

pharmaco dépendance

hérôïne 1858 : au départ médic

1851 : op pour toux, rem bonifié suc.

vinc à la cocaïne . ORL → produits cocaïne

divers nités : dépendance + tolérance

psychoactifs étudiés

def dépendance ...

→ psychique

quête compulsive pour la recherche de l'effet agréable et une subst
ou pour éviter les effets désagréables du sevrage.

ex: tabac, recherche paquet, envie de reprendre, éviter les effets
désagréables, fumer le matin. "accro"

→ tolérance pharmacodynamique

↑ dose pour avoir le m^e effet . pour les m^e doses : effet ↓.

dépend des produits : alcool, hérôïne.

"accoutumance"

→ physique = Σ d de sevrage

"manque" . apparition de nouveaux symptômes lorsque le patient
arrête la prise

ex: crise d'épilepsie de sevrage avec tranqui lisants

sucre, diarrhée chez le morphinomane

fumeurs : angoisse, prise de poids.

pour t^s les psychoactifs : les 3 ph à des degrés divers

forcément dépendance psychique. tolérance + dy physique Δ

comment informer les autres, s'informer sur pb dy ?

\neq sources: 1 seule est insuffisante \rightarrow travail d'équipe.

change psycho ars \rightarrow quoddy \rightarrow bon psycho de la dy.

2 chons \rightarrow critère: diabolisme info et être punissif.

me III sujet dépendant comme un malade.

ce n'est pas ce se focalisant sur 1 produit qu'on peut résoudre les chons en: Finlande: \rightarrow oncidytique \rightarrow T alcohol.

le + rentable: prévention.

moyens d'évaluer la quoddy d'un médicament?

\hookrightarrow évaluer le potentiel dépendance d'une subst.

- psychoactifs

- psychotropes (= stupéfiants)

\rightarrow expérimentales = chez l'animal.

• potentiel dy psychique

admn drogue \rightarrow ST interne \rightarrow effets. étude comportementale.

- autoadm

pb: les animaux ne supportent pas les hallucinogènes

cocaïne: entraîne le + de dy. puis admn autre subst

\hookrightarrow autoadm ensuite? chez rat, pigeon, singe...

- discrimination

comparaison, subst proche? de la subst d'entraînement

ou de ref.

pratique: inj cocaïne au même rat, mais ne pas

se tromper, il faut reconnaître la bonne p \rightarrow dale

\hookrightarrow boîte de Skinner \rightarrow le p \rightarrow dale.

quis autre subst ca: amphétamines → m^e comportement cocaïne
morphine → " " résumé réli.

ca: modicodal si études à forte dose → antedem et discrimination
tion en foreem cocaïne.

on peut affiner études avec antagonistes.

- potentiel tolérance

risque d'↑ des doses. ca: modafinil au bout de 3/4 j : le H₂
des révéla est moindre. → effets en 99 j.

- potentiel dépendance physique

à poids: écrit brutal en adm antagoniste (surage proquo)

ca: morphine/molocone - valium/ansati

↳ Ed surage.

si Ed surage : voir si substitution possible pour → à Ed.

→ clinique : chez l'homme

- potentiel de psychique

quasiement pas en France car pb éthique.

1 seule pour modafinil : résulte entre amphétamines et caféine.

H₂ avec USA. volontariat sur ancien toxicos.

- tâche autoaction

↳ somme d'argent à proposer au recommencer adm le j d'après

- tâche discrimination

adm subst, on leur demande ce que c'est, combien ça
coûterait de la rue?

"Stilnox" : plus d'opéance que BZD seul pb somnolence/dysphorie

- potentiel tolérance

↑ doses ou pas ? → effets ou non ?

- potentiel de physique

ne se fait plus

avant avec prisonniers américains.

études buprénorphine chez homme

↳ potentiel de + EI

volontaires sains anciens toxicos non dépendant

↳ 32 mg en sublinguale = 160 µg Transderm

pour voir si dépendance respiratoire → rien car A/AT partiel.

voir 17 par rapport à sublinguale → effet plus rapide. risque de diversion.

→ post AN7

- notification spontanée : plus le pharmacien que le médecin
 - Gemma OH (hydroxy butyrate de Na): agit sur GABA-R et NMDA-R
 - ↳ effets hallucinogènes. si utilisation répétée → forte tolérance sans anesthésie. arrêt commercialisation.
 - Deliradot : utilisé pour les digestifs : inj grams 2 pour effet type morphinique.
- registres d'intoxication aiguë suicides au centre médicamenteux.
 - deux aux USA. syst DAWN (drug abuse warning network)
 - en : phénicéclidine "Angel dust".
- décaler les ordonnances falsifiées
- réseau national de pharmacien - médecin volontaires
- casiers et assurance maladie CPAD → voir si abus
 - ex: "Survivor" jusqu'à 100 µg/j → amphotérisine like.
- questionnaires auprès des toxicomanes.
 - OPPIDON en France. surveillance psychotropes. de centres d'urgence.
 - SAWS en Allemagne = réseau drug warning syst.
 - 300 personnes interrogées chaque année et on leur demande tout ce qu'ils ont pris de leur vie.
 - usage de gens alcooliques, polytoxicomanes, ...
- données ORS.

inconu : mouvement de données biologiques.

une corille comme questionnaire avec comme bio (sz, urine, cheveux)

que se passe-t-il si alerte ?

• centre pharmacovigilance (31 en France)

• centre d'évaluation et d'information pharm (10^e)

données regroupées de banque au niv agence du médic

↳ comité technique → commission stupéfiant et psychotropes

↳ avis consultatif auprès ministre santé.

au niv international : si 2 pays considèrent 1 subst comme stupéfiant

↳ considéré comme dangereux pour H le monde

cas du PPTP avec essai par apprentis chimistes pour réaliser
péthidine - mépidine.

PPTP $\xrightarrow{\text{PAOS}}$ PPP⁺ toxique pour le locus nigre.

Processus biologiques de la dépendance

Les dopamine

directement ou indirectement, c'est le neurotransmetteur incriminé de la dépendance psychique, l'argument:

- expérimental chez le rat: auto-admin cocaine. si destruction microscopique limbique = voie de la récompense \rightarrow \emptyset admin
- si admin NL \rightarrow \emptyset admin.

historique:

Phélogénie opiat \rightarrow découverte R \rightarrow découverte ligands endogènes.

opium \rightarrow R \rightarrow morphines

tranquillisants \rightarrow DBI diazepam binding inhibiteur comme ligand endogène

cannabis \rightarrow RTHC \rightarrow anandamide

évolution de la time

les R ne st pas stables, selon présence ou non d'agonistes.

\uparrow agonistes \rightarrow internalisation R et \rightarrow \rightarrow hypersensibilité \rightarrow down regulation

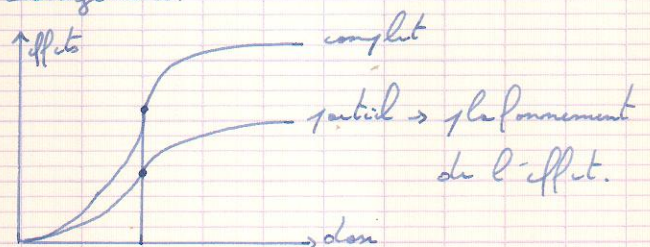
si $\uparrow\uparrow$ agonistes \rightarrow R internalisés puis dégradés.

arrive très vite: qq h en physiologie.

\uparrow agonistes inverse \rightarrow up regulation

idem pour sevrage ou admin antagoniste.

pb agonistes complet/partial



cas de mélange avec morphine + calm Tranquillisant
si les 2 Σ \rightarrow mélange.

si l'un après l'autre \rightarrow soulage Σ de manque
par la dépression respiratoire avec agoniste partiel comme Tranquillisant

méthadone entre 60 et 120 mg/j si le sujet est tolérant.

+ avec 75 mg/j par dépression respiratoire chez le non tolérant.

les 2 bloqués par AT comme malocclusion.

pharmacodépendances.
produits substitution

drog opium 15^e

ts pb chine - anglterre - guerre opium - interdit par chine.

guerre récession → douleurs III opium

1838 synthèse diacétyl morphine 7^e de

VIDAL 51 : héroïne qd pour touss remboursé s'en.

dégradation rapide de héroïne en monoacétyl morphine, morphine,
glucuronyl morphine (active).

effet recherché : flash (aigu) IV ou nasal morphine (di)acétylée.

origine: Pakistan, Orient... diagnose origine par étude composition.

complication : dépression respiratoire (overdose) infections (HIV, HCV...)

pratique : dépression respiratoire, acD niv bulbaire. conscience + arrêt
respiration → ventilation au masque, ventilation artificielle.

→ malosse "Narcos". faire attention au Ed surage = overdose malosse.

et action comte : effet → vite → retour dépression respiratoire.

overdose : • héroïne plus pure que d'habitude (Brown mysse = héroïne +
caféine + strychnine).

• disparition tolérance epis arrêt prolongé (1 mois).

des psy forte, des phys élevée, tolérance quodynamique élevée

Ed surage : douleurs Aldo, diarrhée, tachycardie, suer, gas T.

patient qui arrive de l'étranger qui veut arrêter.
↳ une de passage de structure spécialisée .100% recrutés
bonne chose car expérience riche.
survival : des pays → pas important
recrute : des pays → être accu. important.

I le survie

substitution.

- travail et équilibre mais jamais urgence
 - prise en charge psychiatrie.
 - III symptomatique. \neq "Imodium" → peut être abusé. pb tranquillisant.
 - clonidine "Catapresan" anti HTA de mimétique. survie $\hat{=}$ signes libération NA. action présynaptique avec feedback \ominus sur libération NA. → amélioration importante. avantage: pas toxicomanes.
 - prescrire spéciale: méthadone pour soulager le patient - coûté en automédication. ne continue sur substitution.
 - consult centre soins spécialisés. pas urgence. RDV. recrutés inévitable
- Δt : 4 à 5 j.

II substitution = prévention des recrutés.

↳ traitement

arrivé tard en France. USA: 1960 → III substitution méthadone
analgésique produit par les allemands ptt 8^oGT.

année 70 France: 50 personnes méthadone (100 000 aux USA)
coûté remboursé en France: 1 boîte / France pour recherche
effets, → survie, éviter recrutés.

note: "non existance = personne en danger" → ↑ méthadone.

mortalité overdose pb éco.
↳ 30000 glaucs aujourd'hui.

2) produits non souhaitables

cause risque intrinsèques

opiacés gr II (diacéto, codéine) + III de l'OMS.

→ diacétopropoxyphène "Antalgin"

diacéto tonic pour foie à forte dose (paracétamol).

effet moins puissant que Fentanyl mais agoniste complet R_μ.

suffit P dose pour même effet → + pour dépression respiratoire.

+ effets toxiques cardiaques liés à la molécule (tr. rythme card.)

+ hypoglyc (et insulino-sécrétion → ~~est~~ chez souris en dehors de toute toxicomanie).

avantage: entraîne phlébite → pas inj, pas risque sida.

→ codéine "Nico-codion"

type très utilisé. officine.

avantage: pas inj car les effets s'épuisent vite.

effets psy liés à codéine + métabolisation en morphine (10% foie)

risque convulsion (complexe) beaucoup plus risqué en IV.

si P dose: peu de cas de dépression respiratoire.

inconvs: tolérance, des psy et phy longue et forte.

pas de prise en charge psychotique car automédication.

→ idem codeéthylène...

→ tramadol "Tramal" gr II.

en Allemagne Autriche. ATOM France: sort bientôt

même effet diacétopropoxyphène. risque dérivation usage IV car soluble.

si P dose: risques convulsions.

- dextromoramide "Palfium"
morphinique très puissant, utilisé pour soulagement
douloureux. inj → effets euphorisants forts, tolérance forte.
ASUD : brochure antirida, conseils pour drogués.
- sulfate de morphine "Roscontin" "Skimor":
tolérance très forte, risque dépression respiratoire, infection.
- "Fentanyl"
patch le plus utilisé pour douleurs chroniques.
risque respiration → les ramener aux pharmacies.
- pentazocine "Fortal"
agoniste R_K, antagoniste R_μ.
risque antagonisme avec morphine → Ed notage.
abusé en France et USA. mélange avec anti M₁ → hallucinations.
- nalbuphine "Nulain"
agoniste R_K, antagoniste R_μ.
accepté de trouer et urgence des médecins pour douleurs des
accidents de montagne. risque vol.

3) produits utilisés.

- méthadone
agoniste complet R_μ → capable entraîneur + par dépression respiratoire
dose 60 à 120 mg par binaimomane.
risque inj IV facile (risq), effets idem que gu os)
III de centre de soins pour toxicomanes.
critères pour entrer de substitution, liste attente, contrôles

urinaires (ne être hirsinomane depuis longtemps).

boire méthadone devant infirmière.

gdt les 6^{us} mois viennent samedi. dimanche (meu dans =).

≠ effets spécifiques : sueur, té. normale.

vie triste, deuil toxicomanie → dépression. peuvent devenir alcooliques.

choisit Queen pour délivrance. carnet à sache. Hs les j.

possible avoir III Hs vie.

60% rechute vers hirsine.

facteur de pronostic : ne pas laisser trop vite les doses.

meu doses suffisantes, prise en charge psycho, soutien mutuel.

→ buprénorphine "Subutex"

cps à 0,4 ; 2 ; 8 mg. dose énorme par rapport Temgic (0,2mg)

agoniste partiel Rp → effet plus profond. que de dépression respiratoire.

chez le sujet non dépendant : 32mg = 160 cps sans t.

si mélange avec autres psychotropes, risque ↑ dépression respiratoire

effet plus rapide IV que sublinguale, soluble de com → risque inj.

Nouvelle Zélande : abus → mélange de cps avec Naloxone. qui est

peu absorbé en sublinguale. si inj → bloquer effets buprénorphine.

en France : contrôle de centres comme méthadone. pour médecins

de ville : en naloxone pour éviter abusages.

patient : 4 à 8 mg / j. effet plus profond. si >, abus, en donne à d'autres.

→ buprénorphine & acétyl méthadol.

prologue : méthadone à effets prolongés (3j)

éviter que les gens viennent Hs les j.

pb : effets retardés. risque dépression respiratoire

↳ réservé usage hospitalier.

centro mlst ≠ médecine générale (présent pour 28; délivré pour 7)
ou de la 4 mg buprenorphine 3 serrage.

Ed serrage ni avec buprenorphine juste après morphine
ni diluée → "Sublutise" soulage Ed.

ni sublutise puis inj héroïne : peu d'effets héroïne (se fine
moins bien).

3) psychothérapie.

prise en charge sociale → 60% succès.

étude Peshllem : 3 gr argent m dose méthadone.

1^{er} → pas de prise en charge

2^e → 1x/semaine

3^e → mes. → amélioration scores.

↳ obligatoire sinon sanctions. malgré H → rechutes.

produit divers

→ atinol = phénothiazol et amphetamine.

↳ ≠ somnolence mais effet \rightarrow qd St ?

dissoudre et filtrer \rightarrow inj.

effet psycho ST

risque sida, HTA, ta rythme card, agitation, agressivité, stiline
paranoïaque, delir psych forte, tolérance forte, delir phys (signe :
dépersion), HTA puls, confusion mentale 8 j après)

phénothiazol : donne le - delir (le+ = néo phénothiazol), 3 delir psych,
tolérance, phys (convulsions)

risque arrêt = Sol serrage. risque + par convulsion \rightarrow mieux vaut
délirer.

serrage phéno : \rightarrow dose progressive

• BZD à $\frac{1}{2}$ vie longue

- risque pire alcool

• donner antiépileptique (Tégretol) \uparrow et \rightarrow progressif.

serrage amphi : \rightarrow progressive (confusion)

- III AD désipromine "Patofrom" prévention rechute.

→ Surractor. AD psychotonique aminoptine. psychotrope.

à forte dose : amphetamine libre (inhib récepteur DA).

DA impliquée de delir psych. pas d'effets cardiaques

abus ? \Rightarrow voir si perso $>$ 2x/j

toxicomane : voir vieux médecins \rightarrow jusqu'à 100 g/j \rightarrow pb hépatite

au dessus 20 → acmé neurotoxique (accumulation métallique)
toxicomanie première possible (III AD).

cas nbx chez les polytoxicomanes (dy secondaire)

dy et tolérance voisée avec amphétamines.

dy psy très forte, tolérance (100 / j), dy phys ≅ amphétamines.

pas III hormis hétéro.

III préventif reclus (disipromine).

→ mercalm anti M₁: diméthylolinate + caféine

abus si abs alcool. épilépsie.

abus alcool → hallucinations. effets antiACh → surdosage.

pas de preuve passage toxicomanie à une autre

age moyen prise hallucinogène →.

→ androgènes

pb dopage ↑ performances physiq à forte dose.

body building.

M₂. effets: hypogonadisme, agressivité, stérilité, acné
hirsutisme chez ♀, AVC ou infarctus (thrombose art ou vei)

arrêt III → dépression - suicide.

→ rohypnol flunitrazépan BZD 1/2 vie courte.

effet hypno ≅ anxié. chez le toxicomane: dy très forte ≠ orgain.

tolérance + dy phys. risque Ed surage: retard orgain, vin

et épilépsie. si arrêt: remplacé par autre BZD ou alcool. inj

possible. mélanges BZD opiacés.

III = - > progressive (jours mois) voir si sommeil stabilisé

- BZD 1/2 vie longue (Ed surage retardé, moins intense)

- Tizépidol (null ni ATCO épilépsie)

épilépsie surage: 4 à 5 j épis arrêt.

olives

→ pb subst et lecture pharm.

act: baisse consommation, usage minime, nouveau cas HIV/en
↑ Hz MDMA (ecstasy) ↑ utilisation cannabis.

act: 4+ toxicomanes avec taux lorazepam 3 ng/ml
BZO ⊕ à taux très, alcoolémie à 0,3 g/l.

⇒ poly toxicomanie.

↳ baisse consommation de drogues.

lorazepam: marché noir ou substitution mal faite (inj IV)

3 ng ⇒ ce n'est pas un taux élevé

dégradation lorazepam en post mortem? on ne sait pas.

sure, lorazepam n'entraîne pas de pression respiratoire
en crise: peut être.

↳ même contre substitution alors qu'on en n'est pas sûr
cas peu démonstratif.

→ anxiolytiques et hypnotiques

cas du Stilbon zolpidem

• baisse consommation

• risque quoddy chez animal.

↳ R action sur R_{BZO} = ω₁

affinité forte, agoniste complet

forte spécificité à R_{BZO} ?

↳ antagonisme avec flumazénil? oui

action sur R = phencyclidine (PCP)

↳ ph tolérance par effet réductif.

dy psychique. auto-calm produit? ou discriminat? non avec lithium ou avec Kagnovel.

dy physique = Ed serrage. arrêt après III long. mais épilépties rares mais gênantes. antagonisme avec Phenytoin
↳ serrage?

• potentiel qu'on dy chez homme.

↳ pas dit ph serrage.

↳ dy psy: effet plus agréable que BZD. \exists dysphorie, nausée, léthargie (LSD). les nausées empêchent plus.

↳ \exists plus en linéiq: par nbx \rightarrow \exists dy psy.

↳ \exists cas tolérance pharmacodynamique: 5-6/8
par de cas de dy phys.

de cas de plus \rightarrow jeunes schizophrènes qui prennent ticus Stilon et s'empêchent de dormir par avoir hallucinations.

st m NL \rightarrow blocage effets imitants du zolpidem.
en dual \rightarrow hallucinations d'endormissement.

↳ R.P.P.

Imovane: stérot proche des BZD. inconv idem pas d'effets hallucinogènes.

possibilités III serrage avec BZD.

une personne qui vient à qu'on dit "j'arrête les BZD".

pondus: si Eq \leq 30 mg Valium /j, si st plus $>$ 3 mois.

↳ risques Ed serrage.

symptômes: épiléptie, racons musculaires, hyperexcitabilité, anxiété... risque +? possible, par convulsions: mett avec Temesta (la + épiléptogène à l'arrêt). n comm crème \rightarrow hémotome

en arrêt cardiaque (tr. rythme).

les urinaires. possible prescrire, délivrer BZD.

III =

- remplacé par BZD à $\frac{1}{2}$ vie longue car étude montre que avec $\frac{1}{2}$ vie courte : ↑ Ed surcharge (BUSTO) entre un symptôme = insomnie.
 - pharmacologie séquestrée si dose élevée au départ.
 - phénobarbital avec USA. avantage d'être que deux mois en remplacé équival par une autre.
 - NL : pas de day, ce n'est pas une dépendance vraie → risque une épilepsie, car épilepsie de surcharge et → seul cyclophosphamide effets sédatifs.
 - idem lurasem, AD...
 - certains plantes contiennent phénobarbital.
 - méprobamate : pas de day vraie. intox plus grave. 3 day psy, tolérance, day phys, moindre qu'avec BZD
 - chloral de l'hosto. beaucoup + lors intro. Ed signe surcharge.
 - β bloq, catapresson : pas efficaces.
 - seul produit ayant intérêt : Tiagatal pour éviter une épilepsie mais pb leucopénies.
- ⇒ importance prévention

→ III surcharge = l'alcool.

ne pas remplacé par BZD si on peut.

symptômes = DT = delirium tremens : agitations aiguës, onirisme altération j/nuit + hallucination la nuit)

micronisme : des H_2O (poly uric) carence Vit B₁ (polyneurite, micron corps blancs, Ed Korsakoff = tr. mémoire; hippocampe, Ed Garet Verniche : ne tient plus debout) favorisé par quel glucose.

hyperexcitabilité des R avec barbituriques - alcool.
modif R glutamate (hyperactivité) → effets neurotox
(Contra = toxique pour doses relativement faibles).

1 unité alcool peut entraîner épilepsie majeure (2/3)
épilepsie lors éthylisme aigu (1/3)
due aux effets neurotox R glutamate
on peut proposer BZD, carbamazé, alcool IV mais III court.
DT : tolérance vs. Transim 300 mg.

proposer AT R N méthyl D aspartate

- desorméthorphan (amitriptyline) des = hallucinogène.
- desorphan (= méthadone) (anti-épileptique).
- kétamine (Ketalar) ≠ épilepsie au Contra.
- γ hydroxy butyrate de Na.

prévention rechute alcoolique "total" accompagné de benzodiazépine
testé comme antidépresseur, effet prévention alcoolisme.



RONEO V (officine)
PHARMACODEPENDANCE - Dr MALLARET
cours du 16/11/96 14-17h

S. METRAS
A. GUIGNARD

PHARMACODEPENDANCE

CHAP 1 : INTRODUCTION

1. EVOLUTION DE LA LEGISLATION :

Ex : l'héroïne avait un usage thérapeutique au départ, on la pensait moins dangereuse que la morphine, puis on s'est rendu compte qu'elle était plus dangereuse d'où sa classification comme stupéfiant. en 1951 il existait encore des comprimés contre la toux remboursés par la Sécurité sociale !

Ex : la cocaïne était retrouvée dans le vin tonique Mariani (très apprécié par le pape PIEX).
On la retrouve également dans les anesthésiques O.R.L. jusque dans les années 60.

2. DEPENDANCE AUX MEDICAMENTS NON PSYCHOTROPES :

A côté de la dépendance aux médicaments psychotropes il existe une dépendance aux β bloquants et aux dérivés nitrés par exemple pour lesquels on observe une tolérance et une dépendance c'est pour cela qu'il est meilleur de prendre la trinitrine par intermittence.

CHAP 2 : DEPENDANCE AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

1. DEFINITIONS :

1.1. DEPENDANCE PSYCHIQUE = " on est accroc " :

Elle se définit comme la quête compulsive pour rechercher un effet agréable d'une substance ou pour éviter les effets désagréables du sevrage.

Ex : le fumeur cherchant du tabac le dimanche soir.

Ex : les anciens fumeurs ayant envie de reprendre même au bout de 10 ans.

Ex : le fumeur fumant au réveil (plaisir ou manque !).

1.2. TOLERANCE PHARMACODYNAMIQUE = "accoutumance " :

Elle se définit comme une augmentation des doses afin d'obtenir le même effet, ou par une diminution de l'effet pour une même dose.

1.3. DEPENDANCE PHYSIQUE = " manque " :

Elle se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes lorsqu'on arrête un traitement = syndrome de sevrage.

Ex : patient non épileptique prenant des tranquillisants pendant des années qui présente une crise d'épilepsie à l'arrêt du traitement.

Ex : syndrome de sevrage à l'héroïne = diarrhées, sueurs, douleurs abdominales.

Ex : syndrome du fumeur = tremblements, angoisse, prise de poids (4 kgs en moyenne, attention les filles !).

1.4. CONCLUSIONS :

La dépendance psychique est constante alors que la tolérance et la dépendance physique sont variables selon le produit.

2. COMMUNICATION A PROPOS DE LA DEPENDANCE :



2.1. L'INFORMATION :

Il existe différentes sources d'informations sur les molécules et leur potentialité de dépendance. La difficulté réside en la coordination de ces différentes sources. Il faut un travail d'équipe pour le recueil et la diffusion des informations entre les différents acteurs aussi bien à l'officine, qu' à l'hôpital et qu'auprès des toxicomanes. Il existe deux écueils pour faire passer l'information :

- ne pas diaboliser le problème, risque de rendre attractif le produits, problème de transgression de l'interdit. ex : le Haschich est aujourd'hui aussi attractif que l'était autrefois le tabac quand il était l'objet "d'interdictions".

- ne pas être trop laxiste, les propos du personnel de santé sont ressentis comme sérieux, ainsi lorsqu'un médecin ou un pharmacien est pour la vente libre du cannabis on déresponsabilise le grand public qui considérera qu'il n'y a aucun risque.

2.2. COMPORTEMENT DU PERSONNEL DE SANTE :

Il faut traiter la personne dépendante ou toxicomane comme un malade (pas seulement comme un "casse-pieds"). Le médecin devra pratiquer un examen clinique, et ne pas servir uniquement de "distributeur" d'ordonnance pour se débarrasser du toxicomane. Il en est de même pour le pharmacien qui devra également jouer un rôle de soutien moral.

2.3. POLITIQUE DE SANTE PUBLIQUE :

Le problème ne peut être résolu en se focalisant sur un seul produit car on observe des dérives sur d'autres substances.

Ex : en Finlande dans les années 70, les autorités ont décidée de s'attaquer au problème des tranquillisants, ils ont organisés des campagnes contre leur usage. Résultat : on a observé une augmentation de la consommation d'alcool.

Ex : problème de l'héroïne et des opiacées.

2.4. LA PREVENTION :

C'est le plus important et le plus rentable même si en France (contrairement aux pays anglo-saxons) elle et ses acteurs sont mal considérés.



3. MOYENS D'EVALUATION DU POTENTIEL DE DEPENDANCE D'UNE SUBSTANCE :

3.1. DEFINITION :

On évalue de plus en plus le potentiel de dépendance d'une substance avant sa mise sur le marché. On parle de psychoactifs en général et de psychotropes qui de plus en plus sont assimilés aux stupéfiants.

Dépendance = addiction (origine anglaise)

Dans le VIDAL® il existe maintenant une rubrique sur la pharmacodépendance.

Ex : STILNOX® zolpidem

3.2. ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL :

3.2.1. Potentiel de dépendance psychique :

On veut voir ce qui se passe lorsqu'on administre une drogue, on observe pour cela le comportement de l'animal.

α) autoadministration : si l'effet est agréable, l'animal va vouloir en reprendre, pour cela il devra appuyer sur une pédale qui déclenchera une réadministration du produit (voie IV). Les animaux supportent très peu les hallucinogènes (sauf les pigeons !)

La cocaïne est la molécule qui provoque le plus de dépendance. Les hallucinogènes et la nicotine ne marchent pas à tous les coups. Les animaux utilisés sont des rats, des pigeons et des singes.

β) discrimination : on veut savoir si une substance (de référence ou d'entraînement) est différente d'une autre. On injecte de la cocaïne ou du sérum phy à un animal peu nourri, il a le choix entre deux pédales. Lorsqu'on lui injecte de la cocaïne, il doit appuyer 10 fois sur la pédale de gauche pour obtenir de la nourriture. De même lorsqu'on lui injecte du sérum phy, il doit appuyer 10 fois sur la pédale de droite pour obtenir de la nourriture. L'animal doit donc reconnaître l'effet pour obtenir une récompense : c'est le principe de la boîte de SKINNER. Quand les animaux sont habitués, on injecte une deuxième substance. Avec des amphétamines, l'animal choisira la pédale correspondant à la cocaïne. Avec la morphine, il choisira celle correspondant au sérum phy. On peut ainsi rapprocher les molécules entre elles.

Ex : MODIODIAL® modafinil utilise contre la narcolepsie, il y a 20 ans cette molécule serait sortie sans restriction, or avec ce genre d'étude chez le singe et le rat, en augmentant les doses on a mis en évidence une dépendance proche de celle de la cocaïne. Résultat : médicament liste I avec prescription initiale hospitalière pour lutter contre les abus.



3.2.2. Potentiel tolérance :

Pour savoir si l'effet diminue avec le temps.

Ex : MODIODAL® modafinil, le 1er jour le rat reste éveillé tous le temps, au bout de 3-4 jours on observe une augmentation du taux d'endormissement.

3.2.3. Potentiel physique :

On donne régulièrement une substance aux animaux puis :

- on provoque un arrêt brutal- ou on administre un antagoniste (sevrage provoqué)

Ex : morphine puis naloxone

Ex : BZD puis ANEXATE® flumazenil

Ex : STILNOX® zolpidem (non BZD) mais donne un syndrome de sevrage avec l'ANEXATE®

- ou enfin on étudie une possible substitution pour diminuer le syndrome de sevrage.

N.B. : RESPILENE® ancienne formule = zipeprol (nouvelle = pholcodine), on a mis 20 ans à s'apercevoir qu'il avait des effets de type opiacé à forte dose.

3.3. ETUDE CLINIQUE HUMAINE :

3.3.1. étude de potentiel de dépendance psychique :

En France les études chez le volontaire sain sont peu réalisées pour des raisons d'éthique (risque de pharmacodépendance) Une seule a été réalisée sur le MODIODAL® modafinil, en comparaison avec les amphétamines et la caféine. Le MODIODAL® se situe entre les deux.

Le plus souvent ces études sont réalisées aux USA, il y a 20 ans elles étaient réalisées sur des prisonniers en échange d'une réduction de peine, de nos jours elles sont effectuées sur d'anciens toxicomanes payés pour essayer de nouvelles drogues !

Il existe 2 techniques :

- l'autoadministration : à un ancien cocaïnomanne on donne de la cocaïne, puis la substance à tester à doses variables. Enfin on demande au toxicomane s'il préfère continuer la dite substance à la même dose le lendemain ou s'il préfère de l'argent.

Ex : préférence de 5 \$ plutôt qu'une dose => peu de dépendance.

Ex : préférence d'une dose plutôt que 100 \$ => ! forte dépendance.

NB : toutes les substances qui sortent en France sont testées avec cette méthode mais pas chez nous ! (aux USA).

- discrimination : on donne une substance à l'ancien toxico et on lui demande ce que



c'est : une benzo, une amphet, un barbi etc. Les toxicomanes sont parait-il de très bon pharmacologues, meilleurs que nous.

Ex : le STILNOX® zolpidem d'après eux est plus intéressant que les BZD car responsable d'hallucinations mais les dysphories et vomissements en limite son usage.

On peut demander aux toxicos combien vaudrait la molécule dans la rue.

Ex : BUSPAR® buspirone -> max 25 cents (pas plus qu'un placebo), normal car peu de dépendance.

Ex : VALIUM® diazepam -> 2 \$.

Ex : morphiniques -> 20 \$.

3.3.2. étude potentiel tolérance :

On veut voir si un effet diminue avec le temps, ce qui peut être intéressant dans le cas de la conduite automobile si diminution de l'effet sédatif. Par contre attention s'il y a augmentation des doses.

3.3.3. étude potentiel dépendance physique :

Autrefois pratiquées aux USA avec les prisonniers, elles consistent à provoquer un syndrome de sevrage par arrêt brutal ou utilisation d'un antagoniste pour observer les effets. Ces études ont pratiquement disparues pour cause de cruauté morale (tout de même !) On peut également voir les effets indésirables ou comparer les voies d'administration.

Ex : TEMGESIC® à faible dose SUBUTEX® à forte dose = buprenorphine, Chez un volontaire sain non tolérant au produit on administre jusqu'à 32 mg en sublinguale et en une prise (=160 cp de TEMGESIC®) et ceci sans dépression respiratoire car il s'agit d'un agoniste partiel. On peut noter que l'effet est plus rapide et plus important par voie IV ou IM.

4. EVALUATION DES ABUS APRES MISE SUR LE MARCHE :

Il est nécessaire de le savoir rapidement, pour cela on a plusieurs moyens :

4.1. NOTIFICATION SPONTANEE :

Elle concerne surtout le pharmacien, et peut parfois révéler des surprises.

Ex : gamma OH® hydroxybutyrate de sodium, qui est une substance anesthésique ayant une action au niveau des récepteurs au GABA et des récepteurs NMDA responsable de l'effet hallucinogène. Ce produit est normalement utilisé en IV et provoque un effet sédatif, par contre une administration répétée par voie orale induit une très bonne tolérance au niveau de la somnolence mais préserve l'effet hallucinogène. Aux USA il est interdit et n'est fabriqué que de façon clandestine, on a observé plusieurs



mort à la suite d'intoxication.

Ex : DEBRIDAT® trimebutine, il a été rapporté que certaines infirmières s'étaient injectées jusqu'à 30 amp en IV par jour pour obtenir des effets type morphinique (ce produit agit sur les récepteurs opiacés périphériques et ne passe la BHE qu'à de fortes doses).

4.2. REGISTRES D'INTOXICATIONS AIGUES :

Il s'agit d'une surveillance des causes d'intoxications aiguës (tentative de suicide ou "cuite médicamenteuse") ainsi que de la fréquence d'utilisation des différents produits. Ce système est très développé aux USA avec le système DAWN (Drug Abuse Warning Network) qui observe les intoxications aiguës et les décès dus à celles-ci dans des hôpitaux sélectionnés à travers le pays.

Ex : aux USA la 1ère cause d'intoxication et de décès est la cocaïne puis la phencylidine = "poussière d'ange" (très peu présente en France) et l'alcool (moins fréquent qu'en France !).

NB : en France 12 000 morts par ans dus au suicide.

4.3. ORDONNANCE FALSIFIEE :

= ratures, rajouts, modifications, etc.

Ex : SURVECTOR® amineptine, ORTENAL® amphétamine + phenobarbital, ROHYPNOL® flunitrazepam.

4.4. ETUDES EPIDEMIOLOGIQUE = "réseau sentinelle" :

Compose de médecin et de pharmaciens volontaires qui signalent toutes anomalies. Anecdote : Il était une fois, à Grenoble, un méchant monsieur armé d'une hache et qui réclame à son gentil pharmacien du DININTEL® et de l'ORTENAL®. Le courageux (ou l'inconscient) pharmacien refuse, le client part. 8 jours plus tard, le client revient et réclame la même chose mais cette fois en menaçant de s'immoler ! Le pharmacien refuse. Le client commence à s'immoler, le gentil pharmacien arrête le feu grâce à une couverture. Le client sort de la pharmacie et s'immole complètement. Il est admis à HEH pour d'importantes brûlures. Un mois plus tard notre valeureux pharmacien voit revenir devinez qui ? Le méchant patient encore couvert de bandelettes et avec sa hache ! Moralité : la dépendance psychique peut vous mener très loin.

4.5. LA C.P.A.M. :

Cela peut être parfois un bon moyen, car elle est sensée voir les abus au niveau des demandes de remboursement.

Ex : SURVECTOR® des patients prennent jusqu'à 100 cp/jour, ils l'utilisent comme une amphétamine (et prennent une BZD pour dormir le soir). Pour ce faire ils consultent plusieurs médecins à la fois et vont voir différents pharmaciens.



Ex de mensonge utilisé : personne soit disant venant d'une autre région pour un renouvellement de traitement.

Ex : à Marseille les héritiers d'une personne âgée venant de décéder on envoyer toutes les feuilles de maladie restantes, cela correspondait à un montant de 50 000 F de SURVECTOR®.

NB : un homme est mort on s'est aperçu a l'autopsie qu'il avait pris 180 cp d'IMODIUM® loperamide alors qu'il en était un consommateur régulier.

4.6. QUESTIONNAIRE AUPRES DES TOXICOMANES :

En France OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), elle permet de déterminer ce qu'on pris les toxicomanes les 7 derniers jours. elle se réalise aux urgences ou dans les services de soins spécialisés. elle permet dans le temps d'étudier l'évolution et les différentes "modes", notamment apres certaines lois.

Ex : ROHYPNOL® 2 mg supprime on surveille actuellement un possible "basculement" vers le 1 mg.

En Allemagne SAWS (Substance Abuse Warning System), on interroge chaque année 900 personnes sur ce qu'ils ont pris tout au long de leur vie. Un quota d'alcooliques, de polytoxicomane et d'héroïnomane est requis. L'inconvénient de ces questionnaires est qu'il y a rarement de contrôle biologiques.

C'est pour cela que l'on développé des corrélation entre questionnaires et examens biologiques ou examen des cheveux qui retrace la consommation passée.

4.7. O.M.S. :

Devant la difficulté d'obtenir une bibliographie complète sur les dépendances concernant une molécule, l'O.M.S. constitue une alternative intéressante pour obtenir le maximum de données.

5. LES MECANISMES DE " L'ALERTE " :

Le pharmacien peut alerter le centre de pharmacovigilance (31 en France) ou mieux encore un centre d'évaluation sur les pharmacodépendances (souvent couples, 10 centres en France). Les données sont regroupées dans une banque centralisée au niveau de l'Agence du Médicament. Au niveau de celle-ci un comité technique examine les problèmes. Quand ceux-ci sont trop importants la commission des stupéfiants et des psychotropes donne un avis et fait une proposition au Ministre de la Santé. Il s'agit d'une commission consultative.

Ex : la proposition de Suppression du ROHYPNOL® 2 mg a été suivie.

Ex : La proposition de suppression du zipeprol dans le RESPILENE® aussi.

Ex : par contre la proposition d'ordonnance extraite d'un carnet à souche pour le SURVECTOR® n'a pas été suivie ! (avec toute fois interdiction de publicité).

Au niveau international, lorsque 2 pays classent un produit comme stupéfiant, celui-ci est considéré



comme dangereux pour le monde entier.

Ex : lors de la synthèse clandestine de meperidine et pethidine (morphiniques) on a en même temps synthèse de MPTP (propriétés morphiniques faibles). Mais sous l'effet de monoamine oxydases on a transformation en MPP+ très toxique pour le locus niger et entraîne à long terme un syndrome parkinsonien.

Le MPTP est même maintenant utilisé pour provoquer un modèle expérimental de la maladie de Parkinson chez l'animal.

La France et les USA sur la base de cas dans les deux pays ont classé cette molécule comme stupéfiant, désormais elle l'est dans le monde entier. Cependant un problème subsiste; la course poursuite entre classification d'une molécule comme stupé et modification par les trafiquants, car quand une molécule est classée stupéfiant c'est une molécule bien précise.

Ex : dans le cas de l'ecstasy, le MDMA (MéthylèneDioxyMéthAmphetamine) a été classé stupéfiant puis les trafiquants ont rajouté un CH₃ donnant le MBDB non stupéfiant, lui-même a été classé stupé après un délai, enfin par une nouvelle modification on obtient le Nexus non classé comme stupéfiant etc.

CHAP 3 : LES BASES BIOLOGIQUES DE LA DEPENDANCE

1. IMPORTANCE DE LA VOIE DOPAMINERGIQUE :

C'est surtout la dépendance psychique qui a été étudiée. On pense que la dopamine est directement ou indirectement un des neuromédiateurs le plus incriminé. (cocaïne, amphétamines de façon directe, BZD, nicotine de façon indirecte) Deux arguments sont en faveur de cette hypothèse : des études expérimentales chez le rat permettent que celui-ci s'autoadministre la cocaïne. :

-lorsqu'on détruit la voie meso-corticolimbique (voie partant du mésencéphale situé dans le tronc cérébral à côté du locus niger et qui monte jusqu'aux cortex frontal et limbique) qui correspond à la voie de la récompense (= voie DAergique), le rat ne s'administre plus de cocaïne.

- de même les NL type HALDOL® haloperidol, qui ont un effet bloqueur DAergique, entraînent un arrêt de l'autoadministration. Cela explique le peu d'abus avec ces molécules (à part certains psychotiques profonds).



2. ROLE DES RECEPTEURS :

Historiquement on a découvert la substance (= agoniste) avec son effet, puis le récepteur et enfin le ou les ligands endogènes.

Ex : découverte de l'opium et sa dépendance depuis longtemps, découverte des récepteurs aux opiacés dans les années 60 et enfin du ligand endogène récemment découvert.

Ex : par contre le ligand endogène des BZD est moins connu, il existera une substance qui déplace le VALIUM® diazepam dans l'organisme = DBI (Diazepam Binding Inhibitor).

Ex : certaines hormones de type progestérone (fortement sécrétées pendant la grossesse) agiraient sur les récepteurs aux BZD. Ceci expliquerait la somnolence de la femme enceinte en début de grossesse, disparaissant rapidement à cause de la tolérance. Cela peut aussi expliquer le sevrage à l'accouchement par diminution brutale du taux d'hormones d'où un regain d'anxiété après celui-ci.

Ex : dans le cas du cannabis, le THC (TetraHydroCannabinol) possède des récepteurs au niveau du cerveau dans des zones liées à la mémoire et aux réflexes. Cela explique lors d'usage massif (20 joints/jour) les troubles de la mémoire et des réflexes. Il existe également des récepteurs au niveau des testicules (-> troubles sexuels) et de la rate (-> troubles immunologiques). Le ligand endogène est l'amandamide.

3. EVOLUTION DES RECEPTEURS DANS LE TEMPS :

Il s'agit du même mécanisme pour tous les produits donnant lieu à une tolérance (psychoactifs ou non psychoactifs). Les récepteurs ne sont pas stables dans le temps en présence d'un agoniste. Lorsqu'on administre un agoniste, le nombre de récepteur diminue à la surface des cellules et deviennent hyposensible (= down regulation) jusqu'à une internalisation et une dégradation si l'administration est forte et continue. Cela explique la tolérance qui arrive très rapidement, quelques heures.

Ex : perfusion d'HALCION® triazolam, l'effet hypnotique diminue en quelques heures.

Au contraire lorsqu'on administre un agoniste inverse on observe une hypersensibilisation (= up regulation). Ce phénomène apparaît lors d'un sevrage ou lors de l'administration d'un antagoniste.

Ex : un sevrage aux BZD peut être responsable d'une crise d'épilepsie.

Ex : un sevrage morphinique est associé à la co-libération de NA responsable des diarrhées et tremblements.

4. AGONISTE COMPLET - AGONISTE PARTIEL :

L'agoniste partiel se fixe mieux que l'agoniste complet au niveau du récepteur. Quand on administre un agoniste partiel après imprégnation à un agoniste complet, on observe un syndrome de sevrage car



l'agoniste partiel chasse l'agoniste complet mais l'effet est moindre.

Ex : morphine, ou opiacés à haute dose + NUBAIN® ou TEMGESIC® ou SUBUTEX® = syndrome de sevrage.

Ex : par contre si un patient est en manque, l'agoniste partiel le soulage car il n'y a plus imprégnation. L'agoniste partiel possède l'avantage de présenter moins d'effets indésirables.

Ex : on note peu de dépression respiratoire avec la buprenorphine (TEMGESIC® et SUBUTEX®), en effet chez un sujet toxicomane donc tolérant la posologie usuelle est de 20 à 40 mg par jour. Chez un sujet non dépendant un dose unique de 32 mg n'a pas entraîné de dépression respiratoire. Par contre avec la méthadone qui est un agoniste complet, chez un sujet non tolérant non dépendant une dose unique de 75 mg provoque la mort par dépression respiratoire sachant que la posologie usuelle chez un toxicomane se situe entre 60 et 120 mg par jour.

fin du cours du 18/11

NB : Le cours du 25/11/1996 a été annulé

☹ examen le 13 janvier 1996 de 18 à 19 h Amphi Hermann (commun avec les 6èmes années)

RONEO V (officine)
PHARMACODEPENDANCE - Dr MALLARET
cours du 9/12/96 14-18h

S. METRAS
A. GUIGNARD

CHAP 4 : LES PRODUITS DE SUBSTITUTION A L'HEROINE :

1. HISTORIQUE :

Le pavot et l'opium sont connus depuis des milliers d'années, les abus datent du XIX^{ème} siècle. Guerre de l'opium en Chine en 1842 (pour plus de détails cf votre livre d'histoire favori), guerre de Sécession aux USA en 1865 où beaucoup de blessés sont soulagés par l'opium, en 1870 des cas d'abus sont apparus. En 1898, synthèse de l'héroïne = diacétylmorphine. On pensait au départ qu'il s'agissait d'un antalgique sans dépendance (Ex : en 1951 une spécialité à base d'héroïne était toujours inscrite au VIDAL® et remboursée par la secu). Assez rapidement on s'est rendu compte de l'existence de dépendances. A partir des années 60 la toxicomanie s'accroît.

2. PHARMACOLOGIE DE L'HEROINE :

2.1. CINETIQUE :

L'héroïne se dégrade en quelques instants en monoacétylmorphine puis en morphine puis en morphine 6 glucuronique active, on observe une action prolongée. En réalité l'effet recherché = flash (euphorie intense), par voie nasale ou IV, est dû à l'action du mono et de la diacétylmorphine.

NB : les pays d'origine sont essentiellement le Pakistan, la Turquie et la Thaïlande. On peut retrouver l'origine grâce aux différents isotopes qui sont variables suivant la composition de la terre et l'ensoleillement.

2.2. COMPLICATIONS :

Risque de dépression respiratoire lors de l'overdose et risque infectieux (HIV, HBV, HCV.). La dépression respiratoire est due à l'action de l'héroïne sur les centres bulbaire. Lors de l'overdose, on observe une diminution de la fréquence respiratoire jusqu'à son arrêt total tout en conservant un état de conscience, la mort survient 3 min après.

2.3. TRAITEMENT DE L'OVERDOSE:

Ventilation au masque voire intubation, ou injection de l'antagoniste = NARCAN® naloxone. La dose doit être suffisante pour bloquer la dépression respiratoire. L'utilisation d'une dose trop forte peut induire :

- un syndrome de sevrage aiguë,
- un réveil trop rapide et brutal provoquant une fuite du toxicomane avec un risque de dépression respiratoire mortelle ultérieure s'il a utilisé un morphinique d'action plus longue que celle de la naloxone.

2.4. CONDITIONS D'APPARITION DE L'OVERDOSE :

- Héroïne trop pure ou pureté supérieure à celle habituellement consommée,
- Disparition ou diminution de la tolérance après un arrêt plus ou moins long.

2.5. CARACTERISTIQUES DE LA DEPENDANCE :

Il existe une dépendance psychique, une tolérance pharmacodynamique forte et une dépendance physique forte. Le syndrome de sevrage comporte des tremblements, sueurs, mydriase, douleurs abdominales, diarrhées.

3. LE SEVRAGE :

* La cure de sevrage se réalise en clinique ou à l'hôpital, mais on observe environ 100 % de rechutes après la 1ère cure. Selon certains, il faut l'expérience de l'échec pour avoir la volonté d'arrêter totalement. La dépendance psychique est beaucoup plus difficile à combattre que la dépendance physique. Le sevrage est finalement facile à réaliser, le problème réside dans la prévention de la rechute.

* Le traitement du manque nécessite un travail d'équipe important avec un premier contact psychothérapeutique fondant les 1ères bases d'une véritable psychothérapie. A noter les expériences du style Le Patriarche ou le toxicomane est isolé à la campagne et forcé à travailler, éthiquement discutable car souvent la drogue est remplacée par le gourou.

* Traitement symptomatique : myorelaxant, anxiolytique, antidiarrhéiques,... Attention à ne pas transférer une toxicomanie par une autre.

Ex : IMODIUM® loperamide a des effets types opiacés.

Le problème est surtout rencontré avec les tranquillisants qui risquent être abusés par la suite. Pour ce faire on préférera les BZD à 1/2 vie longue par rapport au BZD d'action courte.

* CATAPRESSAN® clonidine : il s'agit d'un α_2 mimétique d'action présynaptique qui n'a pas l'A.M.M. pour le sevrage. Il permet d'éliminer une partie des signes dû à la libération de NA qui sont les signes du sevrage (crampes, diarrhées, sueurs,...) par effet feed back négatif. La posologie peut s'élever jusqu'à 6 cp/j et est bien supportée (hypotension orthostatique chez le sujet sain). Ce

produit présente l'avantage de ne pas être toxicomanogène et soulage beaucoup de patients. Tous les α_2 mimétiques centraux peuvent avoir les mêmes effets.

* Opiacées : on remplace une toxicomanie par une autre, c'est ce que fait le toxico quand il prend de la codéine. Ce n'est pas la meilleure solution, il vaut mieux commencer un traitement de substitution chez une personne sevrée.

* Le sevrage n'est jamais une urgence, il se réalise en 5-6 jours et n'est pas mortel. Il faut orienter le toxicomane qui vient à l'officine vers un centre de soin spécialisé. En effet, "l'urgence" peut être un moyen pour le toxicomane de se procurer des produits. Dans un centre de soins le toxicomane devra prendre un rendez-vous, attendre, se présenter à différentes consultations pour envisager un traitement de substitution : il doit montrer sa volonté de s'en sortir.

4. LA SUBSTITUTION :

= **prévention de la rechute.**

4.1. LA THERAPEUTIQUE :

4.1.1. HISTORIQUE :

Officiellement, la substitution est arrivée très tard en France. Elle existait dès les années 60 aux USA avec la méthadone (analgésique fabriqué par les allemands durant la 2ème guerre mondiale). En France dans les années 70, une expérience pilote a été mise en place dans 2 centres avec 50 lits méthadone. Les médecins de ces centres étaient considérés comme des dealers alors que 100 000 places méthadone étaient disponibles dans le même temps aux USA.

En France, le système était hypocrite car officiellement il n'y avait rien. les toxicomanes achetaient de la codéine (NEOCODION® surtout car le plus dosé) pour planer, diminuer les signes de sevrage ou éviter de rechuter vers l'héroïnomanie. Il n'existait aucune structure pour la prise en charge psychologique, pour lutter contre la dépendance psychique et pour parler des problèmes infectieux. On a observé un changement de politique avec l'arrivée du SIDA (après le scandale du sang contaminé) pour éviter le scandale de toxicomanes pouvant porter plaintes pour non-assistance à personne en danger. Accessoirement les problèmes de délinquance et de mortalité par overdose on joué un rôle. Actuellement on est passé à 30 000 places méthadone et le système français est le plus libéral du monde.

4.1.2. MEDICAMENTS A NE PAS UTILISER :

α) OPIACES DU GROUPE II (OMS) :

* dextropropoxyphène ANTALVIC® : Le DIANTALVIC® est peu demandé car toxique pour le foie à dose élevée à cause du paracétamol. La molécule est proche de la méthadone mais avec un effet moins puissant que la morphine.

⊗ c'est un agoniste complet des récepteurs μ => mort par dépression respiratoire si trop forte dose.

Troubles du rythme cardiaque.

Hypoglycémie par stimulation de l'insulinosecretion (attention chez les vieux en crises rhumatismales chroniques).

☺ Entraîne des phlébites en cas d'injection => pas de risque HIV.

NB : A Grenoble, il y a eu plus de mort par ANTALVIC® que par héroïne suite à des prescriptions en grand nombre. NB: c'est un inhibiteur enzymatique.

* Codéine : Toujours utilise dans la substitution sauvage.

☺ Pas d'injection IV car les effets s'épuisent trop vite, et risque de convulsions à forte dose pour le NEOCODION® camphosulfonate de codéine (lié à la présence de camphre). Dépression respiratoire rare.

⊗ Dépendance psychique et physique forte et longue (sevrage plus difficile que celui de héroïne). Tolérance importante.
Pas de prise en charge psychosociale.

NB : Les effets psychiques sont liés à la codéine et à son métabolisme hépatique la transformant en morphine (10%) = effet retard.

* Codéthyline : éthylmorphine = idem codéine.

β) MELODAL® tramadol : Analgésique ayant le même profil que le dextropropoxyphène. Il va sortir prochainement en France (Il existe en Allemagne et en Autriche).

⊗ Usage IV.

Risque de convulsions a dose élevée.

NB : Abus chez l'infirmière en Allemagne.

χ) PALFIUM® dextromoramide : Action très puissante (donc très recherchée par le toxicomane) mais brève, intérêt limité en médecine (proposé pour le pansement des plaies douloureuses).

- ⊗ Injectable,
tolérance très forte,
produit difficile à manier.

NB : Dans la région parisienne, un médecin et un pharmacien utilisaient autant de PALFIUM® que le reste de la France avec 11 morts à la clef.

NB : Le PALFIUM® a été classé comme bon produit dans une brochure ASUD (Association de soutien aux usagers de drogue) au départ destinée à la prévention du SIDA.

δ) MOSCONTIN®, SKENAN® sulfate de morphine :

- ⊗ Très fort risque de dépression respiratoire.
Risque d'injection IV.
Risque de synthèse d'héroïne.

NB : Très utilisé il y a 1 ou 2 ans, son utilisation se tasse du fait du développement de la METHADONE.

ε) fentanyl : Analgésique majeur servant à l'anesthésie générale. Bientôt disponible en patchs contre la douleur chronique avec risques de récupération des patchs usages.

ϕ) FORTAL® pentazocine : Il s'agit d'un agoniste κ et d'un antagoniste μ donc risque de syndrome de sevrage en mélangeant avec la morphine. Il n'est pas utilisé dans la substitution car il peut être mélangé avec des antihistaminiques pour provoquer des hallucinations.

γ) NUBAIN® nalbuphine: idem FORTAL®, réservé à l'hôpital mais autorisé dans les trousse d'urgence des médecins.

4.1.3. PRODUITS CONSEILLES :

α) méthadone :

* C'est un agoniste complet μ qui peut entraîner une dépression respiratoire. En 1973 à New-York, il existait un trafic qui provoqua plus d'overdoses que l'héroïne. La dose moyenne est de 60 à 120 mg/j (cette dose peut entraîner une overdose chez une personne non tolérante aux opiacés).

☺ Faible risque d'injection car les effets sont proches de ceux par voie orale, de plus la forme sirop peu adaptée à l'injection.

⊗ Dépression respiratoire.

Sueurs.

Troubles sexuels.

Problèmes de dépression au bout de 3-4 mois par desoeuvrement car la recherche de drogue leur prenait beaucoup de temps, 20-30% deviennent alcooliques.

* Le traitement est distribué dans un centre de substitution ouvert tous les jours sauf le week-end. Un médecin détermine si le patient rentre dans les critères du traitement (sevrage contrôlé par la recherche de toxiques, motivation,...). On observe une augmentation progressive des posologies jusqu'à 60-80 mg en moyenne en prise quotidienne avec des contrôles urinaires réguliers. On donne une dose plus forte le week-end. Aux USA, le système est plus strict : il faut venir tous les jours même le week-end, les contrôles sont plus importants et plus surveillés (prélèvement d'urine devant témoin), l'éviction du protocole a lieu dès le 1er contrôle ⊕ (avertissement en France).

* Si tout se passe bien au bout de 6 mois, il y a une prise en charge par le médecin de ville quand les centres sont éloignés, avec délivrance de la méthadone par le pharmacien avec un carnet à souche. L'idéal serait que le pharmacien distribue quotidiennement la dose au patient, au maximum un traitement de 7 jours pour éviter les risques de trafic, les tentations de prendre toutes les doses. Cette prise en charge demande beaucoup de travail au pharmacien d'un point de vue administratif et rapporte peu financièrement, une majorité de pharmaciens doivent donc faire cet effort pour éviter une ghettoisation.

* Il faut savoir que ce traitement peut durer à vie. Il existe des essais de diminution progressive des doses mais il y a 60% de rechutes vers héroïne au bout d'un an. Les facteurs de pronostic favorable sont une diminution lente des doses, une prise en charge psychologique et sociale, un arrêt en couple.

β) SUBUTEX® buprenorphine :

*cp à 0.4, 2 et 8mg (TEMGESIC® dose a 0.2 mg).

* C'est un antagoniste κ.

* C'est un agoniste partiel μ : euphorie moins forte, très peu de dépression respiratoire. En fait, le plateau est très vite atteint : une augmentation importante de la dose n'entraînera qu'une faible augmentation de l'effet permettant une plus grande sécurité d'emploi. L'administration de 30 mg de buprenorphine (=160cp de TEMGESIC®) chez un sujet non dépendant n'entraînera pratiquement pas de dépression respiratoire. Ce risque d'overdose est potentialisé par la prise concomitante d'alcool ou de BZD.

* Il existe quelques abus car l'effet est plus rapide par voie IV que par voie sublinguale (la forme 2 mg est plus soluble que la 8 mg alors attention si on vous demande de fortes doses exclusivement en cp 2 mg).

* En Nouvelle-Zélande, la buprenorphine a été associée à la naloxone. Par voie sublinguale, la naloxone n'agit pas, donc l'effet est normal. Par contre, par voie IV, la naloxone bloque les effets de la buprenorphine pour éviter les abus.

* Aux USA, la buprenorphine seule sera distribuée dans les centres méthadone, l'association buprenorphine + naloxone se trouvera en ville.
NB : la pentazocine est également associée à la naloxone dans ce pays.

* La dose moyenne est de 4-8 mg/j (jusqu'à 16 mg/j). Un syndrome de sevrage retardé de 96 heures apparaît pour des doses supérieures à 4 mg. Elle est prescrite par le médecin généraliste donc le suivi psychologique est moins important que pour la méthadone.

* Rappel : Morphine + SUBUTEX® = Syndrome de sevrage.
Morphine + SUBUTEX® à distance = Diminution du syndrome de sevrage de la morphine.

Héroïne + SUBUTEX® = Diminution des effets de l'héroïne.

χ)Levo-alpha-acetyl-methadol = LAAM :

C'est une pro-drogue de la méthadone avec une action de 3 jours. Elle permet un meilleur confort de vie car les gens ne sont plus obligés de se rendre dans les centres tous les jours. Par contre, l'instauration du traitement est difficile car son effet est retardé, c'est pour cela qu'elle est réservée à l'hôpital.

4.2. LE SUIVI PSYCHOSOCIAL :

Il permet de diminuer le taux de rechutes au bout d'un an. Une seule étude (réalisée aux USA par Mac Lellan) prouve l'intérêt d'une psychothérapie. On a pris 3 groupes d'étude :

* Groupe 1 : pas de suivi psychosocial.

* Groupe 2 : Prise en charge hebdomadaire.

* Groupe 3 : Prise en charge maximale avec assistante sociale, recherche d'un travail,...

* Résultats exprimés en taux de rechute au bout d'un an : Groupe 1 = 60%, Groupe 3 = 40%.

Ce suivi est obligatoire sinon des sanctions sont appliquées jusqu'à une éviction complète du protocole.

CHAP 5 : LA PHARMACODEPENDANCE EN PRATIQUE - ETUDE DE CAS

1. ORTENAL® =phenobarbital + amphétamines :

IND = Epilepsie, les amphétamines agissent contre les EI du phénobarbital.
EI = Tolérance aux amphétamines.

* Les toxicomanes vont rechercher les effets des amphétamines qui sont des psychostimulants (voie orale, injection ou récupération des amphétamines par filtration). Leurs EI sont HTA, AVC, troubles du rythme cardiaque, schizophrénie, délire paranoïaque, confusion mentale. La dépendance psychique et tolérance sont très fortes, la dépendance physique est faible(mais il existe un syndrome de sevrage = dépression et hypersomnie).

* Le phénobarbital présente une dépendance psy et une tolérance fortes, le syndrome de sevrage provoquera une éventuelle crise d'épilepsie (même chez le sujet non épileptique) et des convulsions.

* En face d'une prescription, il serait bon de téléphoner au médecin pour envisager un changement de traitement. Néanmoins, si le client est toxicomane, il faudra délivrer le médicament pour éviter le risque de syndrome de sevrage. Le sevrage se fera par diminution progressive des doses aussi bien pour le phénobarbital que pour les amphétamines. Il est prescrit du TEGRETOL® carbamazépine qui est un autre antiépileptique, un faible risque d'apparition d'une crise d'épilepsie persiste. On peut également prescrire un antidépresseur type PERTOFAN® desipramine pour lutter contre les risques de rechute, son efficacité est d'environ 30%.

2. SURVECTOR® = Amineptine :

* C'est un antidépresseur psychotonique qui inhibe la recapture de dopamine comme les amphétamines, c'est la voie de la dépendance. Celle-ci apparaît des 2-3cp/j. Certains toxicomanes en consomment jusqu'à 100/j ce qui provoque des hépatites à cause d'un métabolite toxique, on observe une telle consommation chez des polytoxicomanes, il s'agit d'une dépendance secondaire. Au-dessus de 20 cp/j, il y a apparition d'une acné macrokystique due à l'accumulation du métabolite toxique dans la peau. La dépendance psychique est telle que les toxicomanes préfèrent percer leurs macrokystes peu esthétiques plutôt que d'arrêter la prise de SURVECTOR®.

*Les abus sont parfois remarqués par la sécurité sociale par l'accumulation de feuilles de remboursement provenant de différents médecins et pharmaciens.

* Il existe une dépendance primaire que l'on observe surtout chez les femmes de 40-50 ans dépressives prenant 1-2 cp/j et qui insistent pour continuer leur traitement au bout de quelques mois même quand leur état s'est amélioré.

* Il existe une dépendance avec les amphétamines anorexigènes (type DININTEL®).

* La dépendance psy est très forte proche de celle des amphétamines, la tolérance est forte, la dépendance physique est faible (dépression et confusion mentale possibles à arrêt).

* Le sevrage est réalisé en diminuant les doses progressivement mais les rechutes sont très fréquentes (prévention grâce au PERTOFAN®).

* NB : La publicité du SURVECTOR® est interdite et son retrait est envisagé si les abus persistent.

3. MERCALM® = dimenhydrinate + caféine :

Il s'agit d'un antihistaminique utilisé contre le mal des transports. Il provoque des hallucinations (spaghettis qui dansent) lorsqu'il est pris avec de l'alcool. Ce sont souvent des ados d'une quinzaine d'années qui le demandent car ils veulent s'amuser, le risque est l'induction d'une toxicomanie. Les signes de surdosage sont les signes d'une intoxication atropinique = mydriase, tachycardie, délire prolongé.

4. ANDROGENES :

Ils sont détournés dans un but de dopage (à très forte dose) ou de body building. Les EI sont hypogonadisme, agressivité et paranoïa dans 20-30% des cas, acné, hirsutisme, AVC et IDM, dépression suicide à l'arrêt du traitement. En fait, les androgènes augmentent la force et le volume musculaire mais augmentent aussi la motivation, l'agressivité pour l'entraînement. La dépendance est essentiellement psychique, une petite tolérance et dépendance physique existent également.

5. ROHYPNOL® = flunitrazepam :

C'est une BZD à 1/2 courte utilisée comme hypnotique et anxiolytique. Les dépendances psychique et physique sont très fortes, la tolérance est forte. Le syndrome de sevrage se manifeste par un rebond d'anxiété, des insomnies, une éventuelle crise d'épilepsie (même chez le sujet non épileptique), des amnésies antérogrades. Des toxicomanes le mélangent avec la buprenorphine. Il y a un risque de passage à l'alcool à l'arrêt du traitement. Le sevrage se réalise par une diminution progressive, un passage à une BZD à 1/2 vie longue avec une diminution progressive sur plusieurs mois (attention à un syndrome de sevrage retardé, moins intense que celui provoqué par le ROHYPNOL®), remplacement par un autre antiépileptique (TEGRETOL®).

fin du cours du 9/12/96

NB : le cours du 2/12/96 a été annulé : mais oui encore une fois !
Il reste 2 cours : le 16/12/96 de 14 à 19h et le 6/01/97 de 14 à 19h !



RONEO V (officine)
PHARMACODEPENDANCE - Dr MALLARET
cours du 16/12/96 14-16h30

S. METRAS
A. GUIGNARD

CHAP 6 : PHARMACODEPENDANCE ET COMMUNICATION GRAND PUBLIC

Il est paru aujourd'hui des articles dans la presse à propos des produits de substitution. On observe actuellement une diminution de la consommation d'héroïne, de l'usage des seringues et du nombre de nouveaux cas HIV \oplus et HBV \oplus par an. Par contre, il y a une augmentation de la fréquence d'utilisation du MDMA = Ecstasy et du cannabis. On constate donc que la politique de substitution est efficace mais attention à l'augmentation d'usagers d'autres drogues.

Il va bientôt sortir dans la presse des articles au sujet de 4 morts (à Strasbourg et Clermont-Ferrand) qui présentaient un taux sanguin de buprenorphine de 9 ng/ml qui correspond à un taux normal à dose thérapeutique, un taux de BZD correspondant également à des doses thérapeutiques, et une alcoolémie de 0.9 g/l.

Pour le pharmacologue, le taux normal de buprenorphine pose un problème : Ce taux correspond-il à la réalité ou y-a-t-il eu une dégradation post-mortem ? Dans les deux cas, l'utilisation de buprenorphine seule peut difficilement expliquer ces morts. Par contre, l'association buprenorphine + BZD + alcool pourrait les expliquer bien que peu d'études ont été réalisées au sujet de la potentialisation des effets. Le pharmacologue n'aura donc aucune certitude et ne pourra pas affirmer quelle molécule ou quelle association de molécules est à la cause de la mort.

Dans la presse, les journalistes affirmeront que la buprenorphine est responsable.

Il faut donc avoir un certain recul en lisant les journaux.



CHAP 7 : ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES

1. EVALUATION DE LA DEPENDANCE INDUITE PAR UNE NOUVELLE MOLECULE :

Nous allons nous intéresser aux questions qu'il faut se poser face à une nouvelle molécule pour connaître ses risques de pharmacodépendance. Nous prendrons comme exemple le STILNOX® zolpidem.

1.1. AU NIVEAU DES RECEPTEURS :

- est-ce qu'il agit sur le même récepteur que celui des BZD ? Oui, plus précisément sur le sous-type BZ1 (ω 1).

- Quelle est son affinité ? Forte.

- Est-il toujours spécifique à forte dose ? Peu de réponses car peu d'études.

- Est-ce que l'ANEXATE® flumazenil est un antagoniste ? Oui donc il s'agit d'une molécule proche des BZD.

- Est-ce qu'il agit sur d'autres récepteurs ? Peu d'études complètes. On pourrait par exemple s'intéresser à son action sur les récepteurs à la phencyclidine qui était utilisée comme anesthésique de courte durée initialement, mais qui possède quelques EI, cette molécule est très abusée aux USA sous le nom de poudre d'ange.

- S'agit-il d'un agoniste partiel ou complet ? Complet. On essaiera donc à l'avenir de trouver des agonistes partiels pour éviter les risques de surdosage et des molécules sélectives d'une fonction : effet hypnotique sans effet amnésiant par exemple.

1.2. EXPERIMENTATION ANIMALE :

1.2.1. Recherche de la dépendance psychique :

- l'animal s'autoadministre-t-il le produit ? Oui.

- Est-ce qu'il y a généralisation = est-ce que l'animal prendra aussi bien le STILNOX® qu'une autre BZD ? Non avec le LIBRIUM® chlordiazepoxide, mais les animaux étaient tellement



endormis par le LIBRIUM® qu'ils n'avaient pas la possibilité d'appuyer sur la pédale s'ils le voulaient. Oui avec HYPNOVEL® midazolam.

1.2.2. Recherche de la tolérance :

Elle existe pour l'effet sédatif, on doit augmenter les doses pour avoir le même effet.

1.2.3. Recherche de la dépendance physique :

Le traitement doit être suffisamment long et à des doses suffisantes (ceci pour les 2 molécules comparées) pour en tirer des conclusions. Avec STILNOX®, les syndromes de sevrage sont rares mais il subsiste toujours un faible risque de crise d'épilepsie.

Est-ce que la prise de flumazenil (antagoniste) entraîne un syndrome de sevrage ? Oui.

1.3. ETUDES CHEZ L'HOMME :

1.3.1. Dépendance psychologique :

Les toxicomanes trouvent son effet plus agréable que celui des BZD mais il existe des dysphories à doses plus fortes = nausées, sensations bizarres qui empêchent les abus.

1.3.2. Dépendance physique :

Faible, on n'observe pas de syndrome de sevrage important.

1.4. ABUS :

Ils sont pour l'instant rare chez l'homme car la dépendance psychique est inférieure à celle des BZD et qu'on observe très peu de dépendance physique (bien qu'elle existe chez l'animal, il ne faut pas oublier non plus qu'il a fallu attendre 10-15 ans pour trouver celle des BZD). Les abus observés actuellement concernent de jeunes schizophrènes sous traitement NL qui se regroupent, prennent du STILNOX® et de l'alcool parfois et s'empêchent de dormir pour profiter des hallucinations. En effet, le zolpidem entraîne des hallucinations d'endormissement beaucoup plus que les BZD, c'est pour cela qu'il faut conseiller au patient de le prendre juste avant de s'endormir (attention chez la personne âgée souvent confuse à l'origine). Ces hallucinations seraient dues à son action sur les récepteurs à la phencyclidine. Ces jeunes psychotiques pourraient prendre des doses plus importantes sans subir les EI = nausées à cause de leur traitement NL qui bloquerait l'effet émétisant du zolpidem.

NB : IMOVANE® zopiclone est assez proche. Il présente plus de dépendance psychique et physique comme les BZD et n'est pas hallucinogène.

2. VISIONNAGE D'UN FILM :

"Dépendance à posologie normale."



3. LE SEVRAGE AUX BZD :

On considère qu'il y a un risque de dépendance avec syndrome de sevrage pour des posologies de 30 mg équivalent VALIUM® sur une durée supérieure à 3 mois.

Attention, il y a un risque de mort par sevrage aux BZD (contrairement au sevrage de l'héroïne), notamment chez la personne âgée arrêtant du TEMESTA® (BZD la + épiléptogène et induisant le + de dépendance) : il y a un risque de mort subite dont la fréquence augmente au cours des crises d'épilepsie.

Il existe diverses possibilités :

- On peut proposer une BZD de 1/2 vie longue = VALIUM® ou TRANXENE® car les syndromes de sevrage sont + fréquents, + intenses et + rapides à intervenir avec des BZD à 1/2 vie courte.

- On peut diminuer les posologies progressivement : rapidement au début quand les doses sont très fortes puis lentement à partir des doses thérapeutiques. Il n'y a pas de protocole précis, la diminution sera réalisée en fonction des doses initiales et de la durée d'utilisation.

- On peut donner du CATAPRESSAN® clonidine ou un β bloquant mais les résultats sont peu convaincants.

- Le TEGRETOL® carbamazépine est le seul qui évite les crises d'épilepsie mais il peut induire une leucopénie, il sera proposé uniquement pour les personnes à risque.

Par contre certaines molécules sont à éviter :

- Le phénobarbital est souvent utilisé aux USA car peu abusé par les toxicos mais il induit une forte dépendance avec un syndrome de sevrage (crise épileptique).

- En France, dans certains hôpitaux, le choral est prescrit mais un surdosage provoque des complications neurologiques ou cardiaques avec un risque de décès.

- On pourrait utiliser les carbamates qui présentent une dépendance psy et physique et une tolérance moindres par rapport aux BZD (bien que les études soient + anciennes donc à réactualiser) mais les intoxications sont + fréquentes et + graves que pour les BZD. Dans les trois cas, il ne faut pas remplacer une toxicomanie par une autre, surtout quand il s'agit de produits + anciens et + toxiques.

- On pourrait utiliser les NL pour leur effet sédatif et leur absence de dépendance psychique et physique. Cependant, il n'existe pas de dépendance croisée, le syndrome de sevrage intervient d'autant plus que les NL abaissent le seuil épiléptogène.

- On n'utilisera pas les antidépresseurs et le BUSPAR® buspirone (anxiolytique) pour les mêmes raisons.



CHAP 8 : 4. SEVRAGE A L'ALCOOL ETHYLIQUE :

Le syndrome de sevrage correspond au DELIRIUM TREMENS caractérisé par :

- agitation, tremblements,
- confusion, onirisme,
- alternance veille-sommeil anormale,
- hallucinations avec animaux terrorisants (rats, insectes, serpents).

Son mécanisme d'action est :

- déshydratation,
- carence en vitamine B1 responsable de polynévrites (Béri-Béri), de nécrose du corps calleux entraînant une apraxie de la main, du syndrome de Korsakoff = le patient ne peut plus apprendre et retenir, du syndrome de Gayet-Wernicke = le patient ne tient plus debout. On peut voir apparaître des épisodes aigus en cas de perfusion glucosée sans complément en vit B1 car cette dernière est un cofacteur du glucose dans le cycle de Krebs.
- hypersensibilité des récepteurs aux barbituriques et à l'alcool au niveau du complexe GABA,
- modification des récepteurs au glutamate (AA excitateur) avec mise en jeu de phénomènes toxiques, provoquant des crises d'épilepsie. Il faut savoir que les crises d'épilepsies lors de la cuite apparaissent pour 1/3 pendant la prise d'alcool donc l'augmentation de l'alcoolémie à cause de la neurotoxicité mise en jeu par le glutamate et pour 2/3 pendant la baisse de alcoolémie par d'autres mécanismes. On observe souvent 2 crises à 15 min d'intervalle.

Le traitement consiste en :

- une réhydratation,
 - un apport vitaminique,
 - l'utilisation de BZD ou de carbamates pendant quelques jours à doses très fortes = 300 mg/j de TRANXENE® par rapport à la dépendance croisée,
 - l'utilisation d'antagoniste aux récepteurs NMDA (N-Methyl-D- Aspartate). Ces récepteurs sont des sous-type des récepteurs au glutamate et vont donc traiter les problèmes du a ce dernier. Il s'agit du dextrometorphane = antitussif à faible dose et anticonvulsivant à forte dose, et de son métabolite le dextrophan non commercialisé en France. On utilisait également la kétamine (anesthésique) pour guérir l'épilepsie provoquée par le CANTOR® minaprine qui était un antidépresseur retiré du marché. Le GAMMA-OH® (anesthésique) est parfois utilisé mais le sevrage alcoolique n'est pas une indication validée actuellement.
 - la prescription d'AOTAL® acamprosate de taurine est réalisée dans le cadre de la prévention de la rechute alcoolique, les résultats ne sont pas fabuleux.
- NB : Il ne faut pas remplacer les BZD par l'alcool et inversement.