



## Centre régional de PHARMACOVIGILANCE de Limoges

### **L'addiction aux médicaments**

*Juillet 2012*

CRPV de Limoges

Docteur Y. NOUAILLE (Médecin, praticien hospitalier), C. PAGEOT et C. JURADO (Internes en Pharmacie),  
A. COUBRET-DUMAS (Pharmacien, praticien attaché), J.-M. GAULIER (Pharmacien, praticien hospitalier),  
G. LACHÂTRE (Pharmacien, professeur des universités-praticien hospitalier)

On a sans doute tendance à faire d' « addiction » la version moderne de « toxicomanie ». En réalité, bien que leurs définitions soient proches, ces deux mots ne sont pas synonymes. « Addiction » veut élargir et édulcorer la signification du second, plus ancien et devenu classique mais en quelque sorte considéré comme péjoratif. Cela n'a en fait rien d'original à notre époque où il en va ainsi pour bien d'autres mots...

C'est la dépendance qui caractérise le mieux la toxicomanie. La dépendance, ou assuétude, donne lieu à la survenue d'un syndrome de sevrage sous l'effet de l'arrêt de la consommation, témoin de la perte de cette fraction de liberté individuelle qu'est la liberté de s'abstenir d'utiliser. Immanquablement, ce mot évoque drogues et marginalité. De fait, toute forme de toxicomanie est définie par le ou les produits employés. On parle d'éthylisme, de tabagisme, de toxicomanie à telle ou telle substance illicite (cannabis, cocaïne...) ou non (médicaments morphiniques par exemple).

L'addiction est faite d'un trouble du comportement. Elle évoque l'avidité, c'est-à-dire l'impossibilité pour la victime de maîtriser certaines de ses réactions en un domaine bien particulier ; elle sous-entend également le maintien de cette conduite spécifique irrationnelle contre vents et marées, c'est-à-dire en dépit du fait que l'intéressé sait fort bien que ce comportement est globalement néfaste pour lui : peuvent en souffrir son psychisme, son physique ainsi que sa composante relationnelle, qu'elle concerne le niveau familial ou sociétal. C'est pourtant pour fuir un mal-être et rechercher du plaisir que ce comportement dévié est instauré.

Les toxicomanies font partie des addictions. Mais ces dernières comportent aussi les usages abusifs ou nocifs, dans lesquels la consommation répétée de l'élément en cause, même si elle n'engendre pas de dépendance, est inévitablement source des dommages ci-dessus évoqués. Ainsi, à l'inverse de la toxicomanie, ce n'est pas l'objet de l'addiction qui la caractérise mais l'utilisation qui en est faite au travers d'une conduite anormale car perturbée et nuisible.

Il existe de ce fait des addictions non chimiques et d'autres qui sont liées à l'emploi de substances. Parmi ces dernières figurent les médicaments.

### **Quels sont les médicaments connus pour être associés à des conduites addictives, ceux que l'on dit de ce fait toxicomanogènes ?**

S'il s'agit parfois de polytoxicomanies dans lesquelles un ou plusieurs médicaments peuvent être associés à des drogues et/ou, volontiers, à de l'alcool, les conduites addictives médicamenteuses sont souvent licites, consistant en une surconsommation volontaire, tandis que d'autres représentent une dérive de prescriptions qui amène à une insidieuse escalade thérapeutique.

Il faut savoir qu'en France existe un réseau de 11 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Cette organisation est unique en Europe. Mis en place en 1990, ce réseau

est très comparable à celui des 31 Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPv), avec lesquels il est d'ailleurs, en toute logique, amené à collaborer occasionnellement. Ce système réalise régulièrement des enquêtes visant à analyser le phénomène sous divers angles de manière à mieux le comprendre et à suivre son évolution. Il serait très souhaitable que, comme pour ce qui concerne la pharmacovigilance, les professionnels de santé, médecins et pharmaciens d'officine en particulier, ne négligent pas leur participation à l'œuvre ainsi entreprise. Il y va de l'intérêt général.

Ce sont donc en particulier les CEIP qui nous apprennent quels sont les principaux médicaments addictogènes. Les psychotropes arrivent évidemment en tête. Les anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques que sont les benzodiazépines sont parmi eux les plus couramment en cause. Viennent ensuite les antidépresseurs mais surtout les anciens, avec en particulier la tianeptine (STABLON®), ce qui n'a rien pour étonner compte tenu de son lien de parenté avec feu l'amineptine (SURVECTOR®), ancien produit bien connu pour ses propriétés DOPaminomimétiques. C'est également en toute logique que les antalgiques... et antitussifs opioïdes font aussi partie de ce premier lot : il s'agit de la morphine, bien sûr, ainsi que de la codéine (puisque, après son administration, celle-ci se transforme par métabolisation pour 10% environ en... morphine), du tramadol, du dextrométorphan. Autant citer là un autre antalgique d'action centrale bien que non opioïde : le néfopam (ACUPAN®).

Il est plus surprenant de trouver ensuite, mais sans doute assez loin derrière, des médicaments d'action locale :

- vasoconstricteurs nasaux ou oculaires
- bronchodilatateurs
- corticoïdes.

L'être humain sait décidément faire feu de tout bois...

Citons encore, utilisés dans des contextes particuliers : les diurétiques, les laxatifs ou leur contraire : le loperamide (IMODIUM®). Peut-être faut-il rappeler au sujet de ce dernier qu'il possède un lien de parenté étroit avec les opioïdes qui lui permet d'exercer une action pharmacologique de type agoniste sur les récepteurs opioïdes intestinaux. Ainsi s'explique le ralentissement du transit intestinal qui représente l'effet thérapeutique recherché. Cette nature chimique explique aussi le détournement d'usage qui est fait de ce produit.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle [ARTANE®]) comme les agonistes DOPaminergiques (bromocriptine [PARLODEL®], ropinirole [REQUIP®], pergolide [CELANCE®, CIFROL®...]) trouvent eux aussi leur place dans cette liste. Mais les antiparkinsoniens agonistes DOPaminergiques ont une redoutable originalité qu'il importe de souligner : ils sont susceptibles d'induire des addictions comportementales s'exprimant sous la forme de troubles compulsifs, notamment dans le domaine de la sexualité. Ils sont parfois estimés intolérables au point d'entraîner des difficultés de couple qui peuvent être suffisamment importantes pour se montrer irréversibles.

On trouve également :

- les psychostimulants sympathomimétiques non amphétaminiques (nooanaleptiques) : méthylphénidate (RITALINE®), modafinil (MODIODAL®), adrafinil (OLMIFON®), éphédrine...
- divers autres excitants très classiques : caféine, nicotine !
- les antimigraineux
- de nombreux médicaments en vente libre tels que l'ibuprofène (ADVIL®).

Le paracétamol figure dans les résultats de certaines enquêtes. Cela n'est pas surprenant. Cette molécule tend en effet à perdre son classique statut d'antalgique périphérique pour gagner celui de produit d'action centrale. En outre, l'élément actif ne serait pas la molécule de paracétamol elle-même. Deux des métabolites de ce pro médicament agiraient, entre autres, sur les récepteurs cannabinoïdes. Ceci pourrait alors expliquer cela !

En réalité, quasiment n'importe quel médicament entre dans le cadre d'une addiction. Puisque, à l'inverse de la toxicomanie, ce n'est plus le seul produit qui caractérise celle-ci, il faut aussi prendre en compte l'influence :

- du terrain, avec sa génétique, sa psychologie plus ou moins troublée, ses particularités biologiques, notamment au niveau cérébral. Là le fonctionnement de la voie DOPAMINERGIQUE mésolimbique peut être le siège d'altérations qui conduisent certains esprits réducteurs à évoquer une « maladie du cerveau » alors que personne ne sait si ces anomalies fonctionnelles sont cause ou conséquence. Pour eux, l'addiction se résumerait à une affection neurologique comme une autre... En fait, il paraît plus judicieux et raisonnable de prendre en compte ici tout ce qui est susceptible de constituer pour la personne des facteurs de vulnérabilité ou ses zones d'ombre...
- de facteurs externes d'ordre familial, relationnel et donc social, moral...

Le problème est en fin de compte plurifactoriel et par conséquent complexe même s'il n'est pas politiquement correct de l'admettre, quitte à entretenir une certaine stigmatisation mal considérée à l'époque où une vaste campagne d'aseptisation sociale est entreprise.

On comprend donc mieux qu'à la limite n'importe quel médicament (même si certains comme on l'a rappelé manifestent un pouvoir addictogène plus marqué que d'autres) puisse faire l'affaire en matière d'addiction, pour peu que la personne et son environnement soient prédisposés. C'est dire du coup qu'un même médicament n'engendrera pas chez tout le monde une addiction : seules certaines personnes en seront victimes.

Il existe un cas particulier : celui des anesthésistes ! Ces professionnels de santé se révèlent particulièrement exposés aux risques d'addiction médicamenteuse... mais aussi de suicide réussi... Il existe à ce sujet une difficulté diagnostique due à ce que le comportement révélateur est souvent fruste. Les principaux médicaments en cause sont bien sûr ceux que tout anesthésiste manipule à longueur de temps :

- morphine
- propofol (DIPRIVAN®)
- kétamine
- dérivés du fentanyl
- midazolam (HYPNOVEL®, VERSED®)
- ... protoxyde d'azote
- etc

## **CONCLUSION**

Les benzodiazépines figurent parmi les médicaments connus pour être les plus addictogènes. Les benzodiazépines sont en effet si largement utilisées depuis si longtemps (une cinquantaine d'années) qu'avec leur réputation d'innocuité (elles bénéficient, à l'inverse de leurs prédécesseurs, les redoutables barbituriques, d'une large marge thérapeutique qui représente comme toujours une tout aussi large zone de sécurité) elles ont rapidement fini par devenir une banale solution thérapeutique de facilité. D'autant plus que la demande des patients est à ce sujet souvent pressante. En fait, si leurs effets thérapeutiques sont indéniablement intéressants, la plupart de leurs effets secondaires bien connus et assez banals, leur toxicité réduite et si leur absence de dangerosité à l'égard de la grossesse est maintenant bien établie, on ne se méfie sûrement pas assez de leur potentiel addictogène. Un réel problème individuel et en matière de santé publique est à ce sujet largement rapporté. Il devrait davantage retenir l'attention des médecins, d'autant plus qu'il suscite déjà la virulence haineuse de certains consommateurs probablement regroupés en associations...

On ne doit toutefois pas perdre de vue que le médicament ne fait pas tout. Pour que soit générée une addiction, encore faut-il que l'organisme receveur et son environnement disposent de facteurs prédisposants. Bien des natures heureuses en sont épargnées. Il importe donc que le médecin, dans une démarche de prévention qui enlèvera toute automaticité à sa prescription (mais alourdira du coup sa tâche tout en la rendant plus digne de sa profession), tente de les débusquer. Voilà qui est assurément plus facile à dire qu'à faire...

*Un résumé de cet article est publié dans le Bulletin d'information du Centre régional de pharmacovigilance de Limoges, 2012, n° 81, p. 2-3*