Maladies infectieuses et parasitaires	20,5	11,8	34,6	22,4
→ Tumeurs	353,7	170,7	287,2	154,1
Maladies du sang et des organes hématopoïétiques	4,3	2,7	1,1	3,7
→ Maladies endoc., nutri. et métaboliques	33,7	25,3	75,6	74,5
<i>Diabète sucré</i>	12,8	14,3	7,7	60,2
→ Troubles mentaux et du comportement	29,6	22,0	46,2	14,6
<i>Abus d'alcool</i>	7,8	1,8	23,9	3,3
Maladie du système nerveux et des organes des sens	47,6	40,4	50,3	34,4
→ Maladies de l'appareil circulatoire	289,9	178,0	374,8	252,0
→ Maladies de l'appareil respiratoire	74,3	34,9	123,3	52,4
<i>Asthme</i>	1,4	1,7	5,1	6,0
Maladies de l'appareil digestif	27,5	19,0	37,3	19,6
<i>Maladies chroniques du foie</i>	18,5	6,7	22,6	12,3
Infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	2,3	2,6	2,2	2,9
Maladies du système ostéo-articulaire	4,8	5,5	4,7	3,6
Maladies de l'appareil génito-urinaire	18,2	10,4	18,4	12,5
Complications de grossesse, accouchement	-	0,2	-	0,8
Certaines infections périnatales	2,5	1,9	4,9	5,7
Malformations congén. Et anom. Chromosomiques	2,9	1,2	2,5	3,4
Symptômes et états morbides mal définis	64,9	43,9	61,2	47,2
Causes externes	82,3	37,4	86,7	36,0
→ Accidents de transport	11,8	3,4	16,2	3,4
<i>Suicides</i>	25,9	8,2	22,5	4,7
Total	1079	617	1238	756

Sources : INSERM-CépiDc, INSEE (estimations de population) – Exploitation ARS-OI

(*) Taux de mortalité par cause de décès standardisé sur la population France entière, RP 2006, deux sexes.

Les taux de mortalité par cause principales de décès les plus représentatifs (chaque flèche de couleur représente les plus grandes différences entre la métropole et la Réunion) :

- Le taux de décès par maladie infectieuse ou parasitaire est presque 1.5 fois plus élevé pour les hommes et deux fois plus élevés pour les femmes en comparaison avec la métropole.

Nota bene : Malgré le bouleversement des conditions sociales et sanitaires, la situation géographique afro tropicale de l'île, proche de pays où les risques sanitaires ne sont pas maîtrisés, l'expose à de nombreuses maladies vectorielles notamment d'arboviroses comme le démontre l'épidémie de chikungunya en 2005/2006. L'INVS (institut de veille sanitaire) a estimé

qu'environ 266 000 personnes ont présenté « à un moment ou à un autre une forme clinique de la maladie ».

Au moins 248 décès ont été imputables directement ou indirectement à l'arbovirus transmis par le moustique Aedes.

L'incidence de la leptospirose y est également 20 fois plus élevée par rapport à la métropole.

- Les décès par tumeurs sont moindres à la Réunion.
- Pour les maladies endocriniennes nutritionnelles et métaboliques, le diabète (qu'il soit de type 1 ou de type 2) tue près de 5 fois plus les femmes Réunionnaises comparativement à la métropole, l'impact est moindre concernant les hommes.
- Les troubles mentaux et du comportement sont ici principalement représentés par les décès dus à l'abus d'alcool et concernent essentiellement les hommes, près de trois fois plus de décès masculins liés à cet abus, nous y reviendrons dans la deuxième partie plus précisément.
- Les maladies de l'appareil circulatoire tuent en moyenne sur 100 000 habitants 86 hommes et 74 femmes de plus à la Réunion que dans l'hexagone.
- Pour les maladies respiratoires, l'impact est près de deux fois plus élevé pour les hommes et est d'un tiers plus important pour les femmes.
- Enfin pour les causes externes, les accidents de transport représentent une surmortalité par rapport à la métropole, exclusivement pour les hommes.

Ces comparatifs de taux de mortalité sont standardisés par rapport à 100 000 habitants. Au total sur 100 000 habitants 1079 hommes et 617 femmes métropolitains meurent par ces causes principales de décès. Sur l'île 1238 hommes et 756 femmes meurent par les mêmes causes de décès. Ce qui représente une **surmortalité moyenne homme et femme confondus de près de 19%** par rapport à la métropole. (6)(7)

L'évolution des conditions sociales et sanitaires sur une seule génération par une occidentalisation massive de l'île est-elle à l'origine de l'explosion de ces « maladies de civilisation ? La prévention reste un pilier dans toutes les causes évitables d'incidence ou de gravité de beaucoup de pathologies.

3. Différentes représentations de la santé :

En ce qui concerne la santé des Réunionnais il faut prendre en compte la duplicité du modèle médical occidental avec le modèle Réunionnais original (« médecine pays »), soit deux constitutions différentes de la représentation du corps et de la santé. De nombreux ouvrages d'anthropologie médicale ont montré depuis une trentaine d'années qu'elle était puissamment ancrée dans l'esprit des Réunionnais. Les travaux de Jean Benoist, Patrice Cohen, ou encore Laurence Tibère et Laurence Pourchez ont pu la mettre en exergue.

Le premier modèle est local, il provient des croyances et des coutumes Réunionnaises, donc de l'histoire de l'île et des différentes vagues d'immigration qui l'on construite. Cette représentation est ancrée dans le modèle familial et populaire, on parle de médecine des humeurs. Et afin de vous faire comprendre je cite Laurence Pourchez : « *À La Réunion, les démarches individuelles et familiales visant à traiter la maladie, le malheur, sont indissociables d'un rapport au sacré. Et si, en d'autres endroits du monde, le substrat africain a dominé (et, en accord avec une idée émise depuis longtemps déjà par Jean Benoist, je pense notamment au Brésil), l'hindouisme apparaît, dans le contexte réunionnais, comme l'élément moteur des dynamiques à l'œuvre.*

Dans ce cadre, les pratiques thérapeutiques, la (les) religion(s) et les conduites qui y sont associées, registres indissolubles, constituent l'une des clés d'analyse de la créolisation et de la société réunionnaise elle-même. » Extrait du texte publié dans l'ouvrage **Penser le monde, penser les médecines** chapitre 13, pp. 287-306. Paris : Éditions Karthala, 2005, 326 pp (8)(9)

En proportion, de la plus importante à la moins importante, les principales religions représentées à la Réunion sont : le christianisme, l'hindouisme, l'islamisme, le bouddhisme, le protestantisme ...sans que des chiffres réels puissent être communiqués. (10)

L'autre modèle est occidental, biomédical et scientifique provenant de l'hexagone, celui que j'ai appris tout au long de mes études à la faculté de pharmacie.

Deux idéologies sont alors en constante interaction mais elles ne communiquent pas vraiment. Alors toute action de prévention de la santé qui ne prend pas en compte cette duplicité est prédestinée à l'échec. Cet aspect est même très important, il est à prendre en compte dans les solutions que l'on pourra apporter au cours de cette thèse.

Aujourd'hui à la Réunion, le point d'orgue en matière de santé reste la prévention en prenant en compte les différentes représentations de la santé notamment dans la lutte contre la toxicomanie. Présentons désormais le médicament qui m'a tant interpellé lors de mon stage d'application.

Deuxième partie :

Présentation de la molécule étudiée, statistiques de délivrance aux usagers, addictions et mécanismes de dépendance

Nous allons concentrer notre étude sur le dosage d'ARTANE® à 5 milligrammes, dosage pour lequel ce médicament est devenu symbole du détournement médicamenteux à la Réunion. Intéressons-nous dans un premier temps à la pharmacologie de la molécule, puis, plus tard aux différentes consommations de psychoactifs sur l'île et aux statistiques de délivrance du médicament ainsi que les modalités de l'usage de l'ARTANE® par les consommateurs.

1.

Pharmacologie de l'ARTANE® (trihexyphénidyle) :



1.1.

Mécanisme d'action et indications :

L'ARTANE® ou trihexyphénidyle est un médicament anti-cholinergique, et antagoniste des récepteurs muscariniques centraux (au niveau des récepteurs du striatum et cortico-hypocampiques). Il est surtout actif sur les tremblements extra pyramidaux et la rigidité (hypertonie) et est peu actif sur l'akinésie (difficulté à initier un mouvement).

Au niveau périphérique il possède une action anti spasmodique des fibres musculaires lisses du tube digestif, des voies urinaires, avec un recul du temps de vidange gastrique et de réduction des sécrétions (gastriques, salivaires, lacrymales et sudorales).

Il possède **deux indications dans les RCP**, résumé des caractéristiques du produit (et deux seulement !) :

- Traitement des formes tremblantes de la maladie de PARKINSON en cas de handicap modéré chez le sujet en dessous de 70 ans,
- Syndrome pseudo-parkinsonien induit par les antipsychotiques (neuroleptiques).

1.2.

Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide et importante, le métabolisme est hépatique avec inactivation partielle par hydrolyse enzymatique. L'élimination est urinaire, le THP passe dans le placenta et le lait maternel.

La demi-vie est assez courte : $t_{1/2} = 3$ heures, elle impose de répartir les prises de façon régulière sur tout le nycthémère.

1.3.

Effets indésirables :

Atropiniques qui sont dose-dépendants : bouche sèche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, élévation de la pression intra oculaire, diminution des sécrétions lacrymales, tachycardie, palpitations, risque de rétention urinaire (en cas d'obstacle uréto-prostatique) et de glaucome aigu (en cas de glaucome à angle fermé).

Plus rarement des effets indésirables centraux : excitation, euphorie et hallucinations, confusions mentales, et effet amnésiant notamment chez le sujet âgé, aggravation d'une détérioration intellectuelle dans les démences parkinsoniennes, parotidites suppuratives, éruptions cutanées allergiques.

Le THP aurait un rôle probable dans la genèse et/ou l'aggravation de dyskinésies tardives souvent irréversibles dues aux neuroleptiques.

En cas de **surdosage** les effets atropiniques sont puissants : tachycardie, agitation, confusion mentale, hallucinations (syndrome confusionnel recherché par les toxicomanes), dépression respiratoire ont été décrits.

1.4.

Contre-indications :

- Adénome prostatique.
- Glaucome à angle fermé.
- Cardiopathie décompensée.
- Enfant en dessous de 15 ans.

1.5.

Interactions médicamenteuses :

Qui nécessitent des précautions d'emploi : alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques, il y a un risque de majoration des troubles neuropsychiques. Importance d'une surveillance clinique et biologique assidue surtout en début d'association.

L'association avec le dompéridone et le métoclopramide est déconseillée par l'inhibition de leurs effets sur la motricité digestive.

Interaction à prendre en compte : autres atropiniques dont l'atropine, les antihistaminiques sédatifs de première génération (anti H1), autres antiparkinsonniens anticholinergiques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques, clozapine et les antidépresseurs imipraminiques : il existe une addition des effets indésirables atropiniques à type de majoration des troubles psychiques, rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale...

1.6.

Formes de trihexyphénidyle disponibles :

Formes orales : ARTANE® 2mg boite de 50 comprimés, ARTANE® 5mg boite de 20 comprimés, ARTANE® gouttes buvables, flacon de 30 ml (0.1mg de THP par goutte de solution), PARKINANE LP® (libération prolongée) 2mg boite de 50 gélules, PARKINANE LP® 5mg boite de 20 gélules.

Forme injectable : ARTANE® ampoules 5ml boite de 5, à injecter en intramusculaire.

1.7.

Recommandations :

Il est recommandé d'augmenter progressivement les doses à l'instauration du traitement.

Des précautions d'emploi existent : le THP est à utiliser avec prudence en cas d'angor, de troubles du rythme, hyperthyroïdie, bronchites chroniques (celui-ci augmente la viscosité des sécrétions bronchiques), de troubles prostatiques, et chez les sujets âgés et les conducteurs de véhicules à utiliser avec prudence pour les troubles de l'accommodation et de sédation.

L'administration pendant la grossesse et l'allaitement est à déconseiller, le passage se faisant au travers de la barrière placentaire et dans le lait. (11)

2.

Présentation médico-économique du produit :

2.1.

Date de mise sur le marché, prix et remboursements :

La déclaration de commercialisation date du 19 avril 1952. Aujourd'hui le prix hors honoraire de dispensation s'élève à 1,65 €. L'honoraire de dispensation est lui de 1,02 €, pour un prix total en pharmacie de 2,67 €. La sécurité sociale rembourse le produit à hauteur de 65 % ce qui nous indique le service médical rendu. (12)

2.2.

Service médical rendu (SMR) :

La commission de la transparence de la HAS (haute autorité de santé) indique deux avis pour l'ARTANE® 5 mg, comprimés :

-Valeur du SMR pour l'indication « maladie de Parkinson » : l'avis de la commission de transparence de la HAS indique un service médical rendu faible.

-Valeur du SMR pour l'indication « syndromes Parkinsoniens induits par les neuroleptiques » : l'avis de la commission de transparence de la HAS indique un service médical rendu important. (12)

2.3.

Place dans l'arsenal thérapeutique :

De nos jours le trihexyphénidyle reste une molécule peu prescrite, son apport dans la maladie de Parkinson au vu de son SMR dans cette indication est faible, les neurologues préfèrent les agonistes dopaminergiques en première intention. Seules quelques situations peuvent être favorables à la prescription du THP, lors d'hypersialorrhées ou si le sujet est jeune (en dessous de 65 ans) et que ses fonctions cognitives ne sont pas altérées ou en complément d'une thérapie par lévodopa.

Pour les psychiatres il est un peu plus largement prescrit, mais généralement ils s'orientent tout de même vers du THP à libération prolongée, comme le PARKINANE LP®, ou alors d'autres anticholinergiques au potentiel moins addictifs et aux effets indésirables moindres comme l'AKINETON LP® (bipéridène) ou le LEPTICUR® (tropatépine).

3.

De l'interrogation à la suspicion :

Le trihexyphénidyle sous forme per os « comprimé » ou ARTANE® est l'icône des médicaments détournés de leur usage à la Réunion. Lors de mon stage d'application en officine de sixième année, je me suis heurté à des patients qui étaient dépendants à ce médicament. La problématique était sérieuse au vue de l'envolée des délivrances de trihexyphénidyle sous la forme « comprimé » dosés à 5 milligrammes particulièrement prisée des toxicomanes Réunionnais.

La question du mésusage de l'ARTANE® est bien connue à la Réunion **depuis sa commercialisation**, mais c'est le contexte de l'explosion du nombre de délivrances que je souhaite souligner ici.

Grâce au logiciel d'aide à la dispensation dont est équipée la pharmacie, il est facile de remonter dans l'historique des délivrances de ce médicament. Notre analyse se concentrera sur la forme ARTANE® 5mg comprimé en boîte de 20 de l'année 2013 à 2015 puis sur les six premiers mois de 2016, c'est-à-dire pendant mon stage d'application.

Pour commencer nous allons étudier la consommation d'alcool, de cannabis et d'autres drogues dures, pour finir par les médicaments détournés de leurs usages.

D'après l'Observatoire régional de santé, chaque année en moyenne 790 décès sont imputables directement à l'alcool et au tabac. Les hommes concernent 70% de ces décès, et 40% sont des décès dits prématurés (c'est-à-dire morts avant 65 ans). Cela représente environ deux morts par jour sur l'île ! En ce qui concerne l'usage des substances psychoactives (hors alcool et tabac) donc soit des drogues illicites (principalement le Zamal, en plus de l'arrivée de nouvelles drogues) ou qu'il s'agisse même de médicaments détournés de leur usage il est extrêmement difficile d'en quantifier les conséquences. En voici les principales tendances.

3.1. Tendances de consommation de psychoactifs et addictions à la Réunion :

3.1.1

Consommation d'alcool :

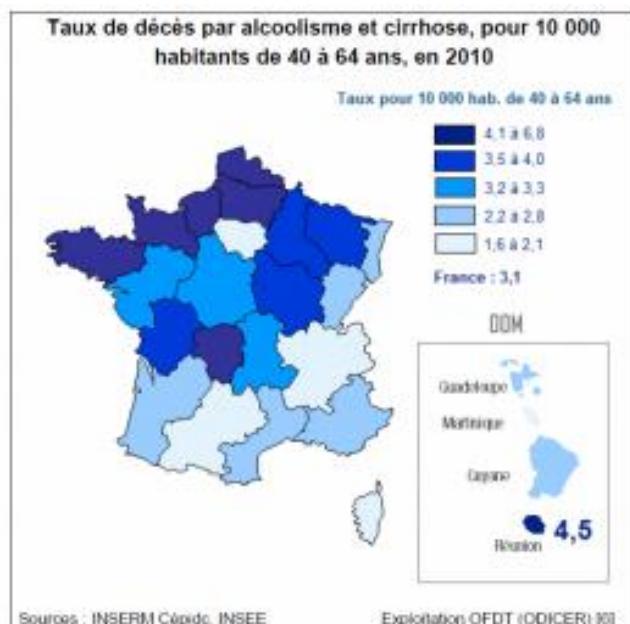
Il faut savoir que l'offre d'alcool est en hausse depuis plusieurs années à la Réunion, en 2014 elle avait augmenté de 8%. 11, 1 litres d'alcool pur sont consommés par habitants et par an en moyenne sur l'île. L'alcool le plus consommé reste la bière.

La FRAR (Fédération régionale d'addictologie réunion) publie en 2015 le document « Lutter plus efficacement contre l'abus d'alcool à la Réunion ».

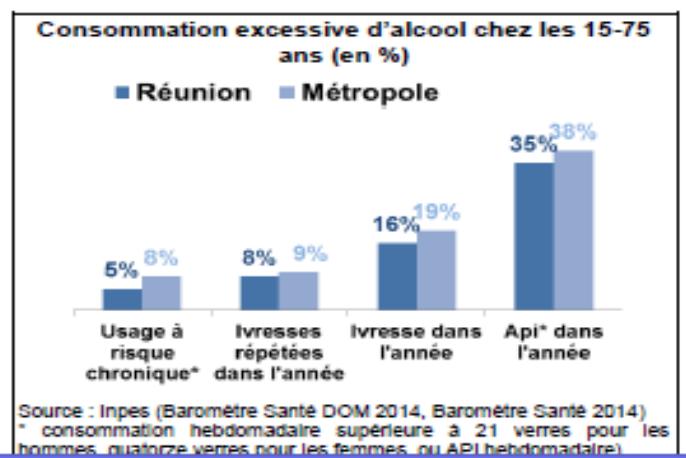
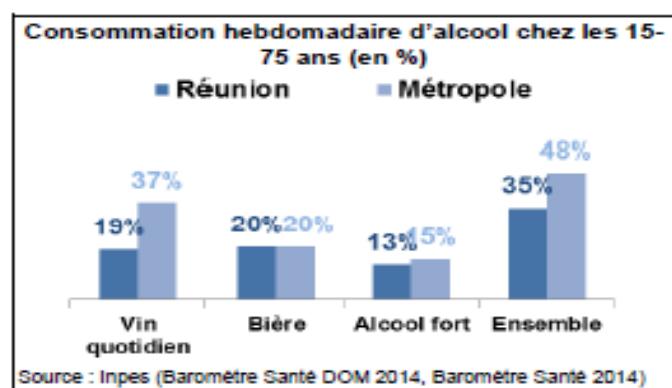
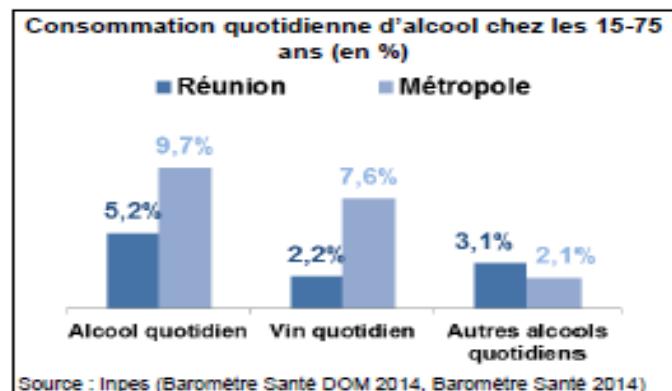
Elle veut alarmer sur le fait que les chiffres de la mortalité due à l'alcool sont sous-estimés puisque qu'ils n'intègrent pas certaines causes de décès c'est-à-dire les cirrhoses et les psychoses alcooliques, les cancers ORL, les suicides, les homicides, les accidents de la voie publique, les maladies transmissibles favorisées par cette alcoolisation.

Je rappelle ici que les décès dus à l'alcool arrivent en deuxième position des mortalités évitables derrière le tabagisme. L'île représente le troisième indice national de mortalité liée à l'alcool derrière la région Nord Pas de Calais et la Bretagne.

L'alcool est impliqué dans plus de 60% des accidents mortels alors que ce chiffre n'est que de 30% en métropole.



L'alcoolisation maternelle est encore la première cause de déficit mental d'origine non génétique secondaire à l'alcoolisation fœtale.



(possiblement par cause religieuse) parmi les Réunionnais peut ainsi expliquer en partie ces résultats de consommations inférieurs, en effet il s'élève à 18% au sein de l'île contre 8% en métropole. (13)

Chez les 15-75 ans la consommation d'alcool qu'elle soit comparativement quotidienne, hebdomadaire ou excessive, est inférieure à la consommation en métropole. Comme dans l'hexagone **les hommes sont en moyenne trois fois plus concernés que les femmes**.

Attention il est nécessaire d'avoir à l'esprit que ces chiffres sont relatifs à des consommations moyennes des différents types d'alcool par habitant, et qu'ils ne prennent pas en compte les quantités absorbées à l'usage !

Les fréquences de consommation hebdomadaire et quotidienne déclarées sont moindres à la Réunion, l'usage à risque chronique paraît moins important, **mais parmi les consommateurs avec un profil à risque, la consommation hebdomadaire est estimée à 36 verres par semaines contre 26 en métropole !**

Le pourcentage d'abstinent

En conclusion pour la consommation d'alcool, elle **est moindre qu'en métropole** mais lorsque le risque d'usage **abusif** est présent, il est **plus élevé qu'en métropole**. Le taux de décès sur l'île pour 100 000 habitants par abus d'alcool est en moyenne de 23.9 hommes et 3,3 femmes contre respectivement 7,8 et 3,3 en métropole.

3.1.2

Consommation de cannabis :

Grâce à différentes enquêtes, principalement l'étude ESCAPAD (enquête sur la santé et les consommations lors de la journée d'appel et de préparation à la défense) et du dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) menées par l'OFDT (Observatoire français des drogues et toxicomanies) on peut affirmer que les consommations de psychoactifs chez les Réunionnais sont moindres qu'en métropoles pour les indicateurs « usage régulier d'alcool, usage quotidien de tabac et usage répété de l'API », alcoolisation ponctuelle importante. **Sauf pour le cannabis** ou les indicateurs locaux sont comparables à ceux utilisés en métropole, mais attention ce résultat ne prend pas en compte les différences de consommations entre les sexes, (chez les garçons ils sont bien plus élevés que chez les filles), et ne prend pas non plus en compte les tendances à l'évolution de ces pratiques.

Les consommations bien que moindre par rapport à la métropole, sont en hausse sur les périodes 2008/2011 et 2011/2014. (Voir tableau suivant)

Plus précisément pour le cannabis, entre 2008 et 2014 l'expérimentation progresse comme l'usage régulier, alors qu'en métropole, la tendance est à la baisse entre 2008 et 2011 suivie d'une hausse entre 2011 et 2014. (13)(14)

CONSOMMATION DE CANNABIS EN % CHEZ LES 17-18 ANS A LA REUNION ET EN METROPOLE						
	LA REUNION			METROPOLE		
ANNEES	2008	2011	2014	2008	2011	2014
EXPERIMENTATION	34	40	44	42	42	48
USAGE REGULIER	4	7	8	7	6,5	9
EVOLUTION		SIGNIFICATIVE	SIGNIFICATIVE		NON SIGNIFICATIVE	SIGNIFICATIVE

Tableau N°1 comparaison de consommation de cannabis chez les 17-18 ans à la Réunion et en métropole

Sources : enquêtes ESCAPAD 2008 à 2014 de l'OFDT les variations sont étudiées par un test du Chi-2 au seuil de 5%

3.1.3.

Médicaments détournés de leur usage :

a) Définitions : pharmacodépendance, mésusage et abus d'une substance psychoactive :

Le mésusage : utiliser un médicament à des fins différentes que les fonctions initiales pour lesquelles il a été développé, c'est-à-dire celles définies par les RCP et l'AMM. Le mésusage peut mener à l'abus et l'abus à la pharmacodépendance.

L'abus : médicalement parlant, l'abus est une utilisation excessive et volontaire d'une substance active.

La pharmacodépendance, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir

chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression » (c'est-à-dire le syndrome de sevrage).

Ces pratiques sont responsables d'intoxications, d'addictions et parfois même de décès. **Les comportements toxicomaniaques peuvent donc être intégrés aux détournements de médicaments.** Certains toxicomanes détournent le médicament de leur usage premier pour modifier le psychisme (psyché), leur perception à l'environnement et leur comportement, en voici les différentes finalités pour l'usager.

b) Finalités de l'usager :

Les finalités sont multiples, l'INSERM en fait le résumé par le biais de la figure qui suit, par différentes études menées auprès d'une population d'usagers de drogues.

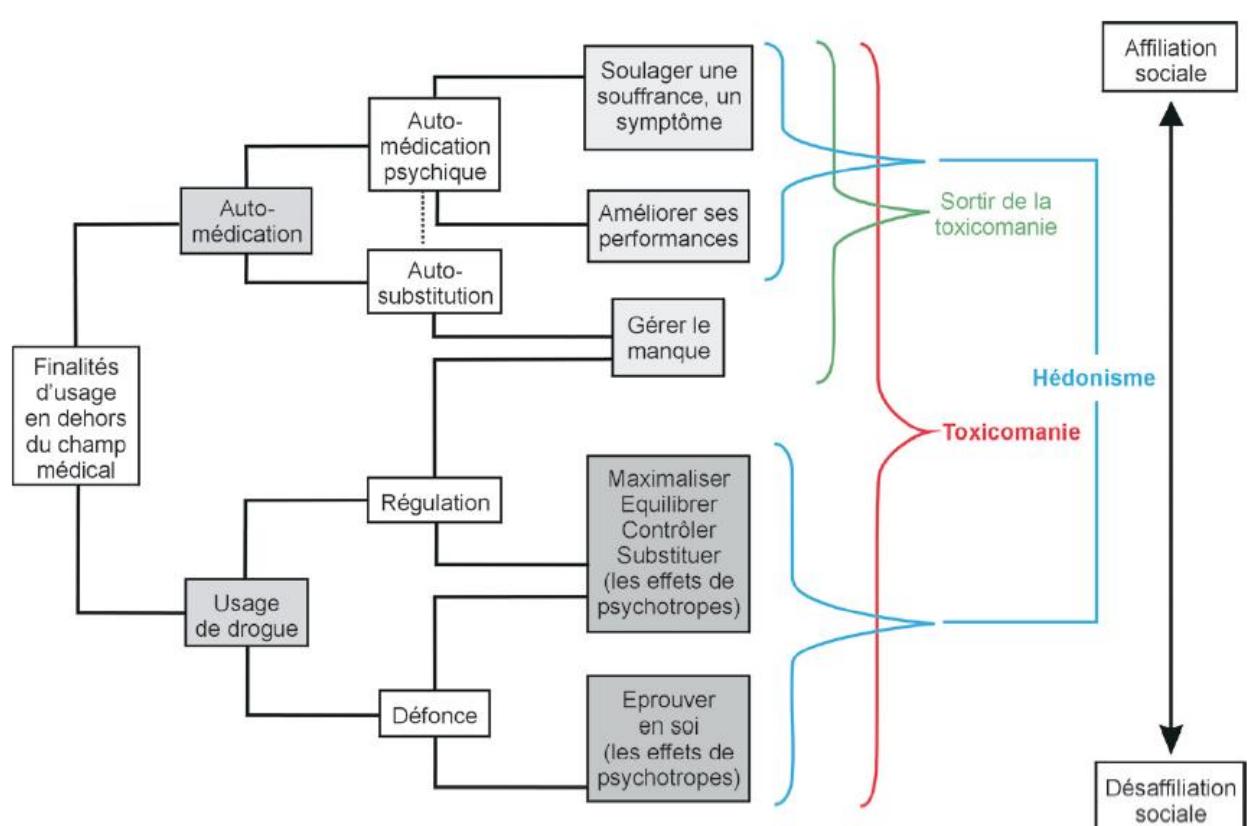


Figure N°1 : Sens et fonctions des usages de médicaments psychotropes en dehors du champ médical

Sources : INSERM Pharmacodépendance et mésusgæ chez les usagers de drogues, partie 7, 2012 (15)

Les jeunes consommateurs peuvent aussi avoir l'envie de faire comme leurs aînés, pour eux il peut s'agir aussi d'un mode d'intégration à une communauté.

Ces pratiques progressent auprès des adolescents et des jeunes adultes, et concernent en particulier les analgésiques, les stimulants et les tranquillisants. Cela implique généralement un détournement des indications thérapeutiques prévues par les différentes AMM. Cependant, si l'objectif est de renforcer l'effet attendu de la molécule, comme pour la codéine par exemple, le dosage est alors augmenté.

c)

Principaux psychotropes non opiacés :

Les principaux psychotropes non opiacés faisant l'objet d'utilisation en dehors du champ médical sont pour la plus part des molécules réservées à des spécialités comme la neurologie ou la psychiatrie.

Les anxiolytiques qui sont principalement représentés par les benzodiazépines, sont des médicaments utilisés pour diminuer les manifestations anxieuses. Ils sont de nos jours souvent prescrits sur de longues durées et induisent dépendance psychique, physique et tolérance avec syndrome de sevrage.

Les hypnotiques, eux, sont des médicaments destinés à provoquer et/ou maintenir un sommeil, ils diminuent largement la vigilance et beaucoup d'entre eux sont des benzodiazépines ou des dérivés.

Les antidépresseurs : donnent plus rarement l'accès à un usage addictif.

Les thymorégulateurs ou régulateurs de l'humeur comme le LITHIUM® peuvent aussi faire l'objet d'un détournement d'usage.

Les antipsychotiques ou neuroleptiques utilisés dans le traitement des psychoses notamment de la schizophrénie sont eux aussi fréquemment décrits.

Et enfin les psychostimulants comme la RITALINE® ou le MODIODAL®, peut être pouvons-nous ranger l'ARTANE® dans cette catégorie ... ! (16)

Localement à la Réunion, les trois produits les plus fréquemment utilisés sont l'ARTANE®, le RIVOTRIL®, et anciennement le ROHYPNOL® avant qu'il ne soit retiré du marché en 2013 à cause d'un détournement prenant trop d'ampleur malgré des restrictions d'usage. (13)(14)(15)

Attelons-nous désormais à étudier les mécanismes de la dépendance. Indépendamment du fait qu'il s'agisse de substances opioïdes ou non, les récepteurs neuronaux cérébraux utilisés sont les mêmes que pour toute substance apparentée et endogène.

4.

Mécanismes de la dépendance :

4.1.

La dopamine, rôle central :

La dopamine est à l'évidence un neuromédiateur central dans la mise en place des mécanismes de la dépendance, d'autres molécules sont également impliquées, principalement le **GABA** (acide aminé inhibiteur), le **glutamate** (acide aminé excitateur), **la noradrénaline**, **la sérotonine** et **les peptides opioïdes**. Leur implication peut être directe ou indirecte via des interactions complexes avec le système dopaminergique. En voici les principales structures cérébrales modélisées pour le système de récompense :

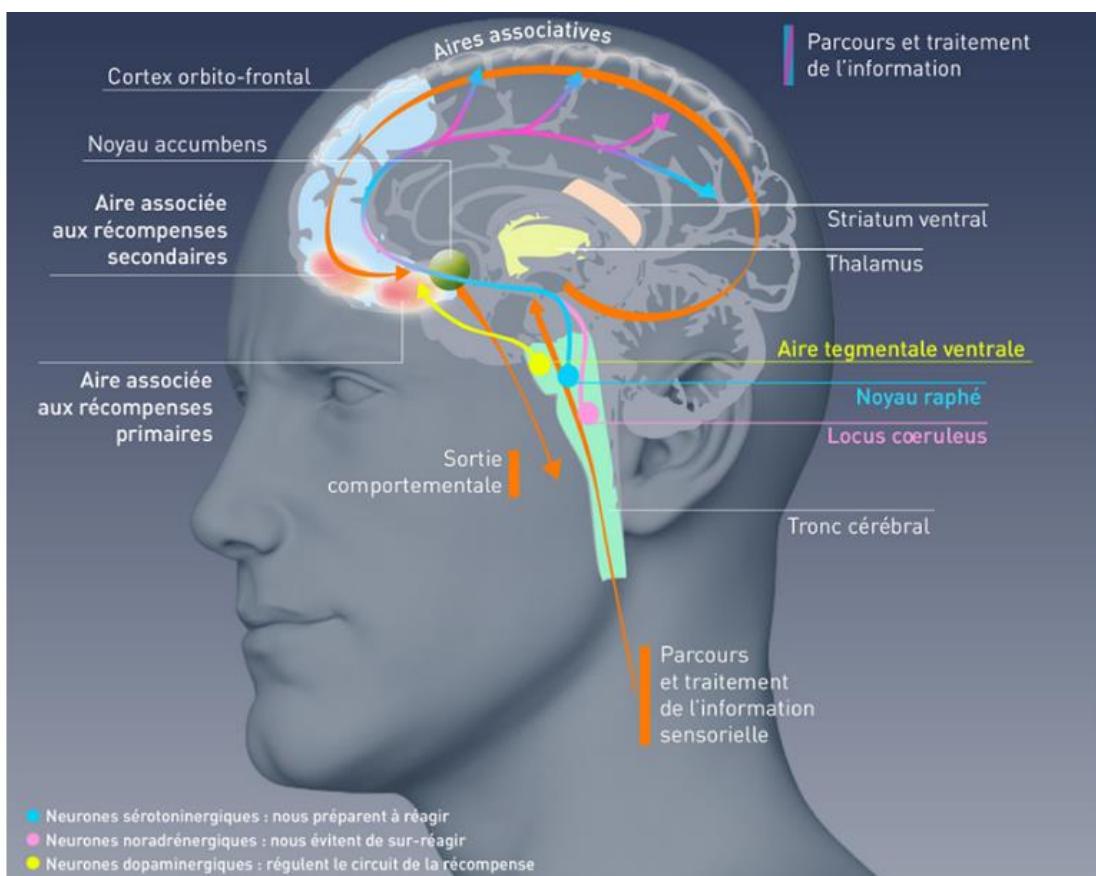


Figure N°2 : représentation des principales structures en causes dans le circuit hédonique de l'addiction

Sources INSERM dossier addiction, neuroscience, décembre 2014

Schématiquement les principales structures du circuit hédonique et les interactions entre les neurones des différentes architectures de la récompense sont bien centralement liées par la dopamine. Ces structures cérébrales sont, et dans l'ordre de parcours de l'information sensorielle : le locus coeruleus, le noyau raphé, l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et enfin le cortex pré-frontal qui analyse et renforce la prise de décision.

Le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale sont, elles, les structures cérébrales les plus centrales dans le circuit de récompense et l'installation de l'addiction.

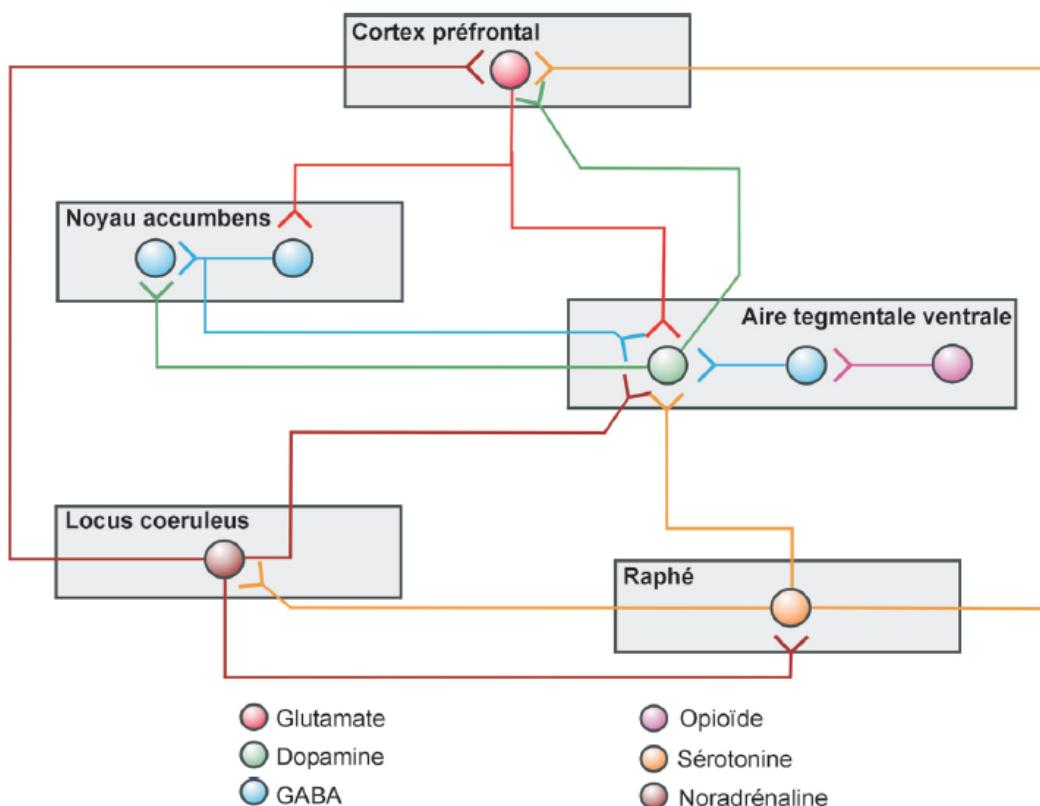


Figure N°3 : schéma simplifié des connexions neuronales multidirectionnelles entre les principales structures cérébrales du circuit hédonique. Source : INSERM addictions et neurosciences 2014

(17)(18)(19)(21)

4.2.

Mécanisme physiologique de la dépendance :

Les plaisirs dits naturels, comme la consommation de nourriture, le sexe, et les consommations de substances addictives utilisent les mêmes voies de récompense : ils augmentent la concentration de **dopamine** dans la région cérébrale du nucleus accumbens. Les neurones dopaminergiques sont eux-mêmes régulés par d'autres substances endogènes (endorphines, endocannabinoïdes, GABA, conféré schéma précédent).

Elles agissent en **stimulant soit la libération de vésicules soit l'inhibition d'une recapture** de la dite substance par le neurone émetteur, et augmente alors les motivations à reproduire les sensations de bien-être et de plaisir qu'elles procurent à l'usager, par le biais des systèmes de récompenses ainsi qu'une mise en mémoire.

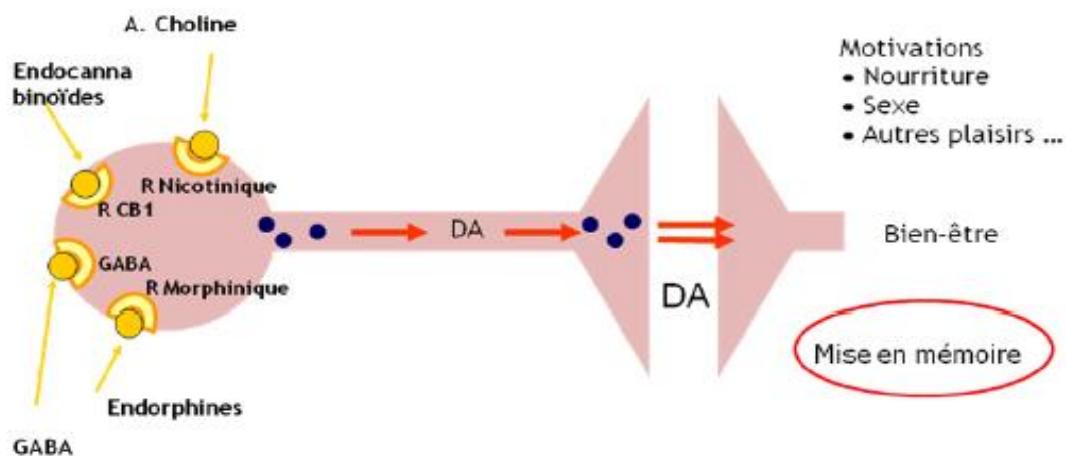


Schéma n° 1 d'un neurone dopaminergique représentant le système de récompense physiologique (20)

4.3.

Mécanisme d'excitation de la libération de dopamine chezles usagers dépendants :

L'utilisation de substances exogènes addictives comme le cannabis, le tabac, l'héroïne, la cocaïne, les benzodiazépines, l'ARTANE ou d'autres substances psychotropes à haute dose fait **s'emballer la libération de dopamine**. Ils utilisent les **mêmes récepteurs que les substances endogènes** au niveau des neurones dopaminergiques, augmentant ainsi une concentration plus importante de dopamine dans la fente synaptique. Les sensations de plaisir et de bien être associées seront alors **mises en mémoire de façon bien plus importante**.

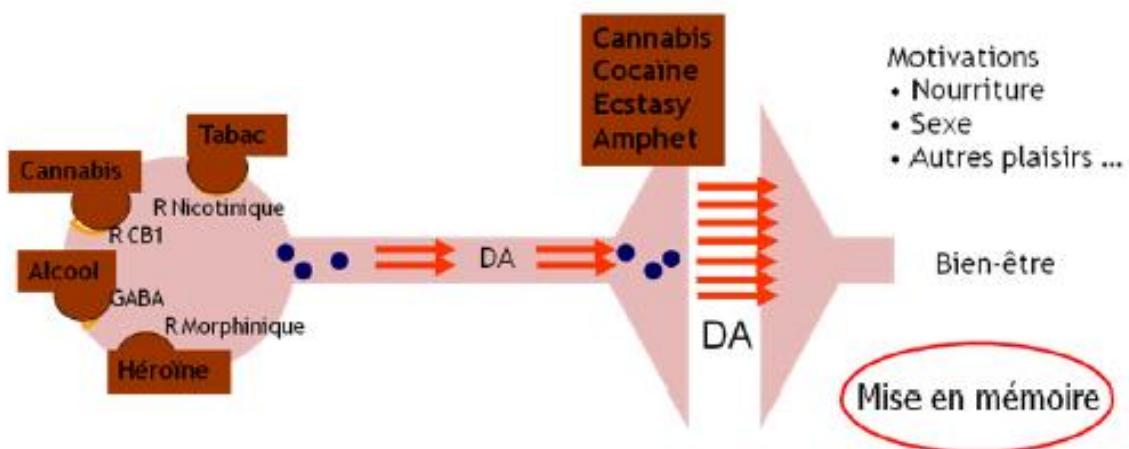


Schéma N°2 d'un neurone dopaminergique représentant le système de récompense d'un usager dépendant (20)

Au niveau neuronal les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale se projettent bien au niveau du noyau accumbens et sont les piliers des effets renforçant aigus c'est-à-dire les effets renforçant positifs (donc le plaisir associé à la mise en mémoire), les principaux neuromédiateurs impliqués sont bien : le glutamate, le GABA, la dopamine et la serotoninine-noradrénaline.

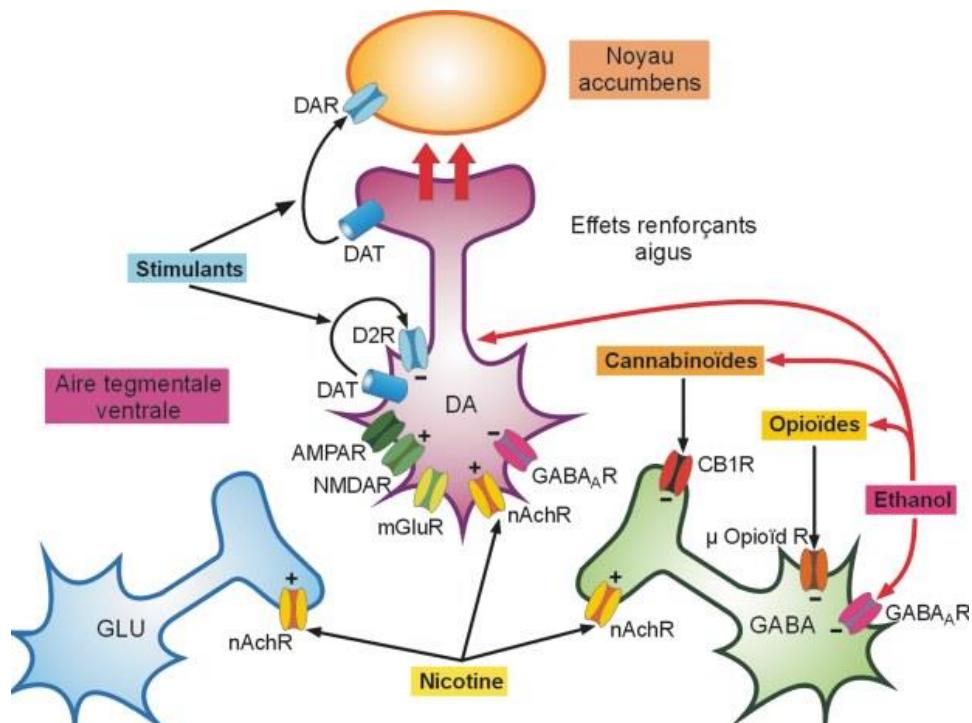


Schéma N°3 représentant les principales connexions neuronales impliquées dans le circuit hédonique de l'addiction (22)

De façon schématique la voie dopaminergique peut être activée de deux manières distinctes :

-Une activation directe : des substances qui favorisent la libération de dopamine (amphétamines par exemple) soit par des substances qui inhibent sa recapture depuis la fente synaptique (cocaïne, méthylphénidate, bupropion) au niveau du noyau accumbens.

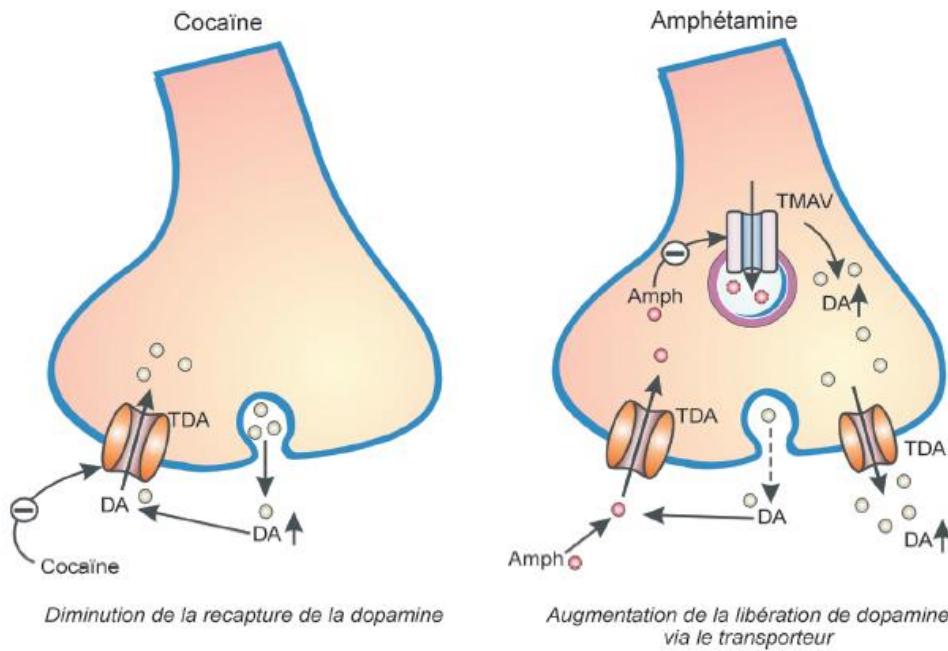


Schéma N°4 : activations directes neuronales par diminution ou recapture de Dopamine (21)

-Une activation indirecte : par d'autres substances qui lèvent l'inhibition du neurone dopaminergique, comme le cannabis, la morphine et ses dérivés par la diminution de la libération de GABA (acide aminé inhibiteur) au niveau des interneurones inhibiteurs présents dans l'aire tegmentale ventrale de la voie mésocorticolimbique du noyau accumbens (conféré schéma du dessus mdr)

Nota bene : la dépendance psychique renvoie à une consommation incontrôlée des substances psychoactives et du plaisir qui y est associé, tandis que la dépendance physique implique la tolérance et les symptômes du syndrome de sevrage (neuro-adaptation du nombre de récepteurs). (23)(24)

4.4.

Perturbation de la régulation corticale :

Les personnes dépendantes ou addictes possèdent un système de récompense qui n'est plus contrôlé. Ce qui renforce le comportement addictif par la motivation et la mise en mémoire vues précédemment. En effet lors de l'installation de la dépendance les concentrations en dopamine sont hautes et durables au niveau des voies dopaminergiques.

Mécanisme : la mise en mémoire envoie les informations au cortex analysant ainsi la valeur de l'émotion sensible et renforçant la prise de décision. Chez l'usager dépendant ce rétrocontrôle est shunté par l'augmentation de la mise en mémoire et d'une récompense exacerbée.

Conséquences pour l'usager : il y a une certaine forme de perte de la satiété avec le ressentiment d'une appétence insatisfaite, le seul but du consommateur est alors la recherche inconcidérée de la substance pour éviter l'état de souffrance. La tolérance se traduit par une augmentation du nombre de récepteurs cérébraux, le syndrome de manque lui, lorsqu'il n'y a plus de ladite substance au niveau neuronal et qui a pour conséquence des signes physiques.

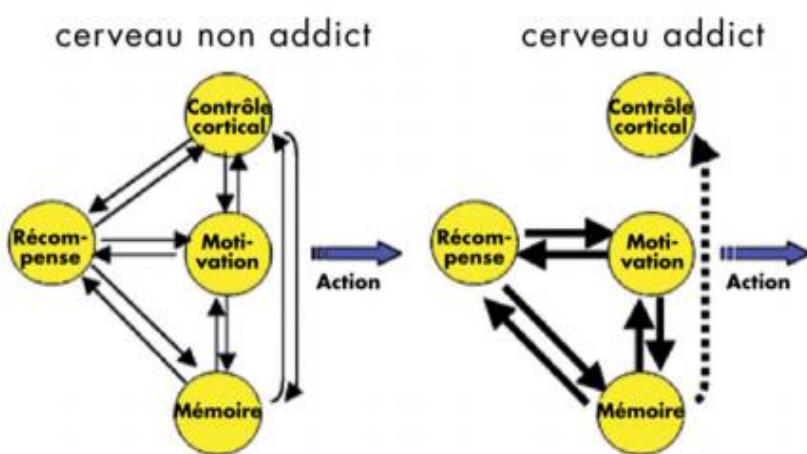


Schéma N°5 shunting du contrôle cortical au niveau du cerveau addict. (20)

Après quelques recherches dues à cette interrogation sur le phénomène « ARTANE® » à la pharmacie, j'ai pu accéder à un document de l'ARS Océan indien qui publie en 2015 en association avec l'ORS et les statistiques du laboratoire qui commercialise le médicament (Sanofi-Aventis), le tableau de bord des addictions qui a pour but d'établir un état des lieux sur les addictions locales, **elle fait un constat sans précédent** : il existe bel et bien une envolée de délivrances d'ARTANE® à la Réunion, alors que la tendance en métropole est à la baisse.

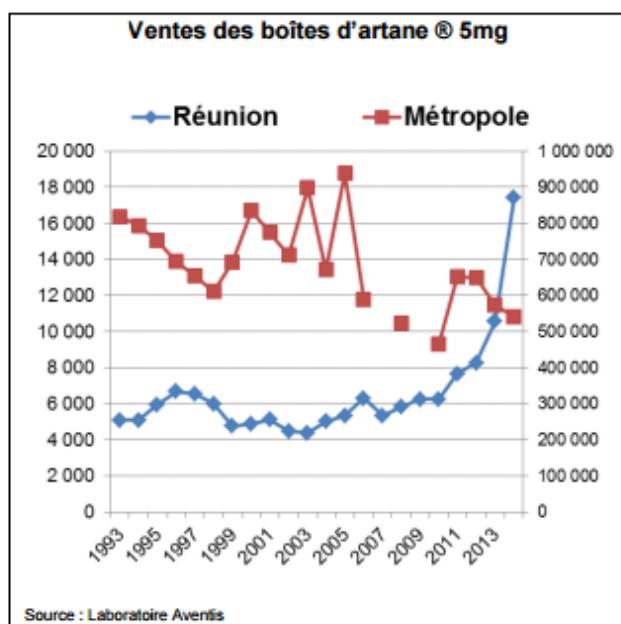
5.

Statistique des ventes d'ARTANE® 5 milligrammes :

5.1.

Au niveau départemental :

Les ventes sur l'île avaient connu une baisse jusqu'en 2003 pour reprendre à la hausse jusqu'en 2010 et exploser en 2014. **Ce document** publié par l'ARS OI affirme que l'évolution est en moyenne sur l'île de 63% entre les années 2013 et 2014. La courbe de tendance caractérise bel et bien cette explosion. (13)



Ce phénomène s'est ressenti dans les officines de ville notamment où je faisais mon stage d'application. Lors de ce stage de nombreux jeunes (la plupart des hommes) se présentaient au comptoir avec des ordonnances d'ARTANE®, et cela m'a interpellé.

5.2.

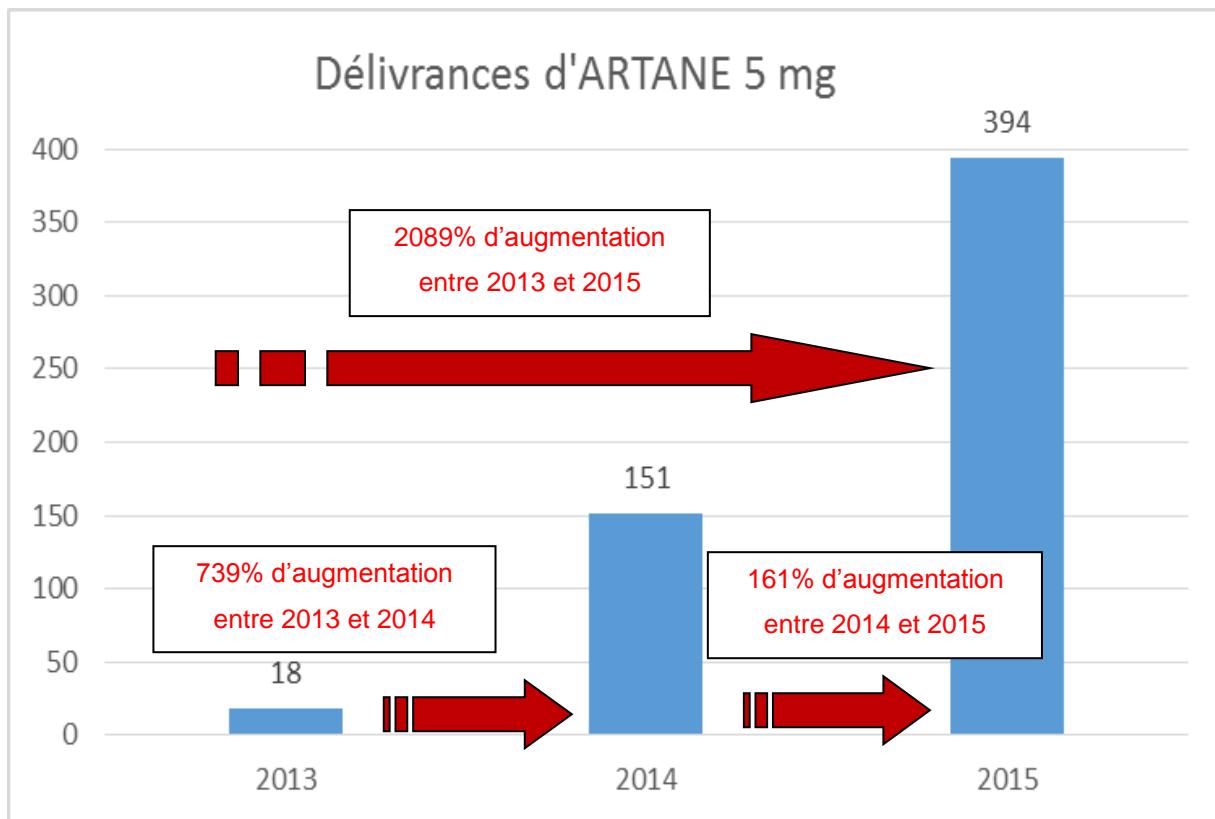
Historique des délivrances à la pharmacie :

Pour appuyer les chiffres publiés par les agences compétentes, j'ai pu recueillir ceux de la pharmacie maîtresse de stage, j'en ai résumé les statistiques dans le tableau et le graphique suivants :

Années	Délivrances ARTANE® 5mg (boites de 20 cp)
2013	18
2014	151
2015	394

A la pharmacie on remarque bien l'aggravation de la multiplication des délivrances sur la période 2013 à 2015 pour l'ARTANE 5 mg.

Sur la période du **1^{er} janvier au 30 juin 2016**, c'est-à-dire sur la période du **stage**, soit six mois, un total de 238 boites ont été délivrées, l'année précédente et sur la même période en 2015, 186 boites avaient été délivrées.



On observe donc une **explosion** du nombre de délivrances d'ARTANE à la pharmacie entre 2013 et 2015- début 2016.

5.2.1

Profils des usagers rencontrés à la pharmacie :

Il s'agit pour le **premier profil** de patients, des personnes connues pour leur addiction au médicament, pouvant être traités par neuroleptiques ou non mais pas une seule fois pour une apparente maladie de Parkinson. L'équipe était souvent mise à rude épreuve devant la violence de certains usagers. Pas de chevauchements possibles, quelques fois la pharmacie était désignée sur les ordonnances (concept des pharmacies référentes) ou alors les patients étaient connus dans d'autres pharmacies dans lesquelles ils ne pouvaient plus se servir.

Deuxième profil, de nouveaux patients, sans historique (pas de dossier pharmaceutique ouvert ou pas d'historique direct par le passage dans la pharmacie), souvent de jeunes hommes qui utilisent le médicament pour leur usage personnel récréatif ou abusif dans le cadre d'une possible dépendance ou le destinaient à la revente au marché noir...

La plupart du temps nous leur refusions les délivrances pour ne pas être associés à ce trafic. Il s'agit là d'un réel problème de santé publique. Comment savoir sans historique ou sans DP ouvert si le patient était associé à une dépendance en THP, ou s'il s'agissait de son traitement pour les tremblements induits par des neuroleptiques ou même pour traiter une maladie de Parkinson.

S'associer aux nouvelles délivrances du médicament aurait été une catastrophe sanitaire pour la pharmacie où j'effectuais mon stage. En effet le problème est très bien connu des pharmacies Réunionnaises, chacune possède des patients addicts à cette molécule et les suivent régulièrement. Il est rare que celles-ci acceptent de délivrer à de nouveaux patients inconnus, sans historique et sans DP sur de simples ordonnances de médecins généralistes. Ce qui engendrerait une affluence pour tous ceux souhaitant voir leur ARTANE délivré.

Ce qui paraît normal ! Toute pharmacie acceptant ces nouveaux patients serait alors connue sur l'île pour la facilité de ses délivrances, le bouche à oreille étant un moyen de communication très efficace tout comme pour les médecins... !

5.2.2.

Des médecins généralistes peu scrupuleux :

Nous étions donc face à un dilemme : un médecin, qui était un des prescripteurs principaux pour la pharmacie, commençait à se faire connaître sur l'île pour la facilité de ses prescriptions. La pharmacie se trouve à quelques pas du cabinet médical. Nous étions donc sur le chemin naturel des patients et usagers d'ARTANE®. La tendance à l'évolution des délivrances au sein même de l'île est à déplorer, et des médecins peu regardants prescrivent la molécule sans même savoir si les patients ont une pathologie particulière c'est-à-dire les deux prévues par L'AMM : syndrome parkinsonien induits par les neuroleptiques ou maladie de Parkinson dans les formes trémulantes et légères ou en cas d'hypersialorrhée.

Le problème de ce médecin n'est malheureusement pas isolé au sein de l'île et participe ainsi à l'augmentation des différents mésusages. Ci-après un exemple d'ordonnance d'ARTANE® cinq milligrammes à une posologie de cinq comprimés par jour. Cette ordonnance est prescrite par le médecin généraliste proche de la pharmacie.

<p>DR C 01 - Médecine Générale LE TAMPON</p> <p style="text-align: center;">Conventionné</p> <p style="text-align: right;">l'étiquette du patient est à coller ici</p>	 <p>N° 60-3937</p>
---	---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

1) artane 5mg
en 5 comprimés pris 2 au j^eur 2011
un j^eur 5 comprimés

8/7/11

/

\

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

2) Seldenez
200 mg 3/jour ds l'ordre

3) Dexamethasone
100 mg 1/jour

4) Seringue 600
1/2 au 3/jours

5) Maronec 300 mg

/

\

1

Commentaires sur l'ordonnance : les posologies maximums prévues par l'AMM sont pour les formes orales de 10 mg par jour pour l'indication maladie de Parkinson et de 15 mg par jour pour l'indication syndromes neuroleptiques induit. Ici, on remarque l'utilisation d'une ordonnance sécurisée par le médecin. Pour certains patients des protocoles ont pu être mis en place avec la sécurité sociale en collaboration avec le médecin traitant pour diminuer les risques et commencer à prendre en charge l'addiction. Ici le médecin prescrit dans la partie affection de longue durée l'ARTANE 5 mg et dans la partie réservée aux maladies aigues sans rapport avec l'ALD d'autres molécules pour prendre en charge des troubles ORL.

Deux cas s'offrent à nous : soit il s'agit bien d'un protocole spécial de prise en charge de l'addiction établit entre le patient, le médecin, et la sécurité sociale (et nous aurions dû être informés par la sécurité sociale comme étant pharmacie dispensatrice), soit le médecin prescrit délibérément dans la partie exonérante et sur une ordonnance sécurisée et pense se dédouaner ainsi de tout problèmes. Nous sommes bien dans le deuxième cas, et la plus part du temps il s'agissait bien de se retrouver dans ces situations, démunis face au patient.

Ici la posologie s'élève à 25 mg par jour, l'utilisation est bien **hors AMM**, ce qui devrait être noté sur l'ordonnance, et qui obligeraient le patient à avancer les frais en pharmacie. Le patient, est connu de la pharmacie pour son addiction au THP, la molécule n'est plus utilisée pour un usage récréatif mais entretien bel et bien l'addiction en évitant les effets renforçant négatifs c'est-à-dire le syndrome de sevrage.

Comme pour toute addiction aux psychotropes ou les doses pouvaient être augmentées par le patient lui-même ou par ce médecin et dans l'obligation de l'instauration d'un suivi, nous pouvions parfois ne donner que la dose pour une semaine et ainsi obliger le patient à revenir chaque semaine. Du point de vue des délivrances, souvent elles pouvaient être trop rapprochées, et si tel était le cas une délivrance à l'unité pouvait s'effectuer parfois.

5.3.

Usages et pratiques locales de consommation vus par les addictologues :

5.3.1.

La poly consommation :

Les consommateurs d'ARTANE®, d'après le Dr Jean-François FERRE (que j'ai eu l'occasion de rencontrer dans son service d'addictologie à l'hôpital de Saint Paul, groupement hôpitaux Sud Réunion) sont très souvent des poly consommateurs, avec des prises simultanées de cannabis local appelé « zamal », d'alcool, et/ou de boissons énergisantes caféinées (permettant de prolonger les effets stimulants en limitant les effets sédatifs du THP), et/ou l'association d'ARTANE® avec des médicaments comme le RIVOTRIL®, d'autres BENZODIAZEPINES ou encore des médicaments contenant de la CODEINE.

Ces patients sont souvent dépendants au THP depuis des années voir des dizaines d'années. La dimension d'une population qui se drogue est le reflet de son état de santé. Il m'a assuré que de tout temps l'homme cherche à se droguer pour se défaire des problèmes. Il n'existe pas non plus de profils type.

Jean-François Guignard dirige le réseau « Kaz Oté » (ouverture thérapeutique et éducative) qui comprend un CAARUD (centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues).

Il confirme les dires du Dr FERRE, en ajoutant que ce ne sont pas uniquement les catégories défavorisées qui tombent dans l'addiction : « *il y a pas mal de fils à papa ou de chefs d'entreprise, des professeurs, médecins, commerciaux... et c'est parfois des addictions plus graves car eux ont les moyens, toutes les ethnies sont touchées, l'addiction est un phénomène transversal* ».

5.3.2.

Profils des patients dépendants au THP, vus par les addictologues :

Les consommateurs sont divisés en deux groupes selon le service d'addictologie du CHU Felix Guyon de Saint Denis :

Un premier constitué de patients psychotiques ayant des effets extrapyramidaux neuroleptiques induits, pouvant être corrigés (tout ou partie) par le THP, et détourné par les patients.

Et un deuxième groupe composé de sujets jeunes, souvent de sexe masculin et poly consommateurs, qui peuvent l'utiliser seul ou en association avec d'autres psychoactifs au départ pour un usage récréatif ou qui s'inscrit dans une logique toxicomaniacale, comme décrits précédemment par le Docteur Ferre. Cette forme d'usage peut s'observer dans d'autres régions du globe comme le Brésil, dans les pays du Maghreb ou au Moyen Orient. ((24)-(31))

En France cette situation reste une spécificité réunionnaise (21), même si des cas ont été rapportés au CEIP de Marseille et de Paris, ou entre 1990 et 2010 il pouvait encore y avoir des usagers, cette tendance n'est en aucun point comparable à la situation sur l'île de la Réunion.

Cette molécule peut favoriser le passage à l'acte violent, en particulier quand elle est associée à d'autres psychoactif comme l'alcool, les benzodiazépines et le cannabis (Zamal). C'est pourquoi j'ai précédemment montré les différents mécanismes de la dépendance, pour mieux percevoir toutes les subtilités de la toxicomanie.

Lors de mon entretien avec le Dr Ferre j'ai essayé de comprendre la situation de cette problématique en tenant compte des croyances locales, les raisons de l'explosion du nombre de délivrances à la pharmacie et sur l'île et pourquoi elle était une spécificité Réunionnaise.

Selon la FRAR (fédération régionale addictologie Réunion), des effets secondaires à la prise de ce médicaments ont nouvellement été décrits, et sont en fait une conséquence de la prise au long cours : l'augmentation du risque du passage à l'acte violent, des troubles mnésiques (décrits dans les RCP ou encore le développement de caries secondaires à la sécheresse buccale).

6.

Les effets pharmacologiques du THP :

6.1. Effets recherchés, décrits par les consommateurs **dans le cadre du mésusage :**

Effets « positifs » recherchés du THP
Euphorie
Psycho stimulation, sentiment de toute puissance
Dopage
Hallucinations
Effet amnésiant
Effet entactogène
Sexualité améliorée

Tableau N°2 : Effets recherchés du THP chez les consommateurs ((24)-(31))

6.2. Effets non recherchés (effets indésirables) :

Effets négatifs du THP
Caries dentaires secondaires à la sécheresse buccale
Effet amnésiant
Constipation
Tachycardie
Rétention urinaire
Troubles visuels
Vomissements

Tableau N°3 : Effets indésirables à courts et à long terme suite à la prise de THP

((24)-(31))

6.3. Dépendance au THP :

La molécule peut entraîner une dépendance psychique faible à modérée, qui de développe au long cours, le manque de produit favorisant le risque de passage à l'acte violent.

Quant à la dépendance physique tous les addictologues ne sont pas en accord avec le sujet, mais je pense sincèrement qu'au même titre que d'autres molécules qui induisent un phénomène de tolérance et de syndrome de sevrage (et ils ont déjà été décrits, mais ne sont pas chiffrables), pour moi elle existe belle et bien.

Différents travaux sur des modèles d'expérimentations animales ont matérialisé un renforcement positif avec les médicaments anticholinergiques, en faveur de leur potentiel

addictif. Le THP est le premier anticholinergique de synthèse concerné par ce genre d'abus, car **c'est lui qui possède « le plus grand potentiel addictif ».**

Une certaine tolérance existe avec les anticholinergiques, il existe des signes de sevrages à l'arrêt des traitements chez les usagers réguliers : irritabilité, nausées, vomissements, ou encore des tremblements ont été observés.

Le THP possède le plus important potentiel de dépendance et d'abus parmi les anticholinergiques de synthèse, selon les dires du service d'addictologie du CHD Felix Guyon de saint Denis. ((24)-(31))

6.4. Toxicité du THP :

La nocivité du THP après imprégnation reste limitée mais il existe un risque de coma, d'hyperthermie et d'arythmie. L'antidote naturel en cas d'intoxication est la Physostigmine, molécule parasympathomimétique, elle inhibe l'action centrale et périphérique des acétylcholinestérases.

La spécialité existante est ANTICHOLIUM® 2mg/5ml sous forme d'ampoules à injecter. Elle reste rarement indiquée puisque en pratique l'arrêt du toxique à effet anticholinergique est suffisant pour la récupération, et de toute manière la détection dans les fluides biologiques, des anticholinergiques, n'est pas accessible dans les examens de routine. ((24)-(31))

7. Modalités d'utilisation de L'ARTANE chez les consommateurs :

Les usagers absorbent en moyenne un demi à quatre comprimés de 5 mg pour obtenir l'effet tant recherché. On parle souvent « d'ecstasy du pauvre ».

L'augmentation de la confiance, et l'amélioration des qualités sexuelles ont souvent été décrite par les consommateurs.

Ses propriétés stimulantes en font un produit dopant même s'il ne fait pas partie de la liste officielle. L'euphorie, la stimulation psychique, et le sentiment de toute puissance, sont souvent accompagné de désinhibition et de passage à l'acte violent.

La voie la plus répandue reste la voie orale pour le THP dosé à 5 mg dans les comprimés d'ARTANE®.

Les voies intraveineuses et nasales ont été décrites mais semblent rester exceptionnelles.

Il peut être utilisé seul mais l'est souvent dans le cadre de poly consommations, en association avec d'autres psychoactifs comme l'alcool, des benzodiazépines (notamment le RIVOTRIL® et anciennement le ROHYPNOL® retiré du marché en 2013), le cannabis (Zamal), ou encore des boissons contenant de la caféine qui permettent de « limiter » les effets négatifs sur l'amnésie et de potentialiser l'effet euphorisant. ((24)-(31))

L'association du THP avec l'alcool, les benzodiazépines ou le cannabis favorise une désinhibition importante et augmente ainsi le risque de passage à l'acte violent voire délictueux.

8.

Trafic de la spécialité ARTANE® :

8.1.

Monétisation du trafic, et saisies douanières :

Sur l'île l'ARTANE® provient de deux réservoirs différents : d'une part il provient de Madagascar (avec probablement nombres de contrefaçons) et d'autre part du système de santé Français et de la revente sur le marché noir.

A la Réunion L'ARTANE® 5 milligrammes fait l'objet d'un trafic sans précédent, le comprimé y est vendu entre 5 et 10 euros, la plaquette de 20 comprimés, elle, y est vendue entre 100 et 120 euros. Pour un prix à 2.67 euros en pharmacie remboursé par la sécurité sociale (honoraire compris) la marge pour les traquants est vite réalisée !

En effet d'une part le trafic d'ARTANE® provient bien du système français, par la prescription et la délivrance de ce médicament puis de la revente sur le marché parallèle (marché noir). Cependant une autre partie, non vraiment chiffrable, provient aussi d'importations illégales de la molécule sur l'île, la porte d'entrée pouvant être le fret par bateau ou avion. Ces saisies douanières sont de plus en plus importantes et elles se diversifient.

En novembre 2013 2500 comprimés ont été saisis.

En mai 2014 au moins 12.200 comprimés d'ARTANE® ont été saisis !

En avril 2016 15260 comprimés sont saisis à la descente d'une ressortissante franco-malgache de son vol en provenance de la métropole avec « un lot d'ordonnances médicale, supposant un trafic organisé » selon le rapport des douanes.

(33)(34)

8.2. Possible origine de l'explosion du nombre de délivrances :

8.2.1. Le cas du ROHYPNOL® :

Ce trafic est bien connu à la Réunion depuis les années 1970 mais de nos jours le phénomène prend beaucoup d'ampleur. En effet depuis le début de l'année 2014 les délivrances de ce médicament ont explosées. Elle a été mise en relation par l'ARS, via le tableau de bord des addictions publié chaque année par l'Observatoire régional de santé (ORS) de l'Océan Indien, avec l'arrêt de commercialisation du ROHYPNOL® (flunitrazépam) et suppose je cite « l'émergence de phénomènes de manques et/ou de stratégies compensatoires chez les usagers dépendants ».

Ce tableau de bord fait le rapprochement entre l'arrêt de commercialisation du ROHYPNOL® (flunitrazépam, benzodiazépine qui était utilisée à but hypnotique dans les troubles rebelles du sommeil, médicament largement détourné de son usage par les toxicomanes) et l'explosion du nombre de délivrances d'ARTANE®.

C'est une molécule très addictogène et malgré des restrictions de prescription qui avaient été mises en place par les autorités, le laboratoire ROCHE décide d'arrêter sa commercialisation en avril 2013.

Dans son communiqué le laboratoire Roche ne donne pas de causes à cet arrêt mais il est logique que les problèmes de mésusage et d'addiction à cette molécule soient imputables à l'arrêt de sa commercialisation.

Il précise même à l'époque : « aucun produit de substitution n'est aujourd'hui recommandé par les instances de santé HAS et ANSM » pour les patients traités par flunitrazépam mais précise tout de même qu'il reste nécessaire, pour les patients ayant pris ce médicament depuis plus de trente jours, d'instaurer des paliers de diminution des doses pour éviter tout phénomènes de rebond comme pour toute benzodiazépine. (13)

8.2.2.

Le cas du « zamal »

Le Zamal est le cannabis local, et il est assez répandu sur l'île, cultivé à l'abri des regards plutôt dans les hauts de l'île, il se fait de plus en plus rare notamment par l'action de la police et de la gendarmerie pour diminuer la production et donc l'utilisation du cannabis. Le zamal est « substitué » par ce que les consommateurs de psychotropes appellent "des grains" explique Jean-François Guignard directeur du seul CAARUD Réunion. Ces "grains", sont les cachets de type ARTANE® RIVOTRIL® ou anciennement le ROHYPNOL®.

Selon un quotidien Réunionnais, le « Zamal » représente près de 84% de toute les saisies douanières. Pour l'année 2012 le poids total de cannabis saisi (la plus part sous forme d'herbe et donc de Zamal) s'élève à 65 kilos. (13)

8.3.

Augmentation des remboursements de la molécule :

Les remboursements de la spécialité sont également en hausse sur l'île. Cette tendance à l'évolution s'est confirmée en 2014 et s'élève à 57 % entre 2013 et 2014. Il faut savoir que les remboursements d'ARTANE® représentent 70 % des ventes du médicament. L'une des hypothèses avancées serait le transfert de consommateurs au très addictogène ROHYPNOL® vers le THP. (13)

8.4. Nouvelle tendance à la hausse pour les délivrances de RIVOTRIL® :

Ayant chutées entre 2011 et 2013, les ventes de clonazépam (RIVOTRIL®) sont à nouveau en hausse depuis l'arrêt de commercialisation du ROHYPNOL®, malgré des restrictions d'utilisation strictes (ordonnances sécurisées, prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie et pédiatrie. Selon l'ARS OI, elles avaient été presque diminuées **par trois** depuis les restrictions d'utilisation de la molécule (ordonnance sécurisée, prescription initiale réservée à certain spécialistes, neurologues ou pédiatres), elle s'élève, cette hausse à **16%** pour cette molécule **entre 2013 et 2014.** (13)

8.5. Emergence de nouveaux risques et stratégies compensatoires de l'usager dépendant :

Pendant mon entretien avec le Dr Ferre à l'hôpital de Saint Paul dans son service d'addictologie, j'ai pu remettre en question notre regard de pharmacien, en effet le fait de supprimer telle ou telle molécule ou d'en restreindre l'usage fait émerger chez les patients dépendants, des stratégies compensatoires. Les médecins peuvent alors se retrouver désemparés face à des patients dépendants en manque de psychoactif.

Ce sont des phénomènes qui sont observés à chaque restriction d'utilisation et chaque abandon de commercialisation.

Et pourtant, le potentiel addictif de chaque molécule est évalué dès les phases précliniques de son essai. Mais le potentiel de dépendance est certainement sous-évalué, ou non mis en exergue au vu des avancées thérapeutiques que la molécule peut offrir. Il faut penser à l'échelle d'une population entière, des milliers voire des centaines de milliers ou encore des millions de personnes pourront accéder à la dite molécule, les AMM peuvent dans certains cas ne pas être respectées, et c'est à nous dans limiter l'usage détourné notamment par une vigilance renforcée quant à la falsification d'ordonnances. En voici en moyenne sur le territoire français les principales molécules qui peuvent être à l'origine de falsifications.

9.

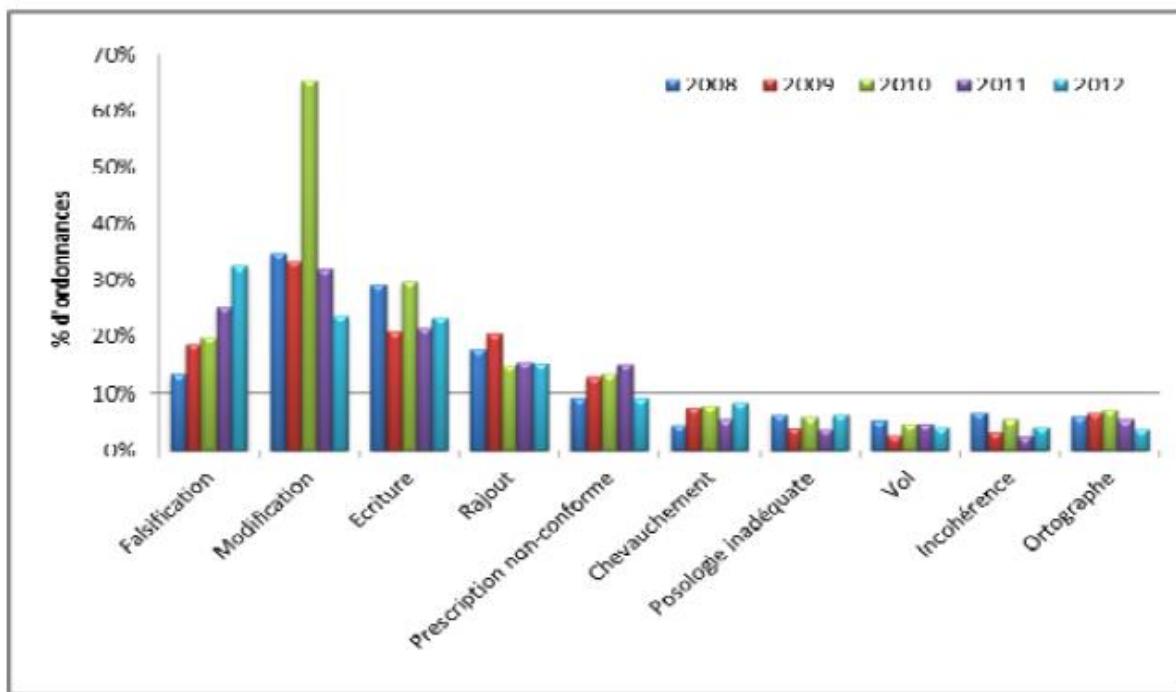
Falsification d'ordonnances :

L'ARTANE® n'est pas référencé dans les dix premières molécules faisant l'objet de suspicions de falsification. En tout cas en moyenne sur tout le territoire, il en ferait évidemment partie si des chiffres étaient exploitables pour la Réunion seule.

En 2016 l'ordre des pharmaciens publie un cahier intitulé « la lutte contre le mésusage du médicament ». On y retrouve une partie de l'enquête OSIAP (ordonnance suspectes, indicateurs d'abus possibles) réalisée par le CEIP de Toulouse, et à l'aide du réseau sentinelle des pharmaciens d'officine et de leurs CEIP respectifs répartis sur le territoire (centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) les premières substances actives qui font l'objet d'un détournement par de la falsification d'ordonnance :

Zolpidem	24.7% des citations
Bromazépam	8.9% des citations
Alprazolam	6.6% des citations
Zopiclone	6.6% des citations
Oxazépam	6.3% des citations
Tramadol (seul ou associé au paracétamol)	6.3% des citations
Paracétamol	4.8% des citations
Association codéine et paracétamol	4.4% des citations
Morphine	4.1% des citations
Diclofénac	4.1% des citations

Voici la répartition des ordonnances suspectes en fonction des critères de suspicion en pourcentage dans l'enquête OSIAP de 2008 à 2012 :



Source ANSM décembre 2013 « résultats de l'enquête OSIAP 2012 »

Au total pendant l'étude de 2012, 271 ordonnances suspectes ont été recueillies. Elles dénombrent 577 médicaments correspondant à 252 spécialités différentes. On remarque donc que le critère de suspicion le plus fréquent en 2012 est la falsification d'ordonnance et s'élève à 32.6% (scannées, fabriquées de toute pièces, photocopiées etc...). La modification de posologie ou la durée de prescription ainsi que le nombre de boîtes arrive en seconde position. Les autres critères de suspicion décrits et arrivant dans l'ordre en fonction de leur fréquence sont : l'écriture suspecte, le rajout, la non-conformité de la prescription, les chevauchements, la posologie inadéquate, le vol, l'incohérence et l'orthographe.

Dans son cahier, l'ordre fait même un crochet par la Réunion pour discuter des « mésusages particuliers » au sein de l'île. Aucune donnée ne permet aujourd'hui de réunir assez d'information sur la falsification d'ordonnance par rapport à l'ARTANE®. (35)

Et dans le lutte contre la toxicomanie le pharmacien d'officine a toute sa place, il est souvent en contact plus fréquemment avec le patient par rapport au médecin. Historiquement nous sommes les gardiens des poisons, et aujourd’hui et dans le cadre de la Loi HPST de 2009, notre exercice change petit à petit au profit (certainement je l’espère) d'une évolution de notre métier vers une plus grande médicalisation rémunérée du pharmacien. Il faut donc profiter de ces changements pour nous impliquer plus grandement dans le parcours de soin du patient, nous en sommes tout à fait capables, notamment dans l'accompagnement des patients toxicomanes et dépendants en garantissant notre indépendance et le bon usage du médicament substitutif .

Troisième partie :

**Solutions envisageables, troubles psychiatriques, éducation
thérapeutique du patient et prévention**

1. De la compréhension à l'accompagnement dans la toxicomanie à l'ARTANE® :

Pour accompagner le patient dépendant, nous allons dans un premier temps étudier ses comportements face à sa dépendance ainsi que les troubles psychiatriques pouvant l'accompagner parfois avant d'en développer les solutions de prise en charge médicales et pharmaceutiques. L'éducation thérapeutique, la réduction sanitaire des risques et la prévention en sont les piliers majeurs.

Pour n'importe quelle toxicomanie, la recherche invétérée d'une substance active ou « craving » soit pour un renforcement positif soit pour un renforcement négatif, est la première raison de la toxicomanie.

En officine nous sommes souvent mal préparés à recevoir ce type de patients. Le peu d'expérience de terrain n'y aidant pas les jeunes étudiants, pharmaciens ou préparateurs en pharmacie sont souvent réticents à les servir par leur agressivité mais qui fait partie intégrante de leur addiction.

Le patient toxicomane est un patient comme les autres, soit il se présente à la pharmacie pour son traitement de substitution, c'est-à-dire qu'il est déjà dans une démarche positive de sortir de cet état et il doit être accompagné pour cela, soit on peut détecter un abus ou un mésusage de substances actives. Alors le devoir du pharmacien est d'accompagner le patient dans cette démarche de sortie de l'addiction. Il doit alors en informer le médecin traitant (s'il n'est pas déjà suivi pour cela) et tout faire, dans les compétences de son exercice et dans la limite de ses connaissances, pour l'y aider. Parfois les troubles psychiatriques s'accompagnent à la dépendance du patient, et font partie intégrante de la prise en charge, nous allons voir les principaux troubles qui entourent le patient avant de voir l'éducation thérapeutique, et les structures d'addictologies pouvant aider les patients.

1.1. Les troubles psychiatriques des patients toxicomaniaques :

1.1.1. Troubles non spécifiques :

Les troubles du sommeil : la plupart du temps la toxicomanie s'accompagne de troubles du sommeil, il peut s'agir principalement du mode de vie qui entoure la toxicomanie, ou de l'effet pharmacologique du psychoactif consommé, par exemple l'ARTANE®...

Les troubles anxiodepréssifs : statistiquement les patients toxicomanes sont plus concernés par ces troubles que le reste de la population, qu'il s'agisse de résurgences de traumatismes de l'enfance et de l'adolescence, de troubles bipolaires (alternance soit de phases mélancoliques et maniaques ou de phase dépressive et hypomaniaque) ou enfin de troubles thymiques (troubles de l'humeur), il y a généralement co-prescriptions d'antidépresseurs et d'anxiolytiques lors des phases de sevrage.

L'agressivité : elle peut trouver plusieurs causes ; les troubles de la personnalité (abordés dans le thème suivant), l'effet pharmacologique du psychoactif utilisé, un épisode d'angoisse aigu, un sentiment de rejet de la part des soignants, de la famille ou une sous-jacente désocialisation du patient.

1.1.2. Pathologies de la personnalité :

Il n'existe pas vraiment de troubles spécifiques à la toxicomanie, cependant beaucoup de travaux sont en accord pour souligner que les troubles de la personnalité ont une incidence plus élevée chez les toxicomanes.

La personnalité antisociale : apparemment la plus décrite, elle pose tout de même un problème éthique au vu de sa qualification à la seule adaptation sociale. Nommée aussi psychopathie : ce sont des personnalités instables au niveau comportemental, ces patients ont des difficultés de socialisation et des humeurs labiles.

Les états limites ou « border line » : ce sont des personnalités qui ont un constant besoin de soutien moral et d'accompagnement, on dit que leur relation à autrui est de nature anaclitique, la peur de l'abandon augmente la forte tendance à l'angoisse. La dépression fait partie d'un système de décompensation.

Les psychoses : l'interaction toxicomanie-schizophrénie semble relativement fréquente, ces personnalités préfèrent une attitude générale de repli et de fuite des contacts sociaux. Ils se réfugient dans un monde d'abstractions et d'idéalisme mêlé d'un certain degré de perte de contact avec la réalité. Les troubles des conduites alimentaires ne sont pas rares à l'adolescence et en début d'âge adulte.

Les patients usagers de drogues sont souvent soumis à des complications psychiatriques directes ou se développant au long cours par la prise de différentes drogues.

1.1.3. Complications psychiatriques de la toxicomanie :

La pharmacopsychose : il s'agit là d'une mutation du cours de la pensée avec des manifestations dissociatives (ce sont des perturbations touchant la mémoire, la conscience, l'identité ou la perception de l'environnement), accompagnées de délires plus ou moins prononcés. Elles peuvent se manifester de deux façons : soit brutalement par exemple liée à la pharmacologie du psychotrope comme le LSD, ou de bas bruit avec au cours de l'utilisation du produit une sensation de ne plus être « comme avant ».

Les syndromes confusionnels : ils se manifestent généralement par des troubles de la vigilance, une altération des fonctions cognitives comme l'attention, la coordination motrice, ou la difficulté à verbaliser une idée, ils sont le signe d'une intoxication aiguë et sont très fréquents lors de poly consommations, notamment avec l'ARTANE® plus localement. (36)

Les usagers dépendants aux psychotropes ne sont pas à stigmatiser, en effet on voit bien qu'il s'agit là d'une prise en charge globale à la fois de la dépendance et des troubles psychiatriques qui y sont associés s'ils sont présents. A la pharmacie il faut être particulièrement tolérant vis-à-vis de ces patients. La réduction des risques fait partie intégrante des missions que nous sommes en devoir d'exercer. Cette réduction des risques passe notamment par l'éducation du patient dépendant et en réduire ainsi les conséquences néfastes.

1.2. Education du patient :

La politique sanitaire dite de réduction des risques liés à l'usage de drogues, dans le sens d'un meilleur contrôle de la toxicomanie du patient est la politique qu'a prise le gouvernement en instaurant les CAARUD, centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues et les CSAPA, centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie.

Les toxicomanes, par l'éducation et la prévention peuvent-ils donc modifier leur comportement d'intoxication pour un meilleur contrôle et diminuer ainsi les risques ?

1.2.1. Les CSAPA :

Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie ou CSAPA ont pour but premier d'accueillir en consultation, toute personne se présentant avec une difficulté particulière concernant ses consommations d'alcool, de tabac, cannabis, et autres drogues opiacées ou psychotropes ainsi que toute autre conduite addictive. L'équipe pluridisciplinaire de médecins, psychologues, infirmiers, professionnels socio-éducatifs est à l'écoute des patients, leur donne des informations sur leur addiction et propose une évaluation voire une orientation vers une structure plus adaptée. Les CSAPA sont des centres d'addictologie. (38)

1.2.2. Les CAARUD :

Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogue ont pour mission d'accueillir toute personne qui a une difficulté particulière avec l'usage avéré actif de drogues. Des conseils personnalisés, un soutien de l'accès au soin, la mise à disposition de matériel stérile de prévention des risques. (38)

1.2.3. Les entretiens pharmaceutiques et programmes d'éducation thérapeutiques :

Dans le cadre du suivi de pathologies chroniques, le pharmacien peut désormais proposer des entretiens pharmaceutiques à visée éducative pour l'accompagnement des patients, notamment les patients sous anti vitamine K (AVK) et ceux atteints d'asthme. Peut-on transposer ce système, en l'adaptant au patient toxicomane ? Pour moi la réponse est évidemment oui, tout entretien de suivi d'un patient pour toute pathologie pour un meilleur usage du médicament est bénéfique, l'impact des entretiens pharmaceutique a été démontré. Pour les addictions, le pharmacien peut aussi avoir sa place dans le suivi. Et après les résultats des entretiens pharmaceutiques à propos des AVK et de ceux concernant l'asthme, le pharmacien est à même de réduire les risques associés à une toxicomanie médicamenteuse. Les pharmaciens peuvent être un premier rempart notamment au travers du mésusage. Le recueil de tout cas de pharmacodépendance rapporté aux différents CEIP en est la preuve première. Des programmes d'éducation thérapeutique sont déjà proposés au sein de CSAPA, je vous invite à lire la thèse reportée en bibliographie à ce numéro. (38')

« La violence du psychiatre vient alors d'un regard qui recense, puis amalgame en groupes exclusifs, et néglige ce que chaque sujet peut avoir de singulier »

1.3. Solutions envisageables :

1.3.1. Le retrait du marché :

Le retrait pur et simple de la molécule est impossible, au vu de son apport dans le traitement des effets neuroleptiques induits, malgré de nombreux effets indésirables et interactions. Même s'il reste aujourd'hui assez peu prescrit (car il existe d'autres molécules dont le potentiel de dépendance est plus faible et les effets indésirables plus limités). Le retrait est aussi impossible, en tout cas pour les personnes dépendantes au THP sur l'île au vu du trop grand nombre de personnes consommatrices, cela engendrerait immédiatement une stratégie compensatoire vis-à-vis de l'usager.

1.3.2. La modification de l'AMM ou des RCP :

Une modification de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dont le dossier comprend les RCP (résumés des caractéristiques du produit) peut, elle, être envisagée. L'apport du THP dans la maladie de Parkinson n'est que faible et la plupart des neurologues ne prescrivent plus cette molécule aux effets indésirables dévastateurs sur les personnes âgées : les nouvelles recommandations se portent sur les agonistes dopaminergiques. L'effet anticholinergique peut être à l'origine ou aggraver des déficits cognitifs chez ces personnes. La modification de l'AMM en retirant l'indication maladie de Parkinson ou alors en spécifiant qu'à partir d'un certain âge il n'est plus indiqué, voire d'en contre indiquer la prescription au-dessus de 65 ans me paraît indispensable, mais il reste impossible de le retirer du marché au vu du nombre de dépendances (en tout cas sur l'île), qui engendreraient immédiatement des stratégies compensatoires des personnes dépendantes.

1.3.3. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie et psychiatrie :

Des restrictions de prescription comme la prescription réservée aux médecins spécialistes ont déjà fait leurs preuves : le RIVOTRIL® (clonazépam) est désormais réservé aux seuls spécialistes en neurologie et pédiatrie (en plus de l'inscription au tableau des stupéfiants). S'en ai suivi une baisse considérable, en parlant en volume de boîtes délivrées, malgré les stratégies de compensation des usagers dépendants sur d'autres molécules licites ou illicites. Pour le THP il pourrait en être de même : une prescription initiale réservée aux neurologues et psychiatres serait un moyen d'en diminuer le mésusage.

C'est un moindre mal, cela permettrait donc de médicaliser l'addiction, instaurerait un suivi des patients par l'addictologue, son médecin généraliste et son pharmacien. Le patient ne trouverait alors plus sa drogue dans la rue, mais viendrait chercher un médicament en pharmacie, le contact avec d'autres personnes dépendantes et les trafiquants serait alors plus limité, il serait alors possible de commencer à penser à sortir de l'addiction, processus long et périlleux pour le patient et pour son médecin, impliquant de nombreux essais et rechutes, mais statistiquement : plus on essaye d'arrêter, et plus on a de chances d'y arriver.

Et ici je cite Bertrand Lebeau et Anne Coppel dans leur ouvrage « *drogues, toxicomanie et action humanitaire* » de 1994 : « Plutôt que de se fixer comme objectif exclusif l'abstinence et l'utopie d'un monde sans drogue, la réduction des risques se propose de limiter autant que faire se peut les risques sanitaires et sociaux les plus grands liés à l'usage de drogues. »

Lebeau Bertrand, Coppel Anne : *Drogues, toxicomanie et action humanitaire* (1994)

1.3.4. Inscription au tableau des stupéfiants :

Le changement de statut pur et dur en stupéfiant n'est à mon avis pas recommandé, l'instauration d'un délai de carence, c'est-à-dire la présentation de l'ordonnance dans les trois jours après la prescription, inscription à l'ordonnancier, le rangement dans un espace réservé serait trop contraignant et pour le patient (qui opterait alors pour des stratégies compensatoires), et pour le

médecin, et pour le pharmacien. Par contre l'assimilation aux produits stupéfiants, comme l'exige aujourd'hui le RIVOTRIL, sans délai de carence, mais une prescription sur ordonnance sécurisée et manuscrite en toute lettre, avec une durée maximale (durée à établir) de prescription limitée permettrait de diminuer les risques que de nouveaux patients entrent dans une addiction au THP et diminuerait aussi son trafic. L'exemple du ROHYPNOL est-il à prendre en compte ? Localement le retrait du marché de cette molécule a favorisé des stratégies compensatoires des usagers dépendants. Mais lorsqu'il était encore commercialisé son usage détourné était incontrôlable, cependant des restrictions qui avaient été prises ont pu diminuer son utilisation hors AMM et son trafic et ici je cite l'ANSM qui en 2013 a établi un état des lieux de la consommation de benzodiazépine en France : « Les ventes ont par ailleurs diminué de 94 % entre 2000 et 2009. Si un report partiel s'est observé sur d'autres benzodiazépines, dont le Rivotril, beaucoup de patients dont des sujets âgés ont arrêté complètement toute benzodiazépine » (37)

Ce à quoi je suis favorable, une modification de l'AMM avec une restriction de prescription annuelle, réservée aux spécialistes en neurologie et psychiatrie (dont addictologie) pour une durée maximale de 12 semaines. Les renouvellements intermédiaires pourraient être effectués par tout médecin. Le nom de la pharmacie dispensatrice choisie par le patient devrait être obligatoirement inscrite sur l'ordonnance. L'inscription à l'ordonnancier deviendrait aussi obligatoire. Un accord préalable de soins demandés aux patients traités par l'ARTANE® ou le THP dans toutes ses formes à libération immédiates ou prolongées. Un accord avec la pharmacie dispensatrice doit être convenu entre les trois parties concernées, c'est-à-dire le médecin, la pharmacie, et la sécurité sociale. Ce qui se traduirait par de nouveaux patients traités par THP de moins en moins nombreux. Les patients déjà traités pour leur addiction au THP seraient automatiquement inclus dans ce processus, mais en leur laissant 3 ans pour se présenter aux yeux d'un addictologue (temps nécessaire pour éviter ainsi une stratégie compensatoire). La pharmacie peut éventuellement tenir à jour une fiche d'aide à la dispensation inspirée de celle pouvant être mise en place de façon non obligatoire pour les opiacés. Voir tableau suivant.

La signature de cette fiche par le patient et son pharmacien est une façon de le responsabiliser face à son addiction et fait partie de l'éducation thérapeutique.

AIDE A LA DISPENSATION AUX PATIENTS DEPENDANTS				
Profil du patient				
	sexe	âge	comorbidités	Traitements
Dépendance				
Molécule(s) incriminée(s)	
Médecin	Généraliste	Spécialiste		
Mention de la pharmacie dispensatrice	Oui	Non	Nom	
Ordonnance	Classique	Sécurisée	Recevabilité	Si non recevable dire pourquoi
Délivrance	Acceptée	Refusée	Si refusée dire pour quelles raisons	
	Date	Unités délivrées	Chevauchement	
Hebdomadaire				
Quotidienne				
Mensuelle				
Entretien pharmaceutique	N°1	N°2	N°3	N°4
Date				
Numéro d'ordre			
Photocopie de l'ordonnance				
	Signatures	Patient	Dispensateur	

Tableau N°4 : Exemple de fiche d'aide à la dispensation

2. Prise en charge addictologique des patients dépendants aux psychotropes

⋮

2.1. L'exemple des benzodiazépines :

Il n'existe pas de véritables recommandations officielles quant au sevrage des patients dépendants aux psychotropes en général. Cependant il existe des protocoles propres aux benzodiazépines plus ou moins officiels (souvent internes à certains hôpitaux et/ou services d'addictologie publics ou privés) et qui peuvent peut être, être transposés à la situation actuelle de l'ARTANE®.

Il existe aussi une alternative, résidant notamment dans le manuel Ashton. **Chrystal Heather Ashton** est une professeure britannique de psychopharmacologie à l'université de Newcastle et à l'Institut de neurosciences. Auteure de ce manuel, elle est experte en médicaments psychotropes notamment dans l'analyse des dépendances aux benzodiazépines et antidépresseurs. Elle a élaboré des programmes de sevrages spécifiques qui reposent sur la base d'une substitution des BZD à demie vie courte par des demie longues (elle a pu développer un tableau de conversion des doses en fonction de la dépendance du patient cf tableau n°4) puis par un arrêt très progressifs pouvant prendre des semaines voire des mois à l'usage.

Voici un exemple de programme de sevrage du Dr Ashton qui substitue une benzodiazépine à demie courte (ici alprazolam ou XANAX®) par une benzodiazépine à demie vie longue ici le diazépam ou VALIUM® :

Programme 1. Sevrage d'une dose quotidienne (6mg) d'alprazolam (Xanax) avec une substitution au diazépam (Valium) (6mg d'alprazolam représente approximativement l'équivalent de 120mg de diazépam)

	Matin	Midi Après-midi	Soir/Nuit	Dose de diazépam équivalente
Dose au départ	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	120mg
Étape 1 (1 semaine)	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1,5mg diazépam 10mg	120mg
Étape 2 (1 semaine)	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1mg diazépam 20mg	120mg
Étape 3 (1 semaine)	alprazolam 1,5mg diazépam 10mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1mg diazépam 20mg	120mg
Étape 4 (1 semaine)	alprazolam 1mg diazépam 20mg	alprazolam 2mg	alprazolam 1mg diazépam 20mg	120mg
Étape 5 (1-2 semaines)	alprazolam 1mg diazépam 20mg	alprazolam 1mg diazépam 10mg	alprazolam 1mg diazépam 20mg	110mg
Étape 6 (1-2 semaines)	alprazolam 1mg diazépam 20mg	alprazolam 1mg diazépam 10mg	alprazolam 0,5mg diazépam 20mg	100mg
Étape 7 (1-2 semaines)	alprazolam 1mg diazépam 20mg	alprazolam 1mg diazépam 10mg	Cessez alprazolam diazépam 20mg	90mg
Étape 8 (1-2 semaines)	alprazolam 0,5mg diazépam 20mg	alprazolam 1mg diazépam 10mg	diazépam 20mg	80mg
Étape 9 (1-2 semaines)	alprazolam 0,5mg diazépam 20mg	alprazolam 0,5mg diazépam 10mg	diazépam 20mg	80mg
Étape 10 (1-2 semaines)	alprazolam 0,5mg diazépam 20mg	Cessez alprazolam diazépam 10mg	diazépam 20mg	60mg
Étape 11 (1-2 semaines)	Cessez alprazolam diazépam 20mg	diazépam 10mg	diazépam 20mg	50mg
Étape 12 (1-2 semaines)	diazépam 25mg	cessez le midi diazépam; changer la dose du midi et du soir à 5mg	diazépam 25mg	50mg
Étape 13 (1-2 semaines)	diazépam 20mg	--	diazépam 25mg	45mg
Étape 14 (1-2 semaines)	diazépam 20mg	--	diazépam 20mg	40mg

On remarque bel et bien que le processus de sevrage du Dr Ashton est très long il peut durer ici dans ce cas près de 24 semaines.

Tableau N°5 représentant un programme de sevrage des benzodiazépines du docteur Ashton, de substitution de demi-vie courte par des demi-vies longues, et décroissance de la dose journalière quotidienne. (41)

En France il n'existe pas de schémas consensuels de décroissance lors d'une dépendance forte. Il faut adapter à chaque patient et dépend donc des situations, notamment des caractéristiques du patient, des doses qu'il utilise, des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule elle-même etc...

Recommandations : l'arrêt des BZD se fait de manière très lente et extrêmement progressive. Il doit être conduit sur plusieurs semaines voir plusieurs mois pour les personnes ayant eu une utilisation longue ou à des posologies élevées. Pour les patients ayant des comorbidités médicales importantes, il est nécessaire d'instaurer un suivi renforcé et les recours à des prises en charges multidisciplinaires est « patient-dépendant ».

L'intérêt est aussi très grand quant à l'adhésion du patient au protocole d'arrêt, il faut rechercher chaque augmentation de consommations associées (c'est-à-dire évaluer s'il y a des stratégies compensatoires du patient à d'autres substances), alcool, tabac ou autres psychoactifs, de « titrer » la réduction de posologie de la molécule à laquelle il est dépendant, donc impliquer le patient dans le fait de ramener les comprimés non utilisés au médecin puis à son pharmacien. Puis enfin évaluer les rebonds d'insomnies ou d'anxiété.

Lors du sevrage le médecin prescripteur devrait apporter l'information au pharmacien habituel du patient et impliquer ce dernier dans le suivi du sevrage. Le patient peut en effet avoir rendez-vous tous les mois chez son médecin mais certains protocoles (avec indication de la pharmacie du patient sur l'ordonnance, je parle ici des médicaments de substitution aux opiacés) obligent le patient à se présenter de manière hebdomadaires ou bimensuelles à sa pharmacie.

C'est le concept de pharmacie référente que je défends ici. Le pharmacien possède toute sa place dans le parcours de la prise en charge des toxicomanes plus généralement, en étant le « gardien des poisons », il peut ainsi aider (dans la limite de son art) au bon déroulement de ce suivi ambulatoire des premiers mois de sevrage par les différentes délivrances du médicament.

Bien que le parangon soit l'arrêt complet de la consommation de benzodiazépines, l'obtention d'une diminution de la posologie doit déjà être considérée comme un résultat positif, et il est du devoir des professionnels de santé d'en féliciter le patient tout en rappelant que l'objectif idéal est l'arrêt complet.

Il est donc important de souligner ici que cette stratégie de sevrage aux benzodiazépines peut être transposable dans les solutions que l'on peut apporter face au sevrage du THP, au vu du renforcement positif et négatif de ces différentes classes de molécule aux profils similaires dans le mécanisme d'excitation de la libération de dopamine chez les usagers dépendants.

En effet le THP existe sous forme de comprimés à libération prolongée sous le nom PARKINANE LP®, dosés à 2 et 5 milligrammes eux aussi la prise hebdomadaire est unique bi journalière, contrairement à l'ARTANE® qui (dans son usage normal) est en 2, 3 prises ou plus, réparties sur la journée.

2.2. Pratiques médicales locales :

Aujourd'hui à la Réunion, pour les patients qui souhaitent entrer dans une démarche médicale de sortie de leur addiction au THP, des médecins ce sont organisés en réseau (plus ou moins officiel) pour lutter contre ce fléau. Et au vu du peu, voire de l'absence de recommandations officielles médicales pour le sevrage aux psychotropes, les médecins sont seuls maîtres à bord.

Comme on a pu le voir pour le sevrage aux benzodiazépines ci-dessus, le principe simple est de remplacer les molécules à demi-vies courtes par des produits à demi-vie plus longue. Pour les anticholinergiques le choix est limité car il n'existe pas de médicaments substitutifs sauf que, dans l'arsenal des anticholinergique, il existe du trihexyphénidyle en libération prolongée. Le PARKINANE LP® 2 et 5 milligrammes existent déjà pour les mêmes indications que leur ainé ARTANE®.

Cela permet dans un premier temps de substituer puis plus tard de réduire le nombre de prises journalières, puisque le PARKINANE® peut être pris en une prise journalière. La posologie est à déterminer en fonction de chaque patient, de la dose utilisée, des fréquences d'administrations, et de la durée de l'imprégnation (depuis quand prenait-il du THP), ainsi que des modalités d'utilisation que celui-ci pratiquait avec l'ARTANE® (voie utilisée, circonstances, comorbidités etc...).

Ce que m'a affirmé le Docteur FERRE est que cette technique fonctionne mais seulement pour une partie des patients car les effets de la libération prolongée ne sont pas les mêmes que pour la libération immédiate et les effets décrits par les patients différents. Plus d'effet « flash », on « décolle moins », voire même on ne supporte pas le produit. Il est alors nécessaire d'instaurer une phase d'utilisation concomitante des deux formes (immédiate et prolongée) pour habituer ainsi le patient à l'utilisation de la forme prolongée. Et si là encore l'utilisation concomitante des deux formes ne fonctionne pas, il sera alors nécessaire de retourner à l'utilisation de l'ARTANE® seul en premier lieu avant d'instaurer un tel protocole.

Le principe de cette substitution repose sur la même base que le traitement substitutif aux opiacés. En voici les critères qui peuvent indiquer la substitution dans ce cas précis par du THP à action prolongée :

ARTANE®	PARKINANE LP®
Contrefaçon ou THP provenant du trafic ou prescrit mais détourné de son usage	Médicament
Illicite ou détourné de l'usage	Plus difficilement détourné
Acheté, procuré, prescrit, délivré	Prescrit, pharmacien de référence sur l'ordonnance
Durée d'action courte	Durée d'action longue
Effets positifs recherchés type « flash »	Effets positifs recherchés moindres
Non compatible avec vie sociale satisfaisante	Compatible avec vie sociale satisfaisante

Pendant le stage officinal, j'ai donc pu encore une fois rassembler des statistiques de délivrance, cette fois pour le PARKINANE LP® 5 milligrammes, et ainsi voir une augmentation des délivrances le concernant, caractéristique d'une réponse thérapeutique vis-à-vis des addictologues pour leur patient ?

2.3. Statistiques de délivrance de PARKINANE LP® 5 milligrammes :

Nous concentrerons l'étude sur la délivrance de PARKINANE LP® 5 mg, celui utilisé par les addictologues et quelques autres médecins pour la prise en charge de la dépendance à l'ARTANE® 5 mg. Le dosage 2 mg n'étant pas utilisé, il ne sera pas étudié. Pendant l'année 2014, il n'y a pas eu de délivrances de PARKINANE LP® 5 mg dans cette pharmacie.

ANNEES	Délivrances de PARKINANE® 5 mg (en nombre de boites)	Nombre de patients concernés	Nombre d'ordonnances de ville	Nombre d'ordonnances de l'hôpital
2013	12	1	4	0
2015	47	3	2	13
2016 (jusqu'au 30 juin)	69	7	9	8
TOTAL	128	11	15	21

Entre les années 2013 et jusqu'au 30 juin 2016, les délivrances de PARKINANE LP® 5 mg ont augmenté, de façon bien moindre que l'ARTANE® certes, mais cette légère augmentation reste pour moi l'initiation d'une prise en charge addictologique, puisque le PARKINANE LP® est utilisé par les addictologues pour leurs patient dépendants au THP.

C'est ce que fait le Dr FERRE dans le service d'addictologie de l'hôpital de Saint-Paul.

Il s'agit donc de « substituer », comme on a pu le montrer pour les benzodiazépines, et donc d'introduire une molécule à demi-vie plus longue pour remplacer celle à demi-vie courte.

Diminuant ainsi les effets renforçant de la molécule puisque il y a diminution du nombre de prise journalières et diminution des effets positifs recherchés par une distribution de la molécule dans le système sanguin non plus en un pic résorbable rapidement, mais bien plus lentement (cf schéma N°6 suivant). Le patient ressent moins un effet flash et peut ne pas adhérer à cette prise en charge, mais elle a déjà fait ses preuves.

2.4. Modélisation pharmacocinétique PARKINANE LP® / ARTANE®

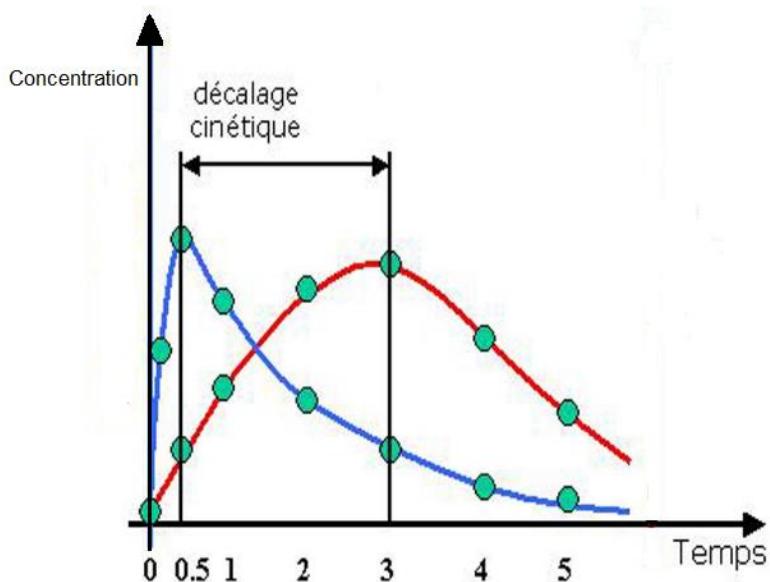


Schéma N°6 représentant le décalage cinétique entre une forme de médicament à libération immédiate et une forme à libération prolongée.

Le schéma ci-dessus est représentatif, il ne modélise pas réellement les concentrations en fonction du temps pour le PARKINANE LP® et l'ARTANE® de même dosage, mais il s'agit du même principe : la courbe bleue modéliserait la forme à libération immédiate, la rouge, celle à libération prolongée. Les aires sous la courbes sont sensiblement les mêmes, mais il y a un décalage cinétique dans l'absorption des deux formes galéniques de la molécule. Le pic de concentration est aussi

moindre pour la forme à libération prolongée, ce qui se traduit par une augmentation de la demi-vie d'élimination.

« Le pic plasmatique du trihexyphénidyle (PARKINANE®) est inférieur à celui de la forme à libération immédiate (ARTANE®) ; le temps du pic est également retardé ; les aires sous la courbe sont équivalentes et les concentrations plasmatiques à partir de la 10ième heure sont significativement plus élevées, tandis que les aires sous la courbe sont équivalentes. »

Vidal 2016, et compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 14 février 2012 ANSM. (39)-(11)

2.5. Exemple de prescription de prise en charge addictologique :

Lors du stage d'application j'ai pu récupérer une ordonnance du Docteur Ferre, celle-ci résume parfaitement tous les arguments que j'ai pu exposer précédemment pour une prise en charge de l'addiction à l'ARTANE®. Voir page suivante.

Commentaires sur l'ordonnance : c'est une ordonnance sécurisée avec comme seul médicament prescrit le PARKINANE® LP 5 milligrammes, écrit en toutes lettres, comme s'il s'agissait d'un médicament stupéfiant. Le nom de la pharmacie dispensatrice est également précisé (celle où j'effectuais mon stage en l'occurrence).

Si l'on se base sur le principe de prise en charge suivant :

Premier temps : médicalisation de l'addiction, donc prescription de l'ARTANE® à hautes doses

Deuxième temps : co-prescription de l'ARTANE® et du PARKINANE® LP

Troisième temps : prescription du PARKINANE® LP seul

Quatrième temps : diminution des doses.

La posologie s'élève à cinq comprimés de 5 milligrammes par jour. Pour moi le patient est au milieu de sa prise en charge, la substitution par la libération prolongée est effectuée, la posologie reste tout de même élevée pour la libération prolongée et reflète les hautes doses que le patient pouvaient avoir l'habitude d'ingérer. Le passage entre les différentes phases peut en effet prendre plusieurs mois voire plusieurs années.

Nous sommes donc dans la troisième partie de la prise en charge addictologique.



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
GROUPE HOSPITALIER SUD REUNION
B.P. 350 - 97448 SAINT-PIERRE CEDEX

TÉL. 0(262)35.90.00

N° FINESS 9704033614



Service : ADDICTOLOGIE SUD REUNION

date 13/05/2016

Docteur : FERRE Jean-François

Chef de service

N° RPPS :



10002326832

A-

hors Ann

PARKINSON 40 mg (révélex prév. oxyde)

cinq gélules par jour pendant
vingt huit jours avec délivrance
en une fois.

Pharmacie

3S0CV164350301

Finess
Géographique



970400057



La concentration en fonction du temps pendant l'absorption et demi-vie d'élimination du médicament sont des éléments essentiels pour la prise en charge de l'addiction, il faut donc prendre en compte les aspects pharmacocinétiques des molécules.

Pour les toxicomanies et la pharmacodépendance : L'INSERM affirme que la concentration plasmatique d'une substance active addictive et la vitesse à laquelle elle atteint la circulation générale conditionnent les effets pharmacologiques, et en particulier les effets renforçant positifs. Le point de vue pharmacocinétique est donc à prendre en compte plus précisément !

Du point de vue pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination est essentielle : plus la demi-vie est courte, plus l'élimination sera rapide, plus la demi-vie est longue plus l'élimination est longue. Pour un cerveau addict plus la demi-vie est longue, moins l'envie de consommer est présente, la molécule active est présente plus longtemps au niveau neuronal, à concentration thérapeutique, et les dépendances physiques et psychiques sont ainsi plus largement contrôlées. Des effets « positifs » (recherché par les toxicomanes) ressentis moindres ont bien été décrits par les patients du docteur FERRE, et cela pouvait être à l'origine de rechutes ou de stratégies compensatoires de l'usager. La co-prescription dans un premier temps de THP à demi-vie courte comme l'ARTANE® pouvait être aussi parfois un passage obligé pour la prise en charge de cette dépendance. (15)-(21)-(22)

CONCLUSION

Pour le mésusage de l'ARTANE® à la Réunion il me paraît donc urgent d'exercer une pression sur la révision des conditions de prescription et de délivrance de toute molécule contenant du trihexyphénidyle. Son potentiel addictif élevé, l'explosion du nombre de délivrance, **en moyenne 63% sur l'île** selon l'ARS Océan Indien, et le manque de moyen pour une prise en charge adaptée à tous les patients addicts au THP, sont des raisons plus que suffisantes pour la révision de ces conditions. Les statistiques de délivrance à la pharmacie où j'étais stagiaire en sont un reflet flagrant.

Lors de la découverte de ce phénomène d'addiction autour de l'ARTANE®, je pouvais m'interroger sur la pertinence des délivrances de ce médicament et sur les mécanismes neurobiologiques de l'addiction qui m'étaient inconnus. Si, en ma connaissance, les patients pouvaient être dépendants au THP, j'étais souvent réticent à exécuter cette délivrance. C'est alors que je me suis mis à enquêter, d'abord dans la pharmacie où j'effectuais le stage puis par la suite, auprès des instances compétentes via internet, notamment l'ARS Océan Indien, et enfin par l'entrevue avec le Dr Ferre, addictologue à l'hôpital de Saint-Paul.

Tous ces facteurs ont changé ma perception générale de la toxicomanie et m'ont fait évoluer vers une prise en charge médicale de l'addiction, laissant derrière moi toute arrière-pensée négative à ce sujet.

Il faut être vigilant lorsque les conditions de prescriptions et de délivrances se modifient, celles-ci conditionnent le plus souvent des stratégies compensatoires de tout usager dépendant à un médicament. La transition doit être douce pour limiter ce genre de phénomène. C'est pour cela que je propose donc que toute prescription de molécules étant composées de THP doit obligatoirement passer par les mains d'un spécialiste en neurologie ou psychiatrie une fois par an. La durée légale de leur prescription serait limitée à 12 semaines sur ordonnance sécurisée et avec obligation d'inscrire le nom de la pharmacie dispensatrice. Pour les pharmacies, les conditions de délivrances seraient aussi revues à la hausse, avec notamment l'inscription à l'ordonnancier et une comptabilité parmi les médicaments stupéfiants, à l'instar de ce qui s'est fait pour le RIVOTRIL® lui aussi très largement détourné de son usage principal.

Ainsi toute personne qui souhaite nouvellement accéder au THP y aurait un accès plus encadré. Une tolérance de régularisation pour tout patient dépendant au THP serait acceptée. Elle laisserait alors 3 ans aux patients dépendants pour prendre contact avec un addictologue ou une structure adaptée pour s'inscrire dans une logique de médicalisation de l'addiction. Cela limiterait alors les phénomènes de compensation vers d'autres substances. Trop souvent les laboratoires sous la pression des autorités retirent des spécialités du marché une fois une dépendance installée, ce qui engendre immédiatement des compensations toxicomaniaques vers d'autres psychoactifs notamment l'alcool ou le cannabis plus localement à la Réunion.

Les patients toxicomanes ont les mêmes droits que tout autre patient traitant une pathologie, il ne faut pas les stigmatiser, ni amalgamer les causes de leur dépendances. C'est un fait, leur vie tourne autour de leur addiction, et en tant que professionnels de santé nous nous devons d'en prévenir tous les risques, en premier lieu par la prévention et le bon usage du médicament, en deuxième lieu par l'analyse de toutes les prescriptions en s'impliquant dans la compréhension de leurs venues à l'officine. Et enfin, en troisième lieu par l'orientation vers des structures adaptées, donc vers des professionnels de santé notamment les médecins, et autres structures d'accueils comme les CSAPA et les CAARUD aptes à une prise en charge spécialisée de l'addiction.

Le stage d'application de sixième année a été très formateur à bien des aspects, notamment au rôle que le pharmacien peut avoir dans l'accompagnement et la surveillance de diverses pathologies. Le pharmacien est aussi un coordinateur, il reçoit toutes les ordonnances du patient et se doit d'en limiter ainsi la iatrogénie et le mésusage médicamenteux par un bilan personnalisé à chaque délivrance. La Réunion est un département d'outre-mer Français très riche par les différentes cultures qui en font sa population. Il y reste encore trop d'inégalité par rapport à la métropole, malgré un développement économique et social qui s'est établit à l'échelle d'une génération seulement.

C'est pourquoi il faut plus impliquer le pharmacien dans le parcours de soin, le dossier médical partagé est une idée qui m'est favorable, pour une meilleure prise en charge du patient. Il s'agit là des nouveaux défis posés à notre profession. Nous nous devons de les relever pour garantir l'indépendance de notre profession et détacher la rémunération du pharmacien du volume de boîtes délivrées, et ainsi l'indemniser en fonction de ses compétences et de son apport démontré dans le système de soins. Les études de pharmacie semblent s'être plus médicalisées, à nous, pharmaciens de défendre chaque dimension, chaque subtilité de notre art et éviter ainsi de faire tomber le monopole officinal à la main de la grande distribution.

Bibliographie :

- (1) <http://www.guide-reunion.fr/ile-de-la-reunion/situation-geographie/>
- (2) http://pedagogie2.ac-reunion.fr/lyc-a.vollard/lycee/lile_de_la_reunion_histoire.htm
- (3) http://www.onf.fr/la-reunion/++oid++17d/@@display_advise.html
- (4) http://www.mi-aime-a-ou.com/histoire_marronnage_de_la_reunion.php
- (5) http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/r%C3%A9volution_fran%C3%A7aise_de_1848/140734
- (6) http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DOSSIER_STAT_Etat_de_sante_Octobre2010_.pdf
- (7) <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1288155>
- (8) http://classiques.uqac.ca/contemporains/benoist_jean/a_la_reunion_la_plante/a_la_reunion_la_plante.html
- (9) <https://anthropologiesante.revues.org/710>
- (10) <http://www.guide-reunion.fr/ile-de-la-reunion/religions-croyances/>
- (11) Vidal 2016, Dorosz 2017
- (12) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65387616>
- (13) [http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Addictions_2015\(1\).pdf](http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Addictions_2015(1).pdf)
- (14) <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxmtu7.pdf>
- (15) <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=24>
- (16) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lettre_has_10.pdf
- (17) <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions>
- (18) <http://www.academie-medecine.fr/publication100034909/>
- (19) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/audition_publique_abus_dependance_19-02-07.pdf
- (20) [https://www.psychanalyse.com/pdf/CONDUITES%20ADDICTIVES%20-%20HISTORIQUE%20DEFINITION%20CONCEPTS%20-%20COURS%20DE%20PCEM%201%20\(8%20Pages%20-%20639%20Ko\).pdf](https://www.psychanalyse.com/pdf/CONDUITES%20ADDICTIVES%20-%20HISTORIQUE%20DEFINITION%20CONCEPTS%20-%20COURS%20DE%20PCEM%201%20(8%20Pages%20-%20639%20Ko).pdf)
- (21) <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>

- (22) <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5966/Sommaire.html>
- (23) http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
- (24) [https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/150331/1/JSRevMedLge\(1\)Mai2013.pdf](https://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/150331/1/JSRevMedLge(1)Mai2013.pdf)
- (25) Mété D, Bodereau A, Wind-Nay P, Hurbin E. L'usage détourné de trihexyphénidyle. Alcoologie et Addictologie 2008 ; 30 (2) :129-135.
- (26) Mété D, Bodereau A, Wind-Nay P, Hurbin E. Anticholinergiques de synthèse et pratiques addictives. Synapse n°231, septembre 2007 : 27-30.
- (27) Jay M. Les toxicomanes et l'usage du Trihexyphénidyle à la Réunion. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence 1988 ; 36, 2/3 : 75-85.
- (28) Bodereau A. L'usage détourné d'Artane© à la Réunion : Résultats d'une étude prospective. Thèse de Médecine, Rennes 2008.
- (29) Manche Eric (1989) Place de l'Artane dans la toxicomanie à l'île de la Réunion. Marseille : Univ. Aix-Marseille, multigr. (Th. Méd.).
- (30) Rauger E ; Thirion X ; Chanut C et al. Détournement d'usage du trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane®) : tendances récentes. Therapie, Volume 58, Number 6, 2003, pp. 541-547(7).
- (31) Dr David Mété·, Mlle Anne Bodereau·, Dr Patricia Wind-Nay·. Dr Élise Hurbin· .. •

Service d'addictologie et de médecine générale, CHD Félix Guyon, Saint-Denis, la Réunion, France « Alcoologie et addictologie »

- (32) <http://www.esculape.com/medicament/artane-mete.html>
- (33) <http://www.midi-madagasikara.mg/faits-divers/2016/04/05/la-reunion-15-260-comprimes-dartane-en-provenance-de-madagascar-saisis-a-gillot/>
- (34) <http://www.linfo.re/la-reunion/faits-divers/690546-15-260-cachets-d-artane-saisis-a-la-reunion-une-femme-ecrouee>
- (35) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf
- (36) <http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/167-troubles-psychiatriques-associes-a-la-toxicomanie.html>
- (37) <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
- (38) [\(38'\)](http://www.anpaa.asso.fr/agir/accompagner-et-soigner)
<https://www.google.fr/search?q=PLACE+DE+L%2080%99%C3%89DUC>

ATION+TH%C3%89RAPEUTIQUE+POUR+LES+PATIENTS+D%C3%89P
ENDANTS+AUX+OPIAC%C3%89S+EN+OFFICINE+%3A+OUTILS+DE+
TRAVAIL+INTERDISCIPLINAIRE&rlz=1C1AVNE_enFR662FR664&oq=
PLACE+DE+L%E2%80%99%C3%89DUCATION+TH%C3%89RAPEUTIQ
UE+POUR+LES+PATIENTS+D%C3%89PENDANTS+AUX+OPIAC%C3%
89S+EN+OFFICINE+%3A+OUTILS+DE+TRAVAIL+INTERDISCIPLINAI
RE&aqs=chrome..69i57.1066j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

- (39) http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/329a70741f497b7a6ea5a8062c8292b9.pdf
- (40) <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/39-quantification-du-devenir-de-l-effet-des-medicaments>
- (41) <http://www.benzo.org.uk/freman/bzsched.htm>

Annexes :

N°1 :

Consommations de produits psychoactifs à 17-18 ans à La Réunion et en métropole en 2011

INDICATEURS EN %	La Réunion					Métropole		
	Garçon 2011	Fille 2011	Global 2011	Global 2008	Evol 08/11	Global 2011	Global 2008	Evol 08/11
Usage quotidien de tabac (>= 1 cig par jour)	28	20*	24	16	↗	32	29	↗
Usage régulier d'alcool (>= 10 fois dans le mois)	8	3*	5	3	↗	11	9	↗
Episodes répétés d'usage d'alcool ponctuel sévère : 5 verres et plus en une occasion (>=3 fois dans le mois)	19	8*	13	9	↗	20	23	↗
Ivresse répétée (>=3 fois dans l'année)	17	12	14	12	↗	28	26	↗
Expérimentation de cannabis (>=1 fois dans la vie)	47	32*	40	34	↗	42	42	
Usage régulier de cannabis (>= 10 fois dans le mois)	12	2*	7	4	↗	6,5	7,3	↘
Poppers	3	3	3	2		9	14	↘
Champignons hallucinogènes	3	2	3	1	↗	4	4	
Cocaine	2	2	2	1	↗	3,0	3,3	↘
Amphétamines	2	2	2	1	↗	2,4	2,7	↘

Sources : ESCAPAD 2011, OFDT / Note de lecture : * indique une différence significative entre les niveaux d'usage des filles et des garçons (colonne 2011, Filles). Les flèches descendantes et montantes indiquent des variations significatives entre 2008 et 2011. Utilisation du test du Chi-2 au seuil de 5%

Usages déclarés de produits à 17 ans selon le sexe à La Réunion en 2014

INDICATEURS EN %	La Réunion					Métropole		
	Garçon	Fille	Global	Global	Evol	Global	Global	Evol
	2014	2014	2014	2011	2011-2014	2014	2011	2011-2014
Usage quotidien de tabac	24	20	22	24	↘	32	32	↗
Usage régulier d'alcool (>= 10 fois dans le mois)	5	4	5	5	↗	12	11	↗
Episodes répétés d'usage d'alcool ponctuel sévère : 5 verres et plus en une occasion (>=3 fois dans le mois)	14	7	10	13	↘	22	23	↘
Ivresse répétée (>=3 fois dans l'année)	18	8	13	14	↘	25	28	↘
Expérimentation de cannabis*	51	36	44	40	↗	48	42	↗
Usage régulier de cannabis (>= 10 fois dans le mois)	12	4	8	7	↗	9	7	↗
Poppers*	3	0	1	1	↗	5	9	↘
Champignons hallucinogènes*	7	2	4	3	↗	4	3	↗
Cocaine*	3	2	2	2	↗	3	3	↗
Amphétamines*	1	0	1	2	↘	3	2	↗
Héroïne*	1	2	1	1	↗	1	1	↗
Ecstasy*	1	1	1	3	↘	4	2	↗
Produits à inhaller*	3	5	4	4	↗	4	5	↘

Source : OFDT (enquête ESCAPAD 2011, 2014) [8]

* Expérimentation (>=1 fois dans la vie)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

