



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/PH/N/2006/181

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ -- NANCY 1 *Jouffé*

2006

FACULTE DE PHARMACIE



SURCONSOMMATION DE TIANEPTINE

A propos de 16 cas recensés par le Service Médical de la région du Nord-Est

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 mai 2006

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Anne-Isabelle BIEDERMANN

née le 30 avril 1980

DB 32710

Membres du jury

| | | |
|-------------|---------------------|-----------------------|
| Président : | M. Gérald CATAU | Maître de Conférences |
| Juges : | Mme Claude CHERRIER | Médecin |
| | Mme Valérie GIBAJA | Pharmacien |
| | M. Henri LAMBERT | Professeur |

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 071979 7

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE



SURCONSOMMATION DE TIANEPTINE

A propos de 16 cas recensés par le Service Médical de la région du Nord-Est

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 mai 2006

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Anne-Isabelle BIEDERMANN
née le 30 avril 1980

SB 3276

Membres du jury

| | | |
|-------------|---------------------|-----------------------|
| Président : | M. Gérald CATAU | Maître de Conférences |
| Juges : | Mme Claude CHERRIER | Médecin |
| | Mme Valérie GIBAJA | Pharmacien |
| | M. Henri LAMBERT | Professeur |

Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mlle IMBS Marie-Andrée

M. MONAL Jean-Louis

Mme POCHON Marie-France

Mme ROVEL Anne

Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. JOUZEAU Jean-Yves

M. LABRUDE Pierre

Mme LARTAUD Isabelle

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MERLIN Jean-Louis

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Virologie, immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Bioanalyse du médicament

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Pharmacologie

Pharmacognosie

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Biologie cellulaire oncologique

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|-----|---------------------------|--|
| Mme | ALBERT Monique | Bactériologie - virologie |
| Mme | BANAS Sandrine | Parasitologie |
| Mme | BENOIT Emmanuelle | Communication et santé |
| M. | BOISBRUN Michel | Chimie Thérapeutique |
| Mme | BOITEUX Catherine | Biophysique, Audioprothèse |
| M. | BONNEAUX François | Chimie thérapeutique |
| M. | CATAU Gérald | Pharmacologie |
| M. | CHEVIN Jean-Claude | Chimie générale et minérale |
| M | CLAROT Igor | Chimie analytique |
| Mme | COLLOMB Jocelyne | Parasitologie, conseils vétérinaires |
| M. | COULON Joël | Biochimie |
| M. | DANGIEN Bernard | Botanique, mycologie |
| M. | DECOLIN Dominique | Chimie analytique |
| M. | DUCOURNEAU Joël | Biophysique, audioprothèse, acoustique |
| M. | DUVAL Raphaël | Microbiologie clinique |
| Mme | FAIVRE Béatrice | Hématologie |
| M. | FERRARI Luc | Toxicologie |
| Mle | FONS Françoise | Biologie végétale, mycologie |
| M. | GANTZER Christophe | Virologie |
| M. | GIBAUD Stéphane | Pharmacie clinique |
| Mle | HINZELIN Françoise | Mycologie, botanique |
| M. | HUMBERT Thierry | Chimie organique |
| M. | JORAND Frédéric | Santé, environnement |
| Mme | KEDZIEREWICZ Francine | Pharmacie galénique |
| Mle | LAMBERT Alexandrine | Biophysique, biomathématiques |
| Mme | LEININGER-MULLER Brigitte | Biochimie |
| Mme | LIVERTOUX Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mle | MARCHAND Stéphanie | Chimie physique |
| Mme | MARCHAND-ARVIER Monique | Hématologie |
| M. | MENU Patrick | Physiologie |
| M. | MERLIN Christophe | Microbiologie environnementale et moléculaire |
| M. | NOTTER Dominique | Biologie cellulaire |
| Mme | PAULUS Francine | Informatique |
| Mme | PERDICAKIS Christine | Chimie organique |
| Mme | PERRIN-SARRADO Caroline | Pharmacologie |
| Mme | PICHON Virginie | Biophysique |
| Mme | SAUDER Marie-Paule | Mycologie, botanique |
| Mle | THILLY Nathalie | Santé publique |
| M. | TROCKLE Gabriel | Pharmacologie |
| M. | ZAIYOU Mohamed | Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments |
| Mme | ZINUTTI Colette | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | | |
|-----|------------------|---------------------|
| Mme | GRISON Geneviève | Pratique officinale |
|-----|------------------|---------------------|

PROFESSEUR AGREGE

| | | |
|----|--------------------|---------|
| M. | COCHAUD Christophe | Anglais |
|----|--------------------|---------|

ASSISTANTS

| | | |
|-----|------------------------|-------------------------------|
| Mme | BEAUD Mariette | Biologie cellulaire |
| Mme | BERTHE Marie-Catherine | Biochimie |
| Mme | MOREAU Blandine | Pharmacognosie, phytothérapie |
| Mme | PAVIS Annie | Bactériologie |

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des 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 ; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.



A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur Gérald CATAU

Maître de Conférences en Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de l'Université
Nancy 1

Directeur des Etudes à la Faculté de Pharmacie de l'Université Nancy 1

Responsable de la Filière officine à la Faculté de Pharmacie de l'Université Nancy 1

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Pour la qualité de vos enseignements,

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond
respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame Valérie GIBAJA

Pharmacien au Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de reprendre la direction de cette thèse.

Pour votre disponibilité et votre écoute,

Pour vos encouragements et vos conseils,

Pour votre gentillesse,

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Henri LAMBERT

Professeur de réanimation médicale à la Faculté de Médecine de Nancy

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse,

Pour nous avoir éclairé pour la fin de ce travail,

Pour le temps que vous nous avez consacré,

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A NOS JUGES

Madame Claude CHERRIER

Médecin-conseil, chef de service au Service Médical de la région du Nord-Est

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de thèse,

Pour nous avoir permis de mieux comprendre une partie de notre travail,

Pour votre écoute et vos réponses,

Pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et de notre sincère gratitude.

A Mademoiselle Anne-Marie BATT (1946-2006)

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce sujet qui vous tenait à cœur,

Vous aviez dirigé les débuts de ce travail avec patience et bienveillance,

Vous étiez cette "force tranquille" qui ne vous laissiez pas emporter par le flot de mes questions, de mes doutes ou de mes découragements,

Vous étiez cette présence bienveillante et rassurante.

Pour m'avoir accompagnée et soutenue dans mes différents projets,

Trouvez ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Dieu...

A l'équipe du Service Médical de la région du Nord-Est

Merci pour tout le travail que vous aviez déjà effectué sur les données de l'étude.

A Madame LARTAUD et Monsieur MESSAOUDI

Merci pour votre aide dans la compréhension de l'expérimentation animale.

A mes Parents

Merci pour tout l'amour et toute l'affection que vous nous portez.

Merci d'avoir toujours été présents, attentifs et bienveillants.

Merci de m'avoir amenée jusqu'ici.

Merci pour votre patience et votre indulgence à mon égard.

A Philippe

Tu as toujours pris soin de ta petite sœur,

Pour ta patience et tes conseils.

A Gilles et Nathalie

Pour avoir grandement participé à la mise en page de ce travail,

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre écoute.

A Pierre-Luc

Pour tous les moments partagés ensemble,

Pour toute la joie que tu m'apportes.

A toute ma famille

Pour tous ces moments inoubliables passés à vos côtés,

Pour votre soutien sans faille dans mes différents projets.

A Polysie

Pour nos échanges malgaches,

Pour tous tes encouragements.

A Elisabeth et Luc

Pour tout ce que nous avons partagé et tout ce que nous partagerons encore,

Pour votre joie.

A Cécile

Pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Thibault

Pour tous ces moments partagés,
Pour ta gentillesse et ton soutien sans faille.

A Stéphanie, Virginie et Benoît

Pour ces "années lycée" si belles grâce à vous,
Pour la richesse de nos diversités.

A Delphine, Isabelle, Jessica et Arnaud, alias les cadors

Pour tout ce que nous avons subi ensemble...,
Pour votre présence et vos conseils.

A Elisabete, Marie-Reine, Sandra, Maxime, Fabien, Marie, Anne-Victoire, Sophie...

Pour avoir été ces visages sympathiques de la fac.

A Madame Charpignon, Madame Brayer et Madame Grison

Pour m'avoir redonnée confiance et goût à ma profession,
Pour toute votre patience, votre écoute et vos encouragements.

A Mickaël

Pour tes encouragements et le partage de ton expérience.

A Chantal et Claude

Pour m'avoir permis de réaliser un de mes rêves,
Pour votre soutien et votre amour.

A Camille

Pour la joie de te connaître.

A Angélique

Pour ton écoute, ta patience et ta bienveillance.

A Adrien

Pour m'avoir permis de finir informatiquement ce travail,
Pour m'avoir soutenue et supportée...,
Pour la qualité et la richesse de ton amitié.

A Christophe

Pour tous ces bons moments partagés,
Pour ta présence fraternelle et bienveillante.

A Hombeline et Christophe, Dominique et Emmanuel, Laurène et Benoît, Sabine et Guy, Elisabeth, Anna-Maria, Marie, Aude, Benoît...

Pour tous ces lundi soir passés à vos côtés.

A tous ceux que je porte dans mon cœur

A Celui qui me donne Amour, Vie, Joie et Paix

SOMMAIRE



| | |
|---|-----------|
| SOMMAIRE | 1 |
| TABLE DES FIGURES | 8 |
| INTRODUCTION | 9 |
| PREMIERE PARTIE : PROPRIETES DE LA TIANEPTINE | 11 |
| Introduction | 11 |
| Chapitre 1 : Identification de la substance | 12 |
| I. Dénomination commune internationale (DCI) | 12 |
| II. Nom chimique..... | 12 |
| III. Poids moléculaire..... | 12 |
| IV. Présentation et composition | 12 |
| Chapitre 2 : Chimie | 14 |
| I. Formule semi-développée..... | 14 |
| II. Lien avec l'amineptine..... | 14 |
| Chapitre 3 : Pharmacologie générale | 16 |
| I. Chez l'animal | 16 |
| 1. Profil neurochimique | 16 |
| 1.1. Tianeptine et système sérotoninergique..... | 16 |
| 1.2. Tianeptine et système noradrénergique..... | 16 |
| 1.3. Tianeptine et système dopaminergique, potentiel d'induction de la dépendance..... | 17 |
| 1.3.1 Mécanisme de la dépendance..... | 17 |
| 1.3.2 Tianeptine et dopamine..... | 18 |
| 1.4. Tianeptine et récepteurs des opiacés..... | 19 |
| 2. Activité stimulante de la tianeptine..... | 19 |
| 3. Impact cognitif..... | 19 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 4. | Résumé du profil pharmacodynamique préclinique de la tianeptine..... | 19 |
| II. | Chez l'homme..... | 21 |
| 1. | Efficacité de la tianeptine chez l'homme..... | 21 |
| 1.1. | Les études <i>versus</i> placebo..... | 21 |
| 1.2. | Comparaisons avec les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques..... | 22 |
| 1.3. | Comparaisons avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) 23 | |
| 1.4. | Etude de la tianeptine à long terme..... | 23 |
| 2. | Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)..... | 24 |
| 3. | Résumé du profil pharmacodynamique clinique de la tianeptine..... | 24 |
| Chapitre 4 : | Toxicologie | 26 |
| I. | Toxicité aiguë..... | 26 |
| II. | Effets indésirables de la tianeptine | 26 |
| Chapitre 5 : | Pharmacocinétique..... | 28 |
| I. | Chez le sujet sain | 28 |
| 1. | Incidence de l'alimentation..... | 28 |
| 2. | Métabolisation et élimination | 28 |
| II. | Chez l'insuffisant hépatique..... | 28 |
| III. | Chez l'insuffisant rénal | 29 |
| IV. | Chez le sujet âgé | 29 |
| DEUXIEME PARTIE : | ABUS ET PHARMACODEPENDANCE : DEFINITIONS, | |
| DETECTION ET SITUATION DES ANTIDEPRESSEURS | | 30 |
| Introduction..... | | 30 |
| Chapitre 1 : | Définitions | 31 |
| I. | Effets toxicomanogènes | 31 |
| II. | Dépendance et pharmacodépendance | 31 |
| 1. | Définitions et critères..... | 31 |
| 1.1. | Dépendance à une substance selon le DSM-IV-TR..... | 31 |
| 1.2. | Syndrome de dépendance selon la CIM-10 | 33 |
| 2. | Définition selon le Code de la Santé Publique..... | 35 |

| | | |
|---|---|-----------|
| III. | Abus et usage nocif..... | 35 |
| 1. | Définition et critères | 35 |
| 1.1. | Abus d'une substance selon le DSM | 35 |
| 1.2. | Utilisation nocive pour la santé selon la CIM-10 | 37 |
| 2. | Définition de l'abus selon le Code de la Santé Publique | 37 |
| Chapitre 2 : Présentation et rôles des CEIP | | 38 |
| I. | Que sont les CEIP ? | 38 |
| 1. | Objectifs des CEIP | 38 |
| 2. | Place des CEIP dans le réseau de travail sur la pharmacodépendance | 39 |
| II. | Détection et évaluation des abus et des pharmacodépendances : recueil de l'information et outils des CEIP | 40 |
| Chapitre 3 : Consommation d'antidépresseurs | | 43 |
| I. | Consommation d'antidépresseurs | 43 |
| 1. | Obtention des données | 43 |
| 2. | Au niveau national | 43 |
| 2.1. | Population étudiée et pourcentage de consommateurs d'antidépresseurs ... | 43 |
| 2.2. | Proportion hommes/femmes | 44 |
| 3. | Au niveau régional | 44 |
| 3.1. | En Champagne-Ardenne | 44 |
| 3.2. | En Lorraine | 45 |
| 3.3. | Conclusion | 46 |
| II. | Existe-t-il une pharmacodépendance aux antidépresseurs ? | 46 |
| TROISIEME PARTIE : ENQUETE | | 48 |
| Introduction | | 48 |
| Chapitre 1 : Méthode | | 49 |
| I. | Obtention des données | 49 |
| II. | Variables étudiées et informations disponibles..... | 50 |
| Chapitre 2 : Consommation de tianeptine dans le Nord-Est | | 51 |
| I. | Nombre de consommateurs..... | 51 |
| II. | Répartition homme/femme | 51 |

| | | |
|--|--|------------|
| III. | Age des consommateurs | 51 |
| IV. | Qui prescrit ?..... | 52 |
| V. | Nombre de prescripteurs | 52 |
| VI. | Nombre de pharmacies d'officine visitées..... | 53 |
| VII. | Conclusion | 53 |
| Chapitre 3 : Consommation excessive de tianeptine | | 55 |
| | Patient n° 1 | 56 |
| | Patient n°2..... | 59 |
| | Patient n°3..... | 63 |
| | Patient n° 4..... | 67 |
| | Patient n°5..... | 70 |
| | Patient n°6..... | 72 |
| | Patient n°7..... | 74 |
| | Patient n°8..... | 77 |
| | Patient n°9..... | 80 |
| | Patient n°10..... | 83 |
| | Patient n°11 | 88 |
| | Patient n°12..... | 91 |
| | Patient n°13..... | 95 |
| | Patient n°14..... | 99 |
| | Patient n°15..... | 104 |
| | Patient n°16..... | 108 |
| Chapitre 4 : Synthèse des observations..... | | 112 |
| I. | Prévalence..... | 112 |
| II. | Répartition géographique..... | 112 |
| III. | Sexe des 16 patients de l'enquête | 113 |
| IV. | Age des patients | 113 |
| V. | Situation économique des patients..... | 114 |
| VI. | Prescriptions et délivrances..... | 114 |
| | 1. Qui prescrit ?..... | 114 |
| | 2. Nombre de prescripteurs et nombre de pharmacies..... | 115 |
| VII. | Quantités de tianeptine remboursées : étude de la consommation des 16 patients | 116 |
| | 1. Nombre total de boîtes remboursées..... | 116 |

| | | |
|----------|---|-----|
| 2. | Estimation de la consommation moyenne | 117 |
| 3. | Quantités maximales délivrées pour un mois | 118 |
| 4. | Profils de consommation "en plateau" | 120 |
| 5. | Profils d'escalade de la consommation..... | 120 |
| 5.1. | Etude de l'escalade de la consommation | 121 |
| 5.1.1 | Escalade rapide | 121 |
| 5.1.2 | Escalade lente..... | 122 |
| 5.2. | Etude de la décroissance de la consommation de tianeptine | 122 |
| 6. | Conclusion sur la consommation | 123 |
| VIII. | Surconsommations associées | 123 |
| 1. | Alcool..... | 124 |
| 2. | Toxicomanie | 124 |
| 3. | Médicaments | 124 |
| 3.1. | Anxiolytiques..... | 125 |
| 3.1.1 | Bromazépam | 125 |
| 3.1.2 | Méprobamate | 125 |
| 3.1.3 | Benzodiazépines anxiolytiques autres | 126 |
| 3.1.3.1. | Alprazolam..... | 126 |
| 3.1.3.2. | Autres | 126 |
| 3.2. | Hypnotiques | 127 |
| 3.2.1 | Zopiclone | 127 |
| 3.2.2 | Zolpidem | 127 |
| 3.2.3 | Flunitrazépam (ROHYPNOL®)..... | 128 |
| 3.3. | Neuroleptique..... | 128 |
| 3.4. | Autres | 128 |
| 3.4.1 | Association paracétamol-codéine | 128 |
| 3.4.2 | Lopéramide | 128 |
| 4. | Conclusion | 129 |

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION..... 131

Introduction..... 131

Chapitre 1 : Description des patients surconsommateurs de tianeptine..... 132

I. Prévalence et géographie 132

| | |
|---|------------|
| II. Sexe..... | 133 |
| III. Age..... | 133 |
| IV. Situation sociale et économique..... | 134 |
| V. Surconsommations associées et antécédents de conduite addictive | 135 |
| Chapitre 2 : Peut-on parler de pharmacodépendance et/ou d'abus à la tianeptine ? ... | 136 |
| I. Les preuves d'une pharmacodépendance..... | 136 |
| 1. La surconsommation de tianeptine | 136 |
| 1.1. A partir de quelle dose parle-t-on d'une consommation excessive ?..... | 136 |
| 1.2. Les quantités consommées..... | 136 |
| 1.2.1 Résultats de l'étude du Service Médical du Nord-Est | 136 |
| 1.2.2 Résultats des autres publications..... | 136 |
| 1.2.3 Conclusion | 137 |
| 1.3. Etude de l'escalade de la consommation de tianeptine..... | 137 |
| 1.3.1 Résultats de l'étude du Nord-Est | 137 |
| 1.3.2 Résultats des autres publications..... | 137 |
| 1.3.3 Conclusion | 137 |
| 2. Approvisionnement..... | 138 |
| 2.1. OSIAP | 138 |
| 2.2. Polyprescription et polydispensation | 138 |
| 2.2.1 Dans l'étude du Nord-Est..... | 138 |
| 2.2.2 Dans les autres publications..... | 138 |
| 2.2.3 Conclusion | 139 |
| 2.3. Conclusion | 139 |
| 3. Des raisons de la surconsommation de tianeptine | 139 |
| 3.1. Effets procurés par la tianeptine..... | 140 |
| 3.2. Explications par les propriétés de la tianeptine..... | 140 |
| 3.2.1 Une demi-vie courte..... | 140 |
| 3.2.2 Une faible toxicité..... | 140 |
| 3.2.3 Liens avec la dopamine..... | 141 |
| 3.3. Conclusion | 141 |
| 4. Difficultés du sevrage | 141 |
| 4.1. Tolérance..... | 142 |
| 4.2. Syndrome de sevrage | 142 |

| | | |
|-------|---|------------|
| II. | Conclusions..... | 143 |
| 1. | Quelques remarques préliminaires..... | 143 |
| 1.1. | Limites de la méthode de l'étude du Service Médical du Nord-Est | 143 |
| 1.1.1 | Quantités réellement consommées..... | 143 |
| 1.1.2 | Interrogatoire..... | 143 |
| 1.2. | Nomadisme médical et coprescriptions | 144 |
| 2. | Pharmacodépendance et abus..... | 144 |
| III. | Solutions | 146 |
| 1. | Réaliser le sevrage | 146 |
| 2. | Propositions pour éviter la pharmacodépendance..... | 146 |
| | CONCLUSION..... | 147 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 150 |
| | ANNEXES | 159 |
| | Annexe 1 : L'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg..... | 159 |
| | Annexe 2 : L'échelle de l'Impression Clinique Globale (CGI)..... | 168 |
| | Annexe 3 : L'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A) | 172 |
| | Annexe 4 : Fiche de déclaration d'un cas d'abus ou de pharmacodépendance grave. | 178 |
| | Annexe 5 : Fiche remplie à la suite de l'entretien réalisé par le Service Médical de l'Assurance Maladie | 180 |



Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Comprimé de STABLON® | 12 |
| Figure 2 : Tianeptine [LAB 92]..... | 14 |
| Figure 3 : Imipramine [LAB 92]..... | 14 |
| Figure 4 : Structures chimiques de la Tianeptine et de l'Amineptine [VAU 99] | 15 |
| Figure 5 : Représentation des aires cérébrales impliquées dans la dépendance..... | 18 |
| Figure 6 : Les CEIP dans le réseau de pharmacodépendance..... | 40 |
| Figure 7 : Répartition des consommateurs de tianeptine par sexe et par âges en Lorraine (sans la Moselle) et en Champagne-Ardenne | 52 |



INTRODUCTION

La tianeptine (STABLON®) est un antidépresseur inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine. Son indication unique mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est "épisodes dépressifs majeurs". L'Autorisation de Mise sur le Marché initiale a été obtenue en 1987 et révisée en 1996 par les laboratoires Servier, Neuilly sur Seine.

Bien que la tianeptine soit décrite par certains auteurs comme étant dépourvue d'effets toxicomanogènes, le potentiel de pharmacodépendance de la tianeptine a fait l'objet d'une première enquête au Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) de Nancy en 1998. Celle-ci concluait à quelques observations probantes de pharmacodépendance, dans un comportement marginal, sans notification fréquente de falsification d'ordonnances. La question était posée d'un risque de transfert des dépendances à l'amineptine (SURVECTOR®) après le retrait du marché de cette dernière en 1999, en raison de son profil toxicomanogène.

Une seconde enquête, celle-ci dite "officielle" a été menée à la demande de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), au CEIP de Nancy. Elle a rassemblé 125 observations d'abus de tianeptine dans la période 1989-2004.

Quelques rares publications (Assal M., 1994 : un cas [ASS 94] ; Vandel P., Regina W., Bonin B., 1999 : un cas [VAN 99] ; Guillem E., Lépine J.P., 2003 : un cas [GUI 03] ; Leterme L., Singlan Y.S., Auclair V., 2003 : cinq cas [LET 03]) attirent l'attention sur moins de 10 observations d'abus de tianeptine avec absorption excessive jusqu'en 2003.

Au cours de l'année 2005, deux enquêtes menées par le CEIP de Marseille en collaboration avec le Service Médical de l'Assurance Maladie de la région PACA-Corse (quatrième ateliers de la Pharmacodépendance à Biarritz en 2005) mettent en évidence un détournement d'usage de tianeptine dans cette région.

Enfin, en 2005, une étude menée en collaboration entre le CEIP du Nord-Est et le Service Médical de l'Assurance Maladie du Nord-Est fait l'objet de notre travail. Nous présentons ici,

tout d'abord la tianeptine et ses propriétés. La deuxième partie aborde la question de la dépendance et de la consommation des antidépresseurs. Les résultats de l'étude seront présentés et analysés dans la troisième partie. La dernière partie sera une discussion générale sur la surconsommation de tianeptine. Les résultats de l'étude du Nord-Est seront comparés et enrichis par les observations faites dans les autres travaux réalisés sur la consommation excessive de tianeptine afin d'évaluer si cette molécule possède un potentiel de pharmacodépendance.

Première partie : Propriétés de la tianeptine

Introduction

Cette première partie a pour but de présenter la tianeptine. La tianeptine est un composé chimique qui peut être identifié de manière à part entière. Par ailleurs, cette substance possède des propriétés curatives à l'égard des maladies humaines, c'est-à-dire qu'elle répond à la définition du médicament selon le Code de la Santé Publique. Au cours des deux premiers chapitres, la tianeptine va être présentée en tant que produit chimique. C'est à partir du troisième chapitre que l'activité de la tianeptine, en tant que médicament, sera détaillée en considérant d'abord son action pharmacologique. Puis la toxicologie et enfin la pharmacocinétique de la tianeptine seront abordées.

Chapitre 1 : Identification de la substance

I. Dénomination commune internationale (DCI)

tianeptine

II. Nom chimique

Sel sodique de l'acide 7-[(3-chloro-6,11-dihydro-6-méthyl-dibenzo[c,f][1,2]thiazepin-11-yl)amino] hépatanoïque S,S-dioxyde [BIAM]

III. Poids moléculaire

La tianeptine a un poids moléculaire de 436,96.

IV. Présentation et composition

STABLON® se présente sous forme de comprimés blancs elliptiques ovalaires enrobés (cf. Figure 1). Un comprimé pèse 170 mg et contient 12,5 mg de tianeptine.

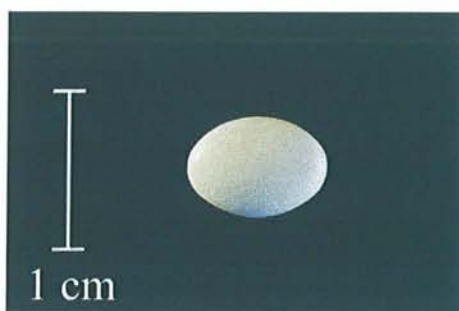


Figure 1 : Comprimé de STABLON®

STABLON® se compose des excipients suivants : D-mannitol, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, éthylcellulose, oléate de glycérol, povidone, carmellose sodique, silice colloïdale anhydre, saccharose, polysorbate 80, dioxyde de titane, bicarbonate de sodium, cire d'abeille blanche.

Le produit est disponible à l'officine sous un conditionnement de 30 comprimés par boîte et à l'hôpital par boîte de 100 comprimés par plaquette thermoformée en unidose.

Il est inscrit sur la liste I.

Il est remboursé à 65 % par la Sécurité Sociale.

Chapitre 2 : Chimie

I. Formule semi-développée

La tianeptine a une structure tricyclique constituée d'un noyau dibenzothiazépine contenant 2 hétéroatomes. A ce noyau se lie une longue chaîne latérale aminohéptanoïque terminée par un groupement acide (cf. Figure 2).

La tianeptine se rapproche structurellement des antidépresseurs tricycliques de première génération comme l'imipramine (cf. Figure 3).

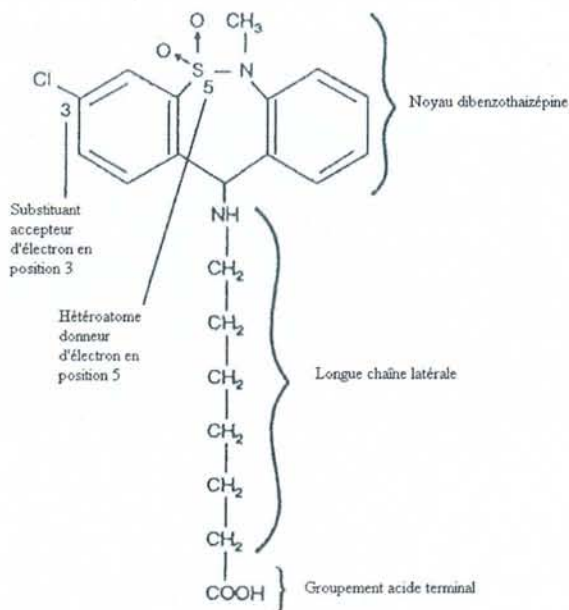


Figure 2 : Tianeptine [LAB 92]

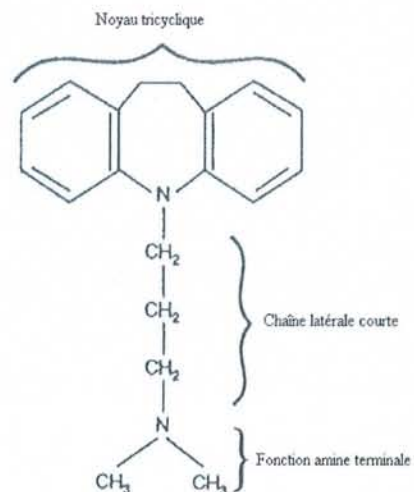


Figure 3 : Imipramine [LAB 92]

II. Lien avec l'amineptine

Mais la tianeptine est aussi chimiquement très proche de l'amineptine (cf. Figure 4) commercialisée jusqu'en 1999 sous le nom de SURVECTOR®. Ce produit, dont le

mécanisme d'action est essentiellement dopaminergique, a été retiré de la vente à cause de ses nombreux effets indésirables et notamment parce qu'il entraînait un phénomène de dépendance.

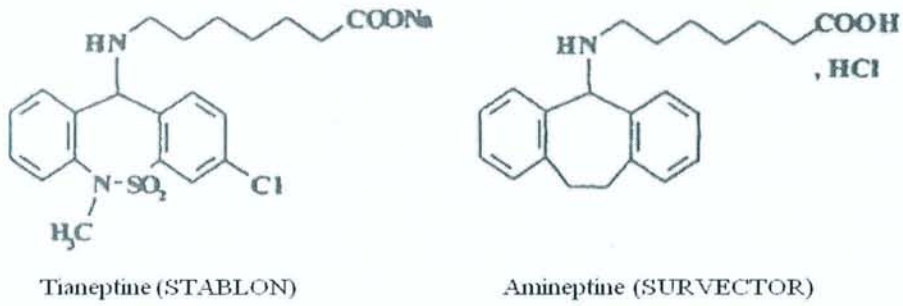


Figure 4 : Structures chimiques de la Tianeptine et de l'Amineptine [VAU 99]

Chapitre 3 : Pharmacologie générale

I. Chez l'animal

1. Profil neurochimique

A la différence des antidépresseurs classiques qui augmentent les concentrations des neurotransmetteurs au niveau synaptique par des mécanismes démontrés, la tianeptine a un profil neurochimique tout à fait original.

1.1. Tianeptine et système sérotoninergique

Depuis les années 60, on a émis l'hypothèse que la dépression était liée à un déficit en sérotonine (5-HT) au niveau des centres nerveux. C'est pourquoi, la plupart des antidépresseurs actuels permettent une augmentation de sa concentration au niveau synaptique, soit en inhibant sa recapture, soit en inhibant la monoamine oxydase (MAO) qui dégrade la sérotonine dans la fente synaptique. La tianeptine n'agit pas de la même façon sur la 5-HT. En effet, la tianeptine augmente, *ex vivo* et *in vivo*, la recapture de la sérotonine dans le cortex et l'hippocampe chez le rat mais pas dans le mésencéphale [MEN 87] [FAT 90]. Même si la tianeptine a une activité sélective pour les mécanismes sérotoninergiques, s'exerçant principalement au niveau présynaptique, la tianeptine n'a pas d'action sur les récepteurs sérotoninergiques [MEN 87].

1.2. Tianeptine et système noradrénergique

L'hypothèse d'un déficit en noradrénaline est aussi utilisée pour expliquer les manifestations de la dépression. La tianeptine n'exerce pas d'activité sur la recapture des catécholamines [MEN 87] et elle n'a pas d'affinité pour les récepteurs α_1 - α_2 - et β -adrénergiques [WIL 95]. Mais cela ne veut pas dire pour autant qu'il n'existe aucun lien entre la tianeptine et la noradrénaline. En effet, la tianeptine bloque la libération de noradrénaline induite par le stress dans le cortex [SAC 93].

1.3.Tianeptine et système dopaminergique, potentiel d'induction de la dépendance

1.3.1 Mécanisme de la dépendance

En considérant que la tianeptine est chimiquement très proche de l'amineptine, une substance inhibitrice de la recapture de la dopamine, on peut se demander quelle relation entretient la tianeptine avec le système dopaminergique car tous les produits qui peuvent déclencher une dépendance chez l'homme ont en commun une propriété : ils augmentent la quantité de dopamine disponible dans une zone du cerveau, le circuit de récompense [MILDT]. Le circuit de récompense, appelé aussi système de récompense ou système hédonique, comprend l'aire tegmentale ventrale qui contient des neurones à dopamine et le noyau accumbens où ils se projettent. Il fait partie du système limbique. Ce système limbique, ou cerveau des émotions, est le lieu où nos réactions cérébrales les plus primaires naissent, ainsi que la plupart des désirs et besoins vitaux, comme se nourrir, réagir à l'agression et se reproduire. De ce fait, il existe dans le cerveau des circuits dont le rôle est de récompenser ces fonctions vitales par une sensation agréable ou de plaisir. Ce système est composé, entre autres, de l'hypothalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale (cf. Figure 5). Il participe ainsi à la satisfaction de vivre en provoquant un plaisir cérébral.

Les substances psychoactives à risque de dépendance sollicitent de façon anormale ces systèmes.

CERVEAU HUMAIN,
RÉGIONS CÉRÉBRALES ET CIRCUITS
NEURONAUX (VOIES NERVEUSES)

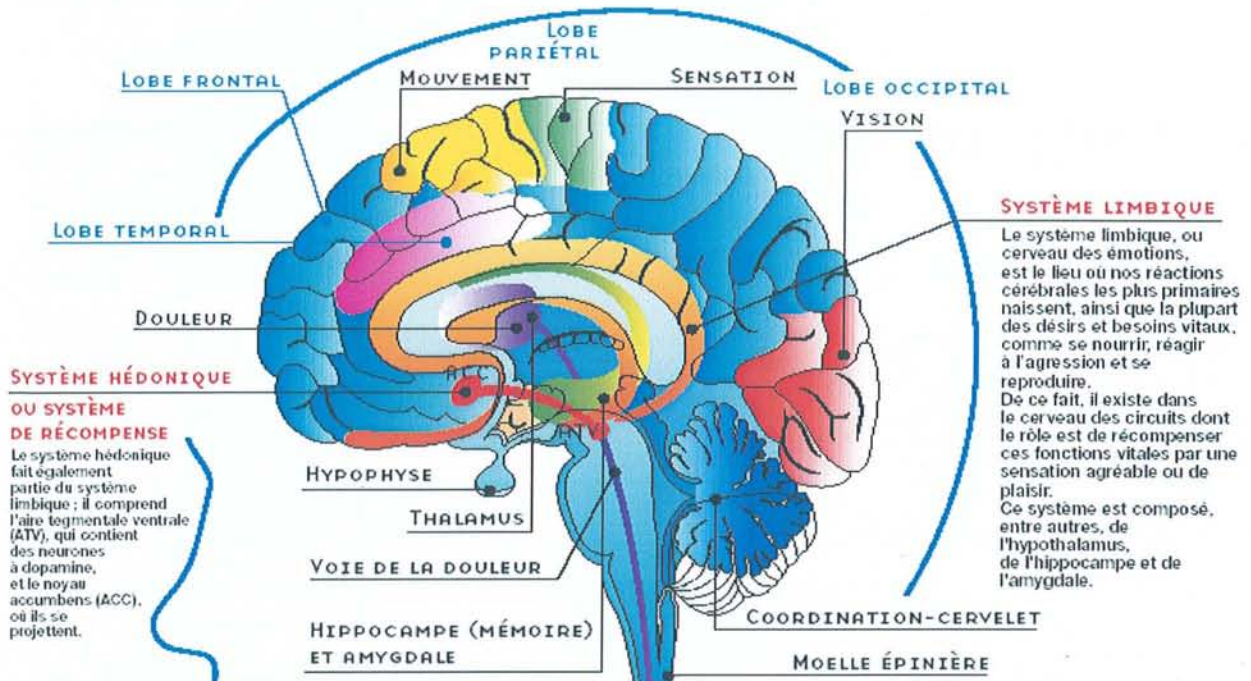


Figure 5 : Représentation des aires cérébrales impliquées dans la dépendance

1.3.2 Tianeptine et dopamine

Une étude a montré que la tianeptine, injectée intrapéritonéalement à raison de 5 mg/kg à un rat, augmente les concentrations extracellulaires de dopamine et de ses métabolites dans le noyau accumbens. A 10 mg/kg, dans les mêmes conditions, la tianeptine augmente les concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum du rat [INV 92]. De même, à 10 mg/kg, la tianeptine augmente significativement les concentrations extracellulaires de dopamine et de l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC), qui est un métabolite de la dopamine, dans le cortex frontal du rat [SAC 93].

Cependant, la relation entre la tianeptine et la dopamine n'est pas aussi simple qu'elle en a l'air. En effet, la tianeptine n'augmente pas la concentration de dopamine par un effet direct sur la recapture de la dopamine. La tianeptine n'est pas un inhibiteur de la recapture de la dopamine parce qu'elle n'interagit pas avec le transporteur neuronal de la dopamine *in vitro* et

in vivo [VAU 99]. In vitro, la tianeptine ne se fixe pas sur les récepteurs dopaminergiques D2 [MEN 87]et [WIL 95].

1.4.Tianeptine et récepteurs des opiacés

Dans un rapport sur la tianeptine [CUR 96], Curzon, en se référant à des conclusions de Charpentier affirme que l'affinité pour les récepteurs des opiacés est 370-1000 fois moindre que celle de la morphine et le pouvoir analgésique est 3-10 fois moindre que celui de la morphine.

2. Activité stimulante de la tianeptine

Bien que la tianeptine soit dépourvue d'effets sédatifs chez la souris et chez le rat et qu'elle ne présente pas une activité psychostimulante marquée [MOC 88], elle provoque, à fortes doses (10 mg/kg en intrapéritonéal), une stimulation de l'activité motrice et une réduction du temps de sommeil chez le rat [LAB 92]. D'autres auteurs confirment que la tianeptine augmente l'activité locomotrice chez la souris [VAU 99] et chez le rat [POI 81].

3. Impact cognitif

A la dose de 2 mg/kg, la tianeptine provoque une augmentation de l'attention chez le chat [LAB 92]. De plus, à 10 mg/kg , la tianeptine améliore les capacités mnésiques et l'apprentissage chez la souris [LAB 92].

4. Résumé du profil pharmacodynamique préclinique de la tianeptine

[WAG 01]

| | |
|---------------------------|---|
| Mécanisme d'action | Augmente la recapture de la sérotonine au niveau cérébral (cortex et hippocampe) et plaquettaire après administration unique et répétée chez l'animal et chez l'homme |
|---------------------------|---|

| | |
|---|---|
| Réponse au stress | Réduit la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en réponse au stress (abaisse les taux de CRF et d'ACTH) et inhibe le comportement induit par le stress et l'atrophie des dendrites neuronales imputable elle aussi au stress |
| Liens avec la noradrénaline et la dopamine | Malgré l'absence d'effet direct sur la recapture de la noradrénaline (norépinéphrine) ou de la dopamine, on observe une augmentation des concentrations de ces neurotransmetteurs dans plusieurs régions du cerveau |
| Activité antidépressive | Les tests de dépistage et les modèles animaux classiques de la dépression (outre les modèles de stress sus-mentionnés) ont révélé l'existence d'une activité antidépressive L'activité semble dépendre de l'énantiomère (-) Chez les modèles animaux, le métabolite principal (MC ₅ , acide pentanoïque) possède, dans une certaine mesure, une activité antidépressive qui se révèle toutefois significativement inférieure à celle de la molécule mère |
| Activité anxiolytique | Existence d'une activité anxiolytique chez les modèles animaux, contrecarrée par l'administration concomitante de fluoxétine |
| Effet sur le sommeil | Absence d'effets sédatifs chez les modèles animaux |
| Activité sérotoninergique | Activité sélective pour les mécanismes sérotoninergiques, s'exerçant principalement au niveau présynaptique. In vitro, ne se fixe pas aux différents sous-types des récepteurs sérotoninergiques |

| | |
|---|---|
| Liens avec les différents récepteurs | Affinité inexistante ou faible pour les récepteurs α 1-, α 2- et β -adrénergiques, GABA-ergiques (acide aminobutyrique), pour le glutamate, les récepteurs dopaminergiques D2, pour les benzodiazépines, les récepteurs muscariniques, nicotiniques et histaminiques, pour les récepteurs A1 et A2 de l'adénosine et pour les canaux calciques. |
| Activités spécifiques | <ul style="list-style-type: none"> • Activité antinociceptive dans les modèles animaux • Améliore la mémoire de travail et la mémoire de référence chez les modèles animaux • Diminue la consommation d'alcool et atténue les effets de l'alcool et du sevrage alcoolique dans les modèles animaux |

II. Chez l'homme

La tianeptine est indiquée pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) [VID 05].

Dans la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification c'est-à-dire la classification anatomique, thérapeutique et chimique), la tianeptine figure parmi les "autres antidépresseurs" NO6AX14.

1. Efficacité de la tianeptine chez l'homme

Pour juger de son efficacité, la tianeptine a été comparée à des substances de référence (imipramine, amitriptyline, miansérine, dosulépine, maprotiline, fluoxétine, paroxétine, sertraline) et à un placebo.

1.1. Les études *versus* placebo

Deux études *versus* placebo ont été réalisées en double aveugle sur une durée de 7 semaines (une semaine de placebo et 6 semaines de traitement) chez des patients souffrant de

dépression majeure ou de troubles bipolaires et présentant des scores élevés sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (MÅDRS).(cf. Annexe 1)

L'étude de Costa e Silva et al. [COS 97] a été menée sur 123 patients. Dans cette étude, par rapport aux valeurs initiales, le score MÅDRS a diminué de 38% chez les patients soumis au placebo et de 54% chez les patients qui recevaient une dose de 37,5 mg de tianeptine par jour.

L'étude menée par Cassano et al. [CAS 96] comprenant 186 patients a comparé la tianeptine (25 à 50 mg/jour) *versus* imipramine (100 à 200 mg/jour) *versus* placebo. Le score MÅDRS a diminué de 28% dans le groupe placebo, de 41% dans le groupe imipramine et de 44% chez les patients sous tianeptine.

Dans les deux études, les scores correspondant à l'item 1 de l'échelle de l'Impression Clinique Globale (CGI) (cf. Annexe 2) ont également diminué significativement par rapport aux résultats du groupe placebo.

Ces deux études montrent donc l'efficacité antidépressive de la tianeptine dans le traitement de la dépression et des troubles bipolaires.

1.2.Comparaisons avec les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques

Plusieurs études ont confronté la tianeptine avec l'imipramine (TOFRANIL®), avec l'amitriptyline (LAROXYL®), avec la miansérine (ATHYMIL®) et avec la dosulépine (PROTHIADEN®) qui sont des antidépresseurs tricycliques et, enfin, avec la maprotiline (LUDIOMIL®) qui est un antidépresseur tétracyclique.

Divers essais comparatifs en double aveugle ont montré que la tianeptine à raison de 25 à 50 mg/jour a une efficacité antidépressive équivalente à celle de l'amitriptyline (50 à 100 mg/jour pendant 4 à 6 semaines) [INV 94] ; [LOO 88] ; [GUE 89], à celle de l'imipramine (100 à 200 mg/jour pendant 6 semaines) [CAS 96] , [KAM 94] et à celle de la miansérine (30 à 80 mg/jour pendant 1,5 ou 6 mois) [ANS 96] , [BRI 96]. En comparaison avec la maprotiline à 75 mg/jour pendant 2 mois, la tianeptine s'avère plus active [CHA 93]. Par contre, la tianeptine est moins efficace que la dosulépine (150 à 225 mg/jour pendant 1 mois) [SVE 00].

L'efficacité antidépressive de la tianeptine s'avère équivalente aux antidépresseurs tri et tétracycliques de référence chez des patients souffrant de différents troubles dépressifs.

1.3.Comparaisons avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Des études réalisées en double aveugle ont permis de comparer la tianeptine *versus* fluoxétine (PROZAC®), *versus* paroxétine (DEROXAT®) et *versus* sertraline (ZOLOFT®) chez des patients souffrant de dépression majeure, d'un trouble bipolaire ou de dysthymie. A la dose de 25 à 37,5 mg/jour de tianeptine, on obtient une efficacité antidépressive équivalente à celle de la fluoxétine 20 mg/jour pendant 6 semaines [LOO 99], [FAL 00], de la sertraline 50 mg/jour pendant 6 semaines [SZA 00] et de la paroxétine 20mg/jour sur 3 mois [WAI 00]. Dans chacune des études, une diminution du score MÅDRS est apparue de façon équivalente entre la tianeptine et l'ISRS employé.

Au cours de ces études, l'activité des substances sur la composante anxieuse de la dépression a été aussi mesurée. Lors de la comparaison de la tianeptine avec la fluoxétine d'une part, et avec la sertraline d'autre part, on a constaté une diminution équivalente des scores des échelles d'anxiété. La tianeptine a donc une activité comparable aux ISRS sur la composante anxieuse de la dépression [WAG 01].

1.4.Etude de la tianeptine à long terme

Après avoir prouvé que la tianeptine exerçait une activité antidépressive dans des études à court terme (3 mois au maximum), il était intéressant de savoir si cette activité se maintenait sur le long terme. Dans une étude incluant 160 patients présentant une dépression majeure ou des troubles dysthymiques et traités par la tianeptine, 48% en ont reçu pendant un an à raison de 3 comprimés par jour pouvant aller jusqu'à 4 ou diminuer à 2. Le score MÅDRS a diminué de façon significative à partir du 14^{ième} jour et l'amélioration a continué jusqu'au 6^{ième} mois. Il y a eu davantage d'amélioration entre le 6^{ième} et le 12^{ième} mois. Les mêmes améliorations ont été observées avec les scores de l'échelle d'anxiété d'Hamilton (échelle HAM-A) (cf. Annexe 3) et de l'item 1 de l'échelle CGI. Ces résultats prouvent donc l'efficacité d'un traitement antidépresseur par la tianeptine au-delà d'une période de 3 mois [LOO 92].

Ces études ont permis de faire une place à la tianeptine parmi les antidépresseurs.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

[VID 05]

La tianeptine se caractérise par :

- Une activité sur les troubles de l'humeur. La tianeptine se situe en position médiane dans la classification bipolaire entre les antidépresseurs sédatifs et les antidépresseurs stimulants.
- Une activité nette sur les plaintes somatiques, en particulier les plaintes digestives liées à l'anxiété et aux troubles de l'humeur.
- Une activité sur les troubles du caractère et du comportement de l'éthylique en période de sevrage.

3. Résumé du profil pharmacodynamique clinique de la tianeptine

[WAG 01]

| | |
|-----------------------------|---|
| Activité cognitive | Absence d'influence négative sur les fonctions cognitives (attention, mémoire, raisonnement) chez les volontaires sains ; signes d'amélioration de la mémoire et de l'attention Après sédation initiale par fluvoxamine, observation d'une légère activation cérébrale (EEG), d'une stimulation de l'humeur (effet thymoanaleptique) et d'une amélioration de l'attention chez les volontaires sains |
| Effet sur le sommeil | Absence d'effets sur les paramètres objectifs du sommeil chez les volontaires sains |

| | |
|--|--|
| Patient alcoolique | Effets antidépresseurs et anxiolytiques, sans sédation ni effets indésirables sur le sommeil, avec effets positifs sur les troubles mnésiques chez l'alcoolique et le patient souffrant de dépression secondaire au sevrage alcoolique |
| Effet cardiovasculaire | Absence d'effets sur les paramètres cardiovasculaires (pression artérielle, ECG, fréquence cardiaque, échocardiographie, ventriculographie) chez le volontaire sain et jeune |
| Efficacité sur le trouble panique | Signes d'efficacité corroborés par l'EEG chez les patients souffrant de troubles paniques |

Chapitre 4 : Toxicologie

I. Toxicité aiguë

[HAR 97] et [MEG 03]

L'intoxication à la tianeptine est habituellement peu symptomatique. Les symptômes apparaissent dans les 2 heures après l'ingestion. On note pour des intoxications par des doses de l'ordre de 125 mg, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une sécheresse buccale, des vertiges, des céphalées, une somnolence, une agitation, un myosis et une tachycardie ou une bradycardie.

Pour des doses ingérées plus importantes, on retrouve des troubles de la conscience, des troubles de la repolarisation, des extrasystoles ventriculaires et des précordialgies, une hypo ou une hypertension ou un coma. Il n'apparaît pas de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

II. Effets indésirables de la tianeptine

Les effets indésirables de la tianeptine sont rares et généralement bénins [GUE 92] [VID 05].

Le RCP [VID 05] indique que la tianeptine peut provoquer :

- des troubles digestifs : gastralgies, douleurs abdominales, sécheresse buccale, anorexie, nausées, vomissements, constipation, flatulences
- des troubles neuropsychiques : insomnie, somnolence, cauchemars, asthénie, vertiges, céphalées, tremblements
- des troubles cardiaques : tachycardie, extrasystoles, précordialgies
- des troubles divers : gêne respiratoire, sensation de boule dans la gorge, myalgies, lombalgies, lipothymies, bouffées de chaleur

Le RCP 2005 affirme aussi que la tianeptine est dépourvue d'effets :

- sur le sommeil et la vigilance
- sur le système cardiovasculaire
- sur le système cholinergique (absence de manifestation anticholinergique)
- toxicomanogène

Ce dernier point, concernant l'absence d'effet toxicomanogène, fait l'objet de notre travail.

Cet antidépresseur n'entraîne pas d'effets indésirables sur la libido [DUC 99] ni sur le poids corporel [COS 97]. Ajouté à cela qu'il ne possède que peu d'effets anticholinergiques, cet antidépresseur peut faire preuve d'une très, voire trop, bonne acceptabilité auprès du patient.

Cependant, la tianeptine, à très fortes doses, peut provoquer une hépatite stéatosique chez la souris [FRO 89] et 4 cas d'hépatite aiguë ont été rapportés suite à la consommation de tianeptine [MAC 03].

Un cas de syndrome extrapyramidal a été rapporté en 2004 chez une patiente recevant 25 mg de tianeptine par jour [LAM 04].

Chapitre 5 : Pharmacocinétique

I. Chez le sujet sain

Après administration d'une dose orale de 12,5 mg de tianeptine, l'absorption est rapide et complète, le produit ne subit pas d'effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité est presque totale (99%). La tianeptine a une demi-vie de distribution très courte (0,7 heure) et sa fixation aux protéines plasmatiques est considérable (95%) ce qui se traduit par un faible volume de distribution [ROY 88].

1. Incidence de l'alimentation

Malgré une diminution de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et un allongement de la durée d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}), l'absorption de la tianeptine, suite à une prise alimentaire, n'est pas modifiée [DRE 88]. La tianeptine peut donc être prise au cours des repas ce qui facilite l'observance du traitement.

2. Métabolisation et élimination

La tianeptine est métabolisée principalement au niveau hépatique par les processus de β -oxydation et de N-déméthylation ne faisant intervenir que très faiblement les monooxygénases à cytochrome P450 [MOC 98]. Cette métabolisation produit principalement le MC₅ (acide pentanoïque) qui est un métabolite relativement actif de la tianeptine. L'élimination de la tianeptine est caractérisée par une demi-vie terminale courte de 2,5 heures, une excrétion très faible du produit inchangé (8%) par voie rénale et une excrétion essentiellement rénale des métabolites [VID 05]. Cette demi-vie d'élimination courte explique la nécessité de prendre la tianeptine trois fois par jour, matin, midi et soir.

II. Chez l'insuffisant hépatique

La tianeptine ne subit pas d'effet de premier passage hépatique et le risque d'augmentation du degré d'absorption chez les patients souffrant de troubles hépatiques est minime. Dans une étude [ROY 89] où l'on a administré 12,5 mg de tianeptine à des patients alcooliques et ayant,

pour certains, une cirrhose alcoolique, le profil pharmacocinétique de la tianeptine n'a pas été modifié de façon significative.

III. Chez l'insuffisant rénal

Le profil pharmacocinétique de la tianeptine *per os* n'a laissé apparaître aucune modification significative chez les patients insuffisants rénaux [SAL 90]. Toutefois, une diminution de la clairance du MC_5 a été observée ce qui implique de limiter la posologie à 2 comprimés de tianeptine au lieu de 3 comprimés chez ces patients.

IV. Chez le sujet âgé

Bien que chez le sujet âgé le T_{max} de la tianeptine soit plus long que chez le sujet sain plus jeune, la biodisponibilité demeure élevée avec un taux de 85 % et les valeurs de la C_{max} ne sont guère modifiées [CAR 90]. Cependant, une dose de 12,5 mg de tianeptine administrée 3 fois par jour à des patients âgés a augmenté d'une heure sa demi-vie d'élimination [DEM 91].

Deuxième partie : Abus et pharmacodépendance : définitions, détection et situation des antidépresseurs

Introduction

Effet toxicomanogène, pharmacodépendance, abus... tous ces termes utilisés au cours de notre travail nécessitent d'être définis. Le premier chapitre proposera des définitions de ces termes. Puis, nous présenterons ce que sont les CEIP et comment ils détectent et étudient les abus et les pharmacodépendances. Enfin, au cours du troisième chapitre, nous tenterons d'évaluer la consommation générale d'antidépresseurs et leur potentiel de pharmacodépendance.

Chapitre 1 : Définitions

I. Effets toxicomanogènes

Dans le RCP de la spécialité STABLON® il est énoncé que la tianeptine ne provoque pas d'effets toxicomanogènes. Selon Poirier [POI 95], les composés toxicomanogènes sont ceux provoquant des effets de dépendance psychologique et (ou) physique induisant un besoin irrésistible de consommation avec parfois la nécessité d'augmenter régulièrement les doses pour que soit maintenu l'effet recherché.

Cette définition aborde le problème de la dépendance. De façon générale, la dépendance peut être considérée comme le fait de ne pas pouvoir se passer de quelque chose. Mais quelles en sont les définitions et les critères donnés, d'une part, par les classifications internationales des maladies et, d'autre part, par le Code de la Santé Publique ?

II. Dépendance et pharmacodépendance

1. Définitions et critères

1.1. Dépendance à une substance selon le DSM-IV-TR

Le DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) définit la dépendance à une substance comme : "un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à la substance. Il existe un mode d'utilisation répétée qui conduit, en général, à la tolérance, au sevrage et à un comportement de prise compulsive." [DSM 03].

Pour caractériser une dépendance, le DSM propose des critères précis qui sont repris dans le tableau suivant.

Critères de dépendance à une substance [DSM 03]

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- 1) tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
- 2) sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique)
 - b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- 3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- 4) il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- 5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit, ou à récupérer de ces effets
- 6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- 7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance par ex., poursuite de la prise de cocaïne bien que la

personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

Avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (item 1 ou 2)

Sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (tant item 1 que item 2)

Le DSM caractérise le syndrome de sevrage par des critères repris dans le tableau suivant.

Critères de sevrage à une substance [DSM 03]

- A. Développement d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance.
- B. Le syndrome spécifique de la substance cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

1.2.Syndrome de dépendance selon la CIM-10

L'Organisation Mondiale de la Santé, dans la Classification Internationale des Maladies (CIM), décrit le syndrome de dépendance comme un "ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance

consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de prendre une substance psychoactive." [CIM 93].

La CIM-10 détermine aussi des critères pour caractériser un syndrome de dépendance. Ces critères sont repris dans le tableau suivant.

Syndrome de dépendance (CIM-10)

Au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- a) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- b) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- c) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- d) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré. (Certains sujets dépendants de l'alcool ou des opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez les sujets non dépendants) ;
- e) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- f) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (par exemple atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une période de consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance). On doit s'efforcer de préciser que le sujet était au courant, ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Les critères de la CIM-10 sont proches de ceux du DSM-IV-TR mais non identiques. La CIM-10 inclut les 7 critères du DSM mais en les condensant en seulement 5 critères distincts et ajoute un sixième item sur le désir puissant d'utiliser la substance.

2. Définition selon le Code de la Santé Publique

Le Code de la Santé Publique définit à l'article R. 5219-1 la pharmacodépendance comme un "ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'autoadministration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique." [COD 03].

Face à ce comportement d'usage, il est important de distinguer un autre usage problématique : l'abus, aussi appelé usage nocif.

III. Abus et usage nocif

1. Définition et critères

1.1. Abus d'une substance selon le DSM

Le DSM-IV-TR indique que la caractéristique essentielle de l'Abus d'une substance est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance mis en évidence par des conséquences indésirables, récurrentes et significatives, liées à cette utilisation répétée [DSM 03].

Le DSM donne des critères précis pour caractériser l'abus d'une substance. Ces critères sont repris dans le tableau suivant.

Critères de l'abus d'une substance [DSM 03]

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- 1) Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères)
- 2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance)
- 3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par ex., arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance)
- 4) Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres)

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la Dépendance à une substance.

L'abus est donc une consommation qui implique ou peut impliquer des dommages qui peuvent être de nature sanitaire (somatique ou psychique), sociale et judiciaire.

1.2. Utilisation nocive pour la santé selon la CIM-10

La CIM-10 [CIM 93] définit l'Utilisation nocive pour la santé comme un "mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par ex. hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (par ex. épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool)."

Pour la CIM-10, le diagnostic d'une utilisation nocive repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et à souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives, ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic.

2. Définition de l'abus selon le Code de la Santé Publique

Pour le Code de la Santé Publique, l'Abus est :

"l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique." [COD 03].

Chapitre 2 : Présentation et rôles des CEIP

[CEIP]

I. Que sont les CEIP ?

Les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) forment un réseau national de centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie qui aident à évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Ce réseau dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social.

1. Objectifs des CEIP

Les objectifs des CEIP peuvent être résumés par les différents points suivants :

- recueillir les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives
- évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives
- travaux de recherche
- missions d'expertise et de conseil auprès du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale
- information sur le risque d'abus et de dépendance avec des substances psychoactives
- identification des risques pour la santé publique (usage détourné de médicaments, abus de drogues, modes de consommation dangereux)
- prévention (alerte sanitaire, classement de nouvelles substances, réglementation des conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant une substance psychoactive).

2. Place des CEIP dans le réseau de travail sur la pharmacodépendance

Les CEIP sont coordonnés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Ils recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives notifiés par les professionnels de santé et les évaluent. Leurs évaluations sont transmises à la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Cette dernière propose alors des avis au Directeur de l'Afssaps et au Ministre de la Santé et de la Protection Sociale sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus (inscription de substances sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, détermination des doses d'exonération, etc.).

Les CEIP participent au dispositif TREND/SINTES (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues / Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) par la transmission de données validées issues de l'exploitation des outils des CEIP et par l'expertise analytique et toxicologique des drogues de synthèse circulant sur les lieux festifs.

Au niveau européen, l'Afssaps transmet à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation de substances psychoactives dans le cadre de l'Action Commune sur les drogues de synthèse. Elle transmet également à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Au niveau international, c'est aussi l'Afssaps qui transmet des rapports d'évaluation de substances psychoactives ou des précurseurs au Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui rend des avis scientifiques à la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la mise sous contrôle international de ces substances.

La figure 6 récapitule la place des CEIP dans le réseau national de pharmacodépendance et le lien avec les organisations européennes et internationales.

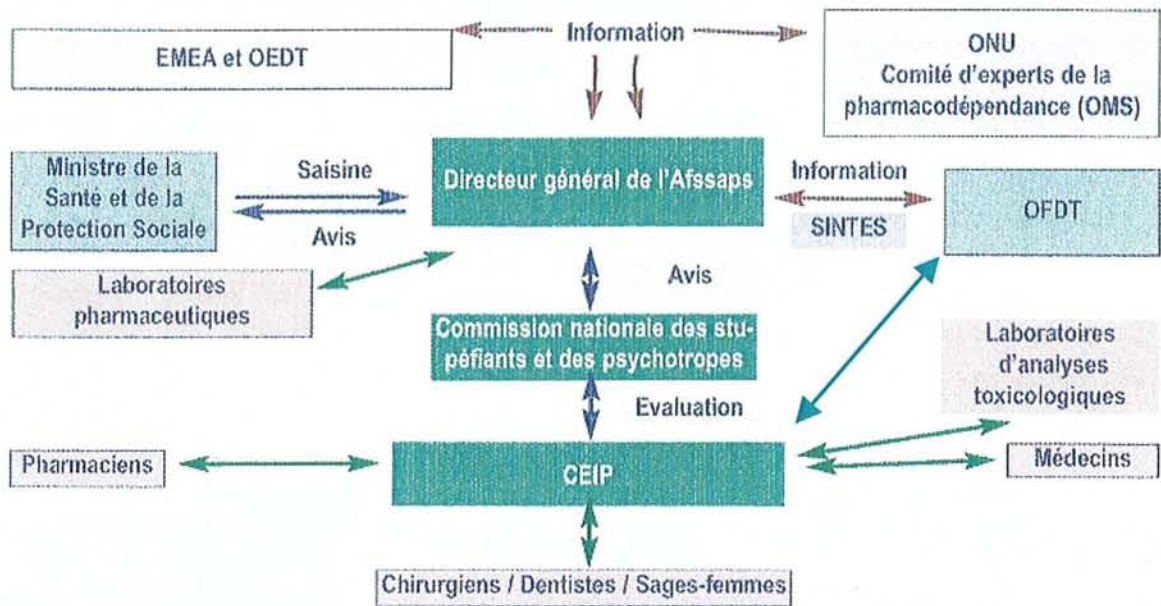


Figure 6 : Les CEIP dans le réseau de pharmacodépendance

II. Détection et évaluation des abus et des pharmacodépendances : recueil de l'information et outils des CEIP

La figure 6 montre que le réseau des CEIP est la première interface entre les professionnels de santé et des organismes nationaux du réseau de pharmacodépendance (Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes et Afssaps). Ce sont donc les CEIP qui recueillent les informations émanant des professionnels de santé et des acteurs sanitaires et sociaux. Ainsi, pour les ordonnances suspectes falsifiées ou volées qui sont présentées en pharmacie

d'officine il existe le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) permettant d'identifier les médicaments détournés. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux de pharmaciens sentinelles qui sont animés localement par les CEIP. La collecte des informations est faite au cours de deux périodes annuelles de 4 semaines chacune, avec un recueil exhaustif de toutes les ordonnances concernées. En dehors des périodes de collecte de ces ordonnances, tout professionnel de santé peut réaliser une NotS c'est-à-dire une Notification Spontanée afin de signaler :

- toute anomalie dans la consommation des psychotropes,
- l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration
- des nouvelles associations se révélant être potentiellement dangereuses

Pour surveiller ces 3 derniers points mais aussi l'évolution de la consommation des psychotropes, il existe aussi la base de données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). Ce système permet de recueillir de façon anonyme des cas de pharmacodépendance dans différentes structures de soins avec des patients hospitalisés ou en ambulatoire. La collecte de ces cas est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'enquêtes transversales, auprès de patients sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance.

Enfin, la banque de données DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées (médicaments ou drogue illicite) et d'évaluer leur dangerosité.

Par ailleurs, il est important de rappeler que face à un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, tout professionnel de santé est tenu selon les articles R. 5219-1 à R. 5219-15 du Code de la Santé Publique à remplir une fiche de déclaration (cf. Annexe 5 : Fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance ou d'abus grave). Le Code de la Santé Publique définit la pharmacodépendance grave ou l'abus grave comme : "pharmacodépendance ou abus létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation." [COD 03].

En lien avec ces bases de données, les CEIP ont aussi mis en place des outils qui apportent une aide à l'évaluation des abus et des pharmacodépendances. Ainsi, le réseau des CEIP réalise des évaluations rapides des substances psychoactives qui circulent en France en vue du classement de ces nouvelles drogues de synthèse comme stupéfiants ou psychotropes.

Les CEIP constituent une échantillothèque et ils ont des activités analytiques. Ils peuvent ainsi répondre aux problèmes posés par l'identification et le dosage analytique des substances psychoactives (médicamenteuses ou non) en particulier dans le cadre de la soumission chimique.

Enfin, les CEIP développent de nouvelles méthodes épidémiologiques afin d'améliorer l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. 3 outils ont été créés :

- l'Index Géographique de Déviation d'Utilisation dont l'intérêt principal est de pouvoir localiser des zones de dysfonctionnement étendues ou au contraire très précises
- le dispositif d'Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA) dont le but est de collecter des informations régulières en provenance de la médecine ambulatoire, en complément de celles obtenues par OPPIDUM
- l'Indicateur de Polyprescription, en collaboration avec l'Assurance Maladie, afin de quantifier la polyprescription et d'estimer les quantités obtenues par ce moyen.

Ce dernier outil utilise les mêmes sources de données que celles utilisées dans l'enquête de notre thèse.

Chapitre 3 : Consommation d'antidépresseurs

Ce chapitre a pour but de présenter dans un premier temps la consommation d'antidépresseurs (toutes classes confondues) en France mais aussi dans les régions et dans chaque département où l'enquête a été réalisée. Cette présentation nous permettra de comparer la consommation des zones géographiques étudiées avec la consommation nationale. Dans un deuxième temps, nous nous poserons la question de l'existence ou non d'un potentiel de pharmacodépendance des antidépresseurs.

I. Consommation d'antidépresseurs

1. Obtention des données

Le régime général d'assurance maladie des travailleurs salariés dispose dans chaque caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) d'une base de données, le système Extraction Recherches et Analyses pour un Suivi Médico-Economique (ERASME), où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. Depuis 1997, le codage des médicaments permet d'avoir une identification précise de tous les médicaments délivrés aux assurés. C'est à partir des bases de données des 128 CPAM de France métropolitaine que Lecadet et son équipe ont pu établir les valeurs de consommation nationales et régionales pour l'année 2000 que nous reprenons dans les paragraphes suivants [LEC 03a] [LEC 03b].

2. Au niveau national

2.1. Population étudiée et pourcentage de consommateurs d'antidépresseurs

Lors d'une étude nationale sur la consommation des psychotropes en France [LEC 03a], un profil de consommation des antidépresseurs a pu être défini parmi les 41,5 millions de bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie enregistrés en 1999. Ainsi, en étudiant les remboursements des médicaments délivrés aux personnes sous le régime général de l'assurance maladie, Lecadet et son équipe ont déterminé que 9,7 % des bénéficiaires ont obtenu le remboursement d'au moins un antidépresseur au cours de l'année 2000. 4,9 % des

personnes ont bénéficié d'au moins quatre remboursements d'antidépresseurs au cours des 12 mois de l'enquête.

Les antidépresseurs sont la deuxième classe de psychotropes les plus consommés après les anxiolytiques et devant les hypnotiques [LEC 03a].

2.2. Proportion hommes/femmes

L'étude de Lecadet [LEC 03a] montre que les femmes ont plus souvent bénéficié d'un remboursement d'antidépresseur que les hommes, le ratio hommes/femmes est de 0,40.

3. Au niveau régional

Pour savoir si la France se comporte comme une entité homogène, Lecadet et son équipe [LEC 03b] ont étudié la consommation des médicaments psychotropes par région et par département. L'analyse des disparités spatiales a été réalisée à partir des taux standardisés, calculés par standardisation directe sur les critères âge et sexe avec comme population de référence la population française du recensement INSEE de 1999. Ainsi, pour toutes les régions métropolitaines, les taux régionaux de consommateurs d'antidépresseurs variaient de 7,1 % à 12 %. Pour les consommateurs ayant reçus plus de 4 renouvellements les taux régionaux étaient compris entre 3,3 % et 6,7 % [LEC 03b]. L'étude, dont les résultats sont présentés dans notre travail, a été réalisée dans 2 régions du Nord-Est, en Champagne-Ardenne et en Lorraine excepté la Moselle.

3.1. En Champagne-Ardenne

En Champagne-Ardenne, le taux standardisé de consommateurs d'antidépresseurs est de 9,7 %. Pour les consommateurs ayant reçus plus de 4 renouvellements, le taux standardisé est de 4,6 %.

Le tableau suivant détaille les taux standardisés de consommateurs d'antidépresseurs dans chaque département de Champagne-Ardenne.

| Département | Taux annuel départemental standardisé (%) de consommateurs d'antidépresseurs en 2000 |
|--------------------|---|
| Ardennes | 9,0 ± 0,4 |
| Aube | 11 ± 0,4 |
| Marne | 9,3 ± 0,3 |
| Haute-Marne | 9,9 ± 0,5 |

Nous pouvons donc constater que mis à part le département de l'Aube, les taux à la fois régionaux et départementaux se situent dans une catégorie moyenne délimitée par les auteurs de l'article entre 8,7 et 10,9 %.

3.2.En Lorraine

En Lorraine, le taux standardisé de consommateurs d'antidépresseurs est de 8,1 %. Pour les consommateurs ayant reçus plus de 4 renouvellements, le taux standardisé est de 3,7 %.

Le tableau suivant détaille les taux standardisés de consommateurs d'antidépresseurs dans chaque département de Lorraine.

| Département | Taux annuel départemental standardisé (%) de consommateurs d'antidépresseurs en 2000 |
|--------------------|---|
| Meurthe-et-Moselle | 8,8 ± 0,3 |
| Meuse | 7,7 ± 0,5 |
| Moselle | 7,7 ± 0,2 |
| Vosges | 7,9 ± 0,3 |

Mis à part pour le département de Meurthe-et-Moselle, les taux standardisés régionaux et départementaux sont en dessous de la catégorie de taux moyens déterminée par les auteurs entre 8,7 et 10,9 %.

3.3.Conclusion

A la suite de ces observations, nous pouvons conclure que les deux régions, où est réalisée l'étude, ne sont pas des régions où l'on consomme le plus d'antidépresseurs.

II. Existe-t-il une pharmacodépendance aux antidépresseurs ?

Face à la progression régulière de la consommation d'antidépresseurs [OLI 02], la question de l'existence d'une pharmacodépendance à ces substances devient importante pour deux raisons. D'une part, en considérant leur large utilisation, un grand nombre de personnes peut être concerné. D'autre part, il est important de donner une information exacte sur les effets secondaires d'un médicament, car laisser des peurs concernant un produit susceptible de provoquer une addiction pourrait décourager des patients dépressifs à prendre un traitement médicamenteux [HAD 05]. Pour Haddad, l'argument principal qui pourrait faire suspecter une dépendance provoquée par les antidépresseurs est l'existence de symptômes à l'arrêt ("discontinuation symptoms") qui peuvent être aussi qualifiés de symptômes de sevrage ("withdrawal symptoms"). Mais ces symptômes, qui peuvent se déclarer à l'arrêt de toutes les classes d'antidépresseurs, ne peuvent constituer à eux seuls un syndrome de dépendance décrit à la fois par la CIM-10 et le DSM-IV-TR [HAD 05]. En général, les antidépresseurs ne sont pas considérés comme des substances pouvant provoquer une pharmacodépendance [HAD 05] [GUI 03]. Cependant il existe des exceptions à cette dernière affirmation. Ainsi, des cas de dépendance aux antidépresseurs ont été décrits dans la littérature. Les antidépresseurs incriminés sont l'imipramine, la clomipramine [CAS 90], le moclobémide [LEJ 95], l'amitriptyline, la nomifensine, la fluoxétine, la tranylcypromine et l'amineptine [GUI 03]. Alors que pour la plupart de ces molécules les cas de pharmacodépendance sont rares, il n'en est pas de même pour la tranylcypromine et l'amineptine [GUI 03]. Ainsi pour la tranylcypromine, qui est un Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase (IMAO) non sélectif ayant une structure chimique proche des amphétamines, ce sont ses effets psychostimulants qui

entraînent une dépendance psychique [POI 95]. Ces effets psychostimulants se retrouvent aussi avec l'amineptine (SURVECTOR®), antidépresseur tricyclique, retiré du marché en 1999 à cause de son activité amphétamine-like [GUI 03]. Etant donné la parenté structurelle de la tianeptine avec l'amineptine, il est important de s'interroger sur l'existence d'un potentiel de pharmacodépendance à la tianeptine.

Troisième partie : Enquête

Introduction

Afin d'étudier la possibilité de dépendance à l'égard de la tianeptine, une étude a été menée en 2005 par le Service Médical de la région du Nord-Est de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) portant sur l'année 2004. Elle a eu pour but de rechercher, dans les régions Champagne-Ardenne et Lorraine, l'ensemble des consommateurs de tianeptine bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie et parmi ceux-ci, les sujets s'étant fait rembourser plus de 7 boîtes de 30 comprimés par mois.

Cette troisième partie se décompose en 4 chapitres. Le premier chapitre explique la méthode utilisée pour obtenir les données de l'étude. Le deuxième chapitre présentera de façon générale, d'une part, qui sont les patients consommateurs de tianeptine dans les régions Champagne-Ardenne et Lorraine et, d'autre part, comment ils se procurent de la tianeptine dans ces mêmes régions. Puis, au cours du troisième chapitre, chaque dossier des patients ayant une consommation excessive de tianeptine sera détaillé. Enfin, le quatrième et dernier chapitre permettra d'établir un profil général de ces patients dont la consommation de tianeptine se révèle anormale dans le Nord-Est.

Chapitre 1 : Méthode

I. Obtention des données

Le régime général d'assurance maladie des travailleurs salariés dispose d'un système d'Extraction de Recherches et d'Analyses pour un Suivi Médico-Economique (ERASME). Ce système est une base de données où sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux avec l'identification précise des médicaments [LEC 03a]. Car, depuis 1999, en France, le remboursement des médicaments en pharmacie d'officine est accompagné d'une opération de codage des produits. Chaque spécialité prescrite est identifiée par son code CIP (Club Inter Pharmaceutique). Le taux de codage était supérieur à 86 % à la fin de l'année 2000 [LEC 03a].

Les informations sur les consommateurs de tianeptine données dans les chapitres suivants proviennent des bases de données du système ERASME pour les bénéficiaires de la Lorraine (hormis la Moselle) et de la Champagne-Ardenne. Plus précisément, les informations pour la Lorraine proviennent des secteurs de Longwy, de Meuse, de Nancy et des Vosges. La Champagne-Ardenne regroupe les Ardennes, l'Aube, la Marne et la Haute-Marne. Ces informations, ne s'appuyant donc que sur les populations dépendant du régime général, sont toutefois représentatives d'une majorité de la population. Selon les données de l'INSEE, en 1999 la Lorraine (sans compter la Moselle) disposait d'une population résidente de 1 293 392 habitants. Parmi cette population, 1 100 834 personnes appartiennent au régime général d'Assurance Maladie, soit 85 % de la population. Pour la Champagne-Ardenne, l'INSEE a recensé 1 349 003 personnes en 1999. 1 084 932 personnes font partie du régime général de l'Assurance Maladie, soit 80 % de la population. Les informations concernant les consommateurs de tianeptine ont été recueillies initialement au cours de l'année 2004 sur une période de 12 mois (du 1^{er} janvier au 31 décembre) puis l'étude rétrospective a été étendue à la période du 01/03/2003 au 28/02/2005, soit 24 mois.

II. Variables étudiées et informations disponibles

Pour tous les consommateurs de tianeptine dans les deux régions, l'étude réalisée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2004 apporte des données concernant l'âge et le sexe des patients, la spécialité des médecins prescripteurs de tianeptine et pour chaque patient, le nombre de prescripteurs et de pharmacies différents.

Pour les patients ayant des remboursements excessifs de tianeptine, c'est-à-dire des remboursements de plus de 7 boîtes par mois, l'étude rétrospective a révélé le département de résidence du patient, s'il bénéficiait de la Couverture Maladie Universelle (CMU) et s'il bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur. Par ailleurs, ces patients ont été invité à se rendre au Service Médical pour un entretien avec un médecin-conseil. Cette invitation n'avait aucun caractère obligatoire.

Au décours de l'entretien une fiche d'enquête a été complétée (cf. Annexe 5). Elle contient des renseignements concernant le traitement par la tianeptine :

- Date d'initiation du traitement
- Spécialité du médecin initiateur
- Motif de prescription
- Posologie journalière au cours du dernier mois selon le patient.

Enfin, cette fiche contient des informations concernant les traitements psychotropes associés.

Le dossier de chaque patient contient le récapitulatif de toutes les spécialités remboursées par la CPAM au cours des 24 mois.

Chapitre 2 : Consommation de tianeptine dans le Nord-Est

I. Nombre de consommateurs

Pour les deux régions étudiées, c'est-à-dire la Champagne-Ardenne et la Lorraine (excepté la Moselle), 16 214 personnes ont bénéficié d'un remboursement de tianeptine au cours de l'année 2004 dans le régime général de l'assurance maladie.

II. Répartition homme/femme

Quel que soit le département, nous constatons que les femmes sont beaucoup plus nombreuses à consommer de la tianeptine que les hommes. Ainsi, parmi les consommateurs, 71,8 % sont des femmes et 28,2 % sont des hommes.

III. Age des consommateurs

L'âge moyen des consommateurs est de 55,3 ans pour les hommes et de 58,9 ans pour les femmes. Mais face à cet âge moyen, il est intéressant de constater que des pics de consommations se retrouvent chez les hommes et chez les femmes à des âges différents (cf. Figure 7). Ainsi, chez les femmes, on distingue 2 périodes où le nombre de consommatrices est beaucoup plus important, entre 40 et 60 ans, d'une part, et entre 70 et 90 ans, d'autre part. Ces 2 pics sont d'égale importance. Chez les hommes, 2 pics de consommation sont observés mais à des périodes et à des intensités différentes. Si le premier pic se situe, comme chez les femmes, entre 40 et 60 ans, le deuxième pic survient entre 70 et 80 ans. Alors que chez les femmes les effectifs sont aussi importants dans les deux classes d'âge, chez les hommes, le pic entre 70 et 80 ans est moins marqué.

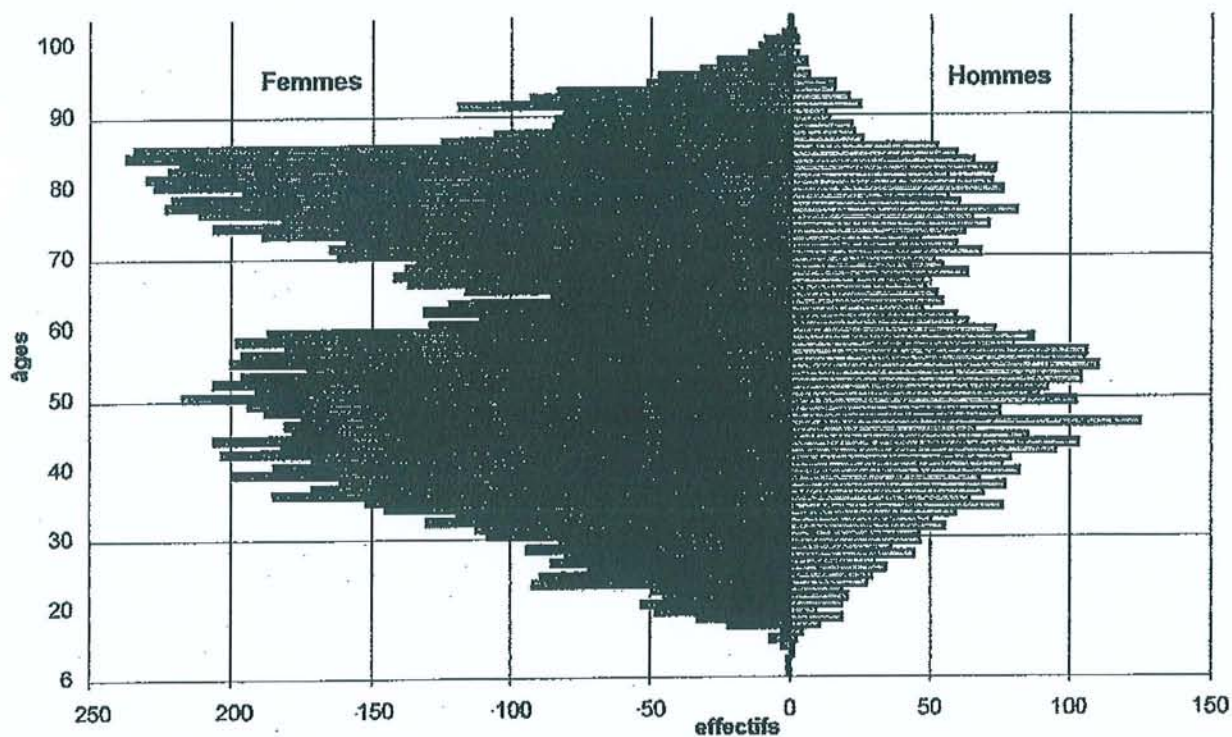


Figure 7 : Répartition des consommateurs de tianeptine par sexe et par âges en Lorraine (sans la Moselle) et en Champagne-Ardenne

IV. Qui prescrit ?

L'essentiel des prescriptions (93,2 %) est réalisé par les médecins généralistes. Ensuite, 4,9 % des prescriptions émanent de psychiatres et 0,7 % proviennent de neuropsychiatres. Enfin, 0,3 % des prescriptions sont le fait de neurologues. Nous constatons donc que moins de 6 % des prescriptions sont faites par des médecins spécialistes.

V. Nombre de prescripteurs

Sur les 16 214 personnes consommant de la tianeptine en Champagne-Ardenne et Lorraine, 96,4 % de ces personnes ont consulté au maximum 2 prescripteurs.

Il est intéressant de constater que quelques consommateurs de tianeptine ont consulté un très grand nombre de prescripteurs. Ainsi, en Lorraine, un patient a consulté 15 prescripteurs différents et deux autres patients ont consulté 34 prescripteurs différents. En Champagne-Ardenne, un patient a consulté 31 prescripteurs.

VI. Nombre de pharmacies d'officine visitées

Dans la majorité des cas (95,7 %), les patients recevant de la tianeptine ne fréquentent qu'une ou deux pharmacies d'officine. Mais, comme pour le nombre de prescripteurs, certains patients visitent aussi un nombre très important de pharmacies. Ainsi, en Lorraine, un patient s'est fait délivrer de la tianeptine dans 15 pharmacies différentes et deux autres ont fréquenté 26 et 31 pharmacies d'officine. En Champagne-Ardenne, un patient a fréquenté 23 officines et un autre a été enregistré dans 35 pharmacies.

VII. Conclusion

A la suite de ces résultats, nous pouvons conclure qu'en général, un consommateur de tianeptine est le plus souvent une femme. Elle a un âge compris entre 40 et 60 ans ou entre 70 et 90 ans. La plupart du temps, une consultation chez un seul médecin généraliste lui permet d'obtenir une ordonnance qui sera délivrée par une seule pharmacie d'officine.

Mais face à ce schéma ordinaire, nous constatons que certains consommateurs de tianeptine ont un profil beaucoup plus atypique vis-à-vis du nombre de prescripteurs et du nombre de pharmacies d'officine fréquentées. Pour un même secteur géographique, on peut recenser à chaque fois le cas d'un patient qui consulte de nombreux prescripteurs et celui d'un patient se rendant dans de nombreuses pharmacies. Le tableau suivant met en parallèle, pour chaque département, le nombre maximal de prescripteurs différents consultés et le nombre maximal de pharmacies différentes visitées.

| Région | Nombre maximum de prescripteurs différents | Nombre maximum de pharmacies différentes |
|-------------------|---|---|
| Lorraine | 15 | 15 |
| | 34 | 31 |
| | 34 | 26 |
| Champagne-Ardenne | 31 | 35 |

Chapitre 3 : Consommation excessive de tianeptine

Parmi les 16 214 personnes ayant reçu une prescription de tianeptine en 2004 dans la région Nord-Est, 16 patients ont reçu des délivrances excessives. Les "profils" de chacun des 16 patients sont présentés dans ce chapitre. Après avoir rapidement décrit le patient, le nombre de prescripteurs et de pharmacies consultés et son historique du traitement par la tianeptine, nous détaillerons la consommation de tianeptine au cours des 24 mois de l'enquête. Puis nous étudierons les délivrances associées de psychotropes et celles qui font aussi l'objet de quantités remboursées excessives.

PATIENT N° 1

Qui est le patient ?

Il s'agit d'une femme, âgée de 56 ans en 2005.

Elle habitait en Champagne-Ardenne.

Elle ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur.

Elle ne bénéficiait pas de la Couverture Maladie Universelle (CMU).

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 5 prescripteurs différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 23 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

La patiente était traitée par la tianeptine depuis plus de 5 ans.

C'est un médecin généraliste qui a initié le traitement pour faire face à une dépression survenue à la suite d'une désintoxication alcoolique.

Consommation de tianeptine

Déclaration de la patiente

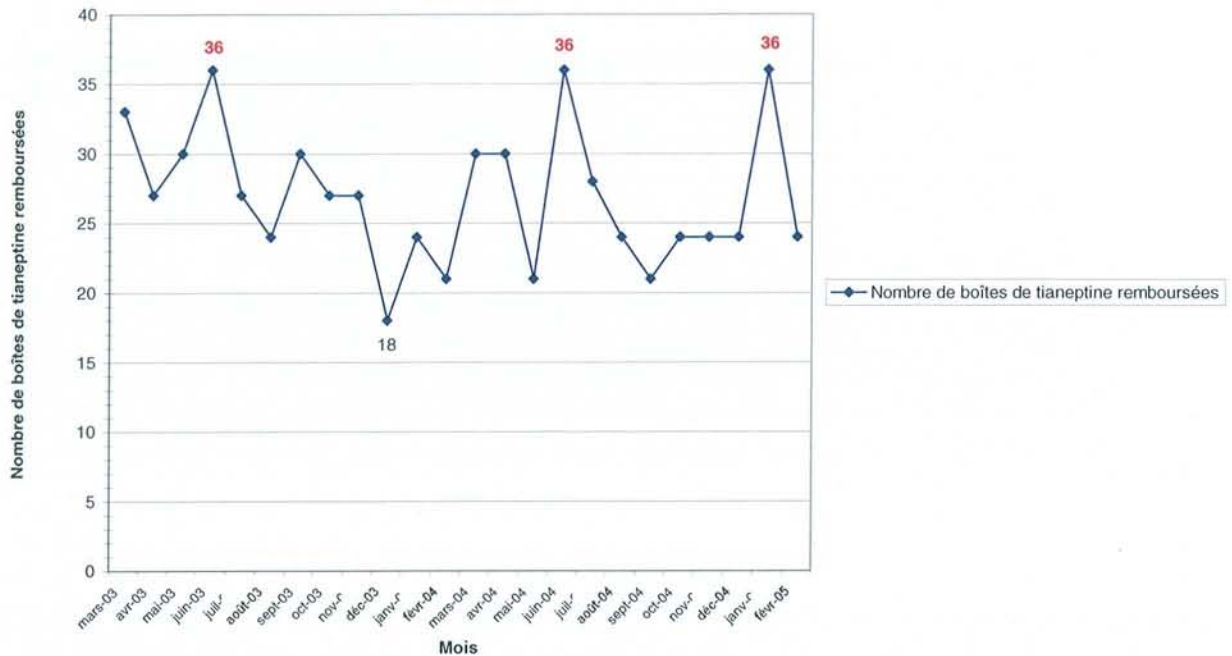
La patiente a déclaré que le médecin généraliste principal prescrivait 3 comprimés de tianeptine par jour. Elle a précisé qu'elle prenait 11 comprimés de tianeptine par jour.

Données de l'assurance maladie

Au cours de l'étude menée du 01/03/2003 au 28/02/2005 c'est-à-dire sur 24 mois, l'assurance maladie a remboursé 646 boîtes de tianeptine. Ce qui correspond à une dose moyenne de 26 comprimés par jour sur les 24 mois.

Suivi de la consommation sur les 24 mois

Consommation de tianeptine du patient n°1



Traitements associés

Hypnotiques

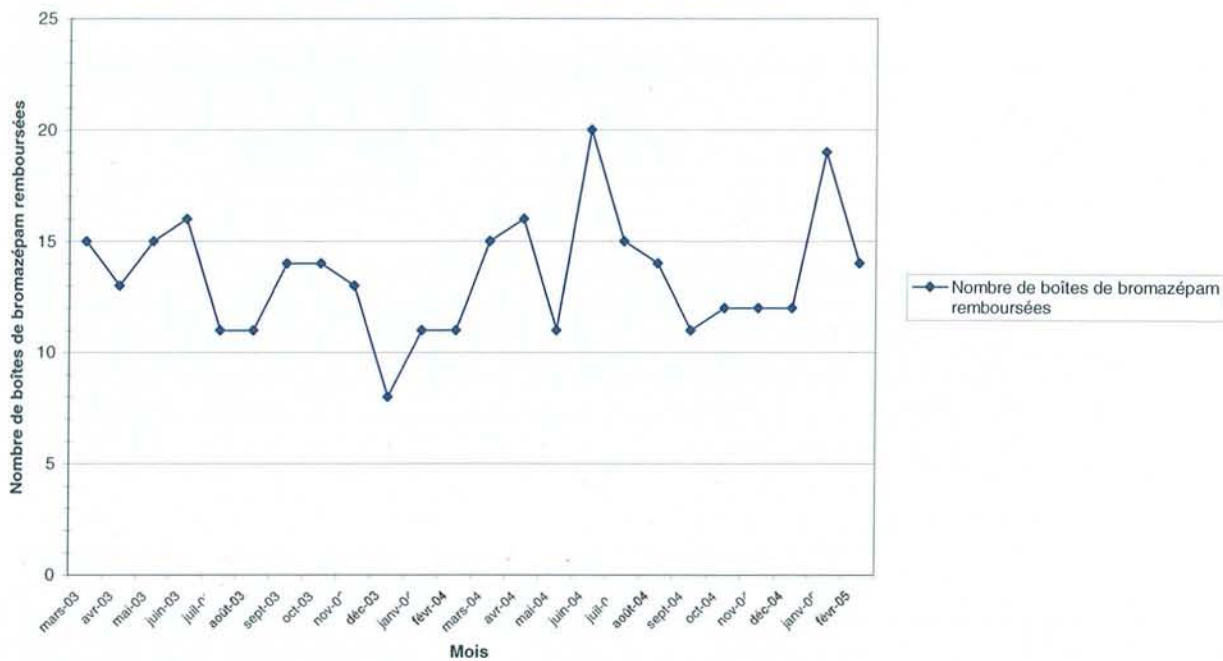
La patiente a été sous traitement hypnotique, par zolpidem ou zopiclone, de façon non régulière. Au cours de l'étude, le premier remboursement pour un hypnotique a eu lieu en octobre 2004. L'assurance maladie a remboursé 4 boîtes de 14 comprimés de zolpidem à 10 mg et 2 boîtes de 14 comprimés de zopiclone à 7,5 mg. Cette prise d'hypnotique s'avère donc tout à fait raisonnable.

Anxiolytiques

Par contre, la patiente a bénéficié de remboursements d'anxiolytiques de façon excessive. Ainsi, sur les 24 mois d'enquête, 323 boîtes de bromazépam à 6 mg ont été remboursées par l'assurance maladie, ce qui fait une moyenne de 13 boîtes par mois. Sachant que la posologie maximale recommandée en ambulatoire est de 18 mg/jour et qu'elle peut atteindre 36 mg/jour chez des patients hospitalisés [VID 05], la patiente, en consommant 13 boîtes par mois, consommerait une moyenne de 78 mg/jour de bromazépam.

Suivi de la délivrance de bromazépam sur les 24 mois

Délivrance de bromazépam au patient n°1



PATIENT N°2

Qui est le patient ?

Le patient n°2 est un homme de 50 ans en 2005.

Il résidait en Champagne-Ardenne.

Il bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur en raison de troubles spécifiques de la personnalité.

Il ne bénéficiait pas de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient a consulté 4 prescripteurs différents. Il a été enregistré dans 8 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste. La tianeptine a été prescrite en raison d'une détresse psychologique due à une situation professionnelle éprouvante. Cette situation remonte à 1998. Le patient a déjà fait plusieurs tentatives de suicide.

Le patient a pris de la tianeptine depuis une durée supérieure à 2 ans mais ne dépassant pas 5 ans.

Consommation de tianeptine

Déclaration du patient

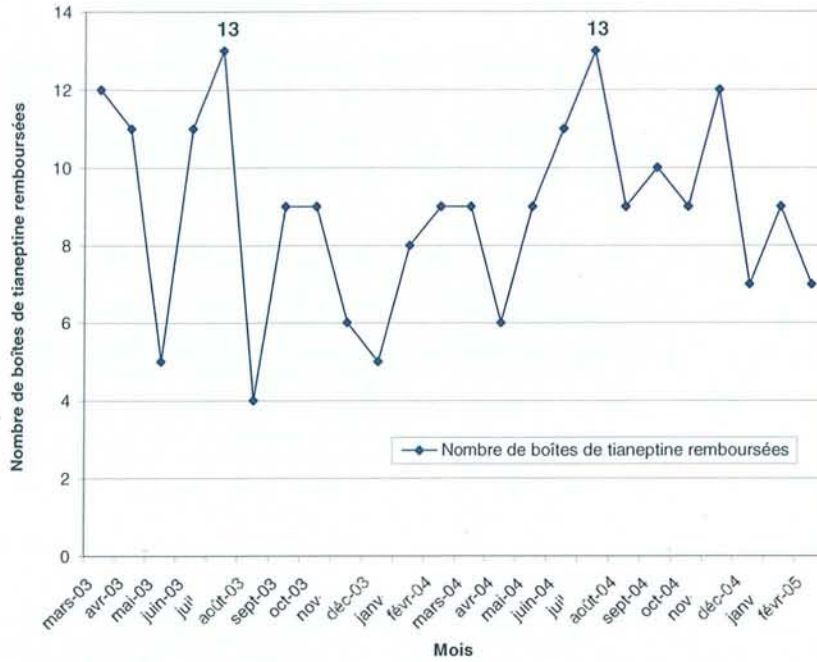
L'assuré a déclaré prendre 6 comprimés de tianeptine par jour.

Données de l'enquête de l'assurance maladie

Les médecins ont prescrit chacun 3 comprimés de tianeptine par jour. Le patient a bénéficié d'un remboursement de 213 boîtes de tianeptine au cours des 24 mois de l'enquête (du 01/03/2003 au 28/02/2005), ce qui ferait une moyenne de 9 comprimés par jour pendant 24 mois.

Suivi de la consommation sur les 24 mois

Consommation de tianeptine du patient n°2



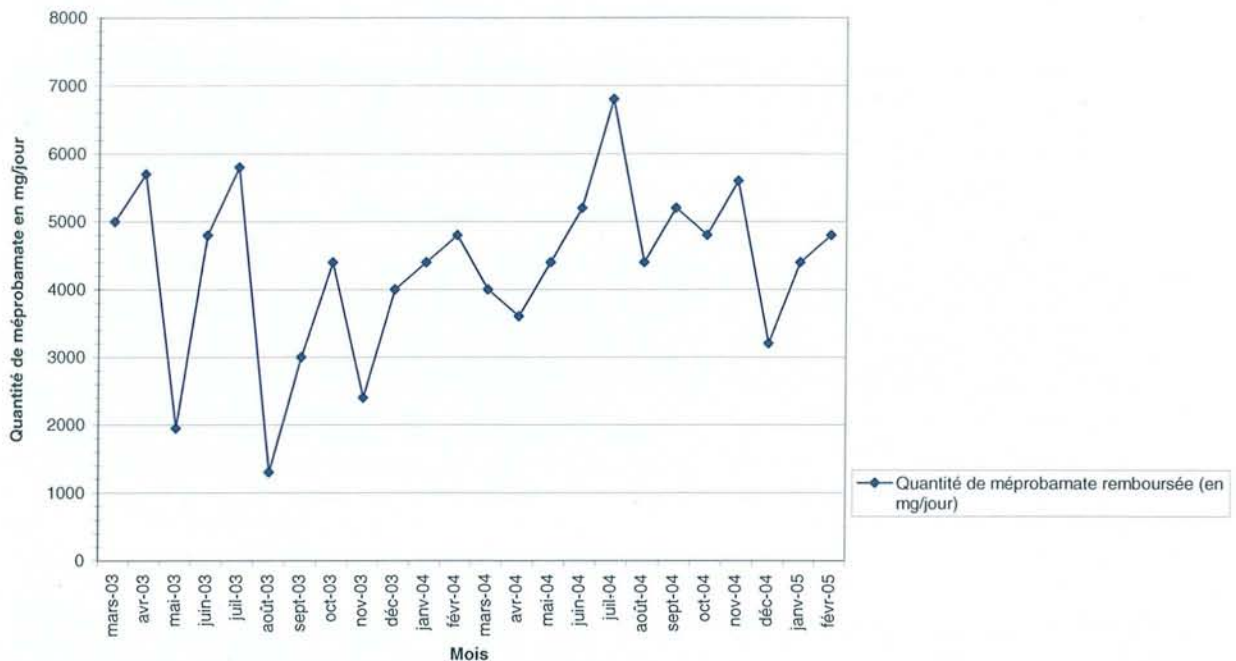
Traitements associés

Psychotropes

Le patient n'a pas consommé d'hypnotique mais il a bénéficié de remboursements de très grandes quantités de deux anxiolytiques. Ainsi, pendant les 24 mois de l'enquête, l'assurance maladie a remboursé 83 boîtes de méprobamate au dosage de 250 mg (EQUANIL® 250) et 208 boîtes de méprobamate à 400 mg (EQUANIL® 400). En additionnant les quantités de méprobamate (250 et 400 mg) et en divisant par le nombre de jours de la période des 24 mois, il apparaît que la quantité moyenne de méprobamate est de 4272 mg/jour. Selon les recommandations du Vidal [VID 05] la posologie maximale de méprobamate est de 1600 mg/jour, soit 2,5 fois moins que les quantités délivrées au patient.

Graphique des délivrances de méprobamate

Délivrances de méprobamate au patient n°2



Remboursements de prazépam

L'assurance maladie a aussi remboursé 268 boîtes de prazépam (LYSANXIA®) pendant les 24 mois de l'enquête. Cet anxiolytique peut être utilisé en ambulatoire à des doses de 30 mg/jour et dans un service spécialisé les doses peuvent atteindre 60 mg/jour [VID 05]. Dans notre cas, la dose moyenne remboursée au patient, pendant les 24 mois, est de 146 mg/jour. La prise en compte du conditionnement du prazépam, qui se présente par boîte de 40 comprimés, peut nous amener à considérer à la baisse cette consommation moyenne à 110 mg/jour mais celle-ci reste toujours largement supérieure à celle préconisée.

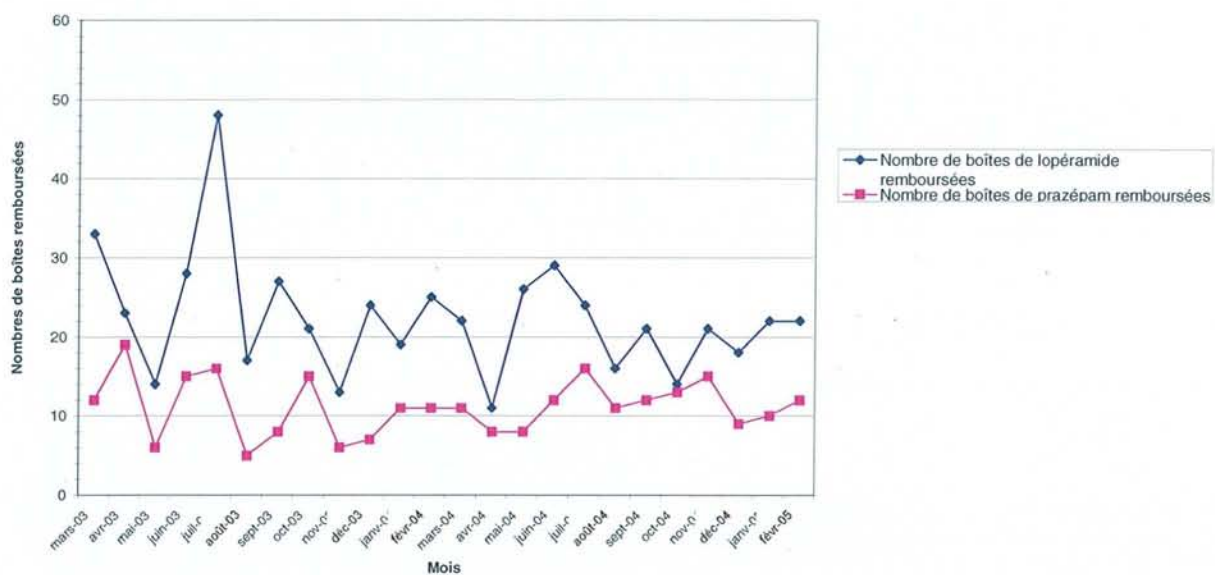
Autre consommation excessive

Sur la période de l'enquête, l'assurance maladie a remboursé 538 boîtes de lopéramide, un antidiarrhéique analogue structurel des opiacés, qui s'utilise à raison d'une posologie maximale de 16 mg/jour en cas de diarrhée aiguë et de 6 mg/jour en cas de diarrhée chronique [VID 05] ce qui devrait faire une délivrance maximale de 12 boîtes par mois si l'on reste à la posologie de 16 mg/jour pendant 30 jours. La quantité moyenne remboursée au patient était de 29 mg/jour. Au cours des 24 mois de l'enquête, la quantité minimale délivrée a été de 11

boîtes au mois d'avril 2004. En cas de diarrhée chronique, le patient n'aurait du recevoir que 5 boîtes par mois si les recommandations d'utilisation du produit avaient été respectées.

Suivi des délivrances excessives sur les 24 mois

Délivrances excessives pour le patient n° 2



PATIENT N°3

Qui est le patient ?

Le patient n°3 est un homme âgé de 41 ans en 2005.

Il résidait en Champagne-Ardenne.

Il bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur en raison de troubles spécifiques de la personnalité.

Le patient bénéficiait de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient a consulté 4 prescripteurs différents dont un neuropsychiatre et un psychiatre. Il lui a été délivré de la tianeptine dans 4 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été instauré par un spécialiste en psychiatrie (psychiatre ou neuropsychiatre) pour des motifs de déficience mentale et d'alcoolisme. Le patient a consommé de la tianeptine depuis plus de 5 ans.

Consommation de tianeptine

Déclarations du patient

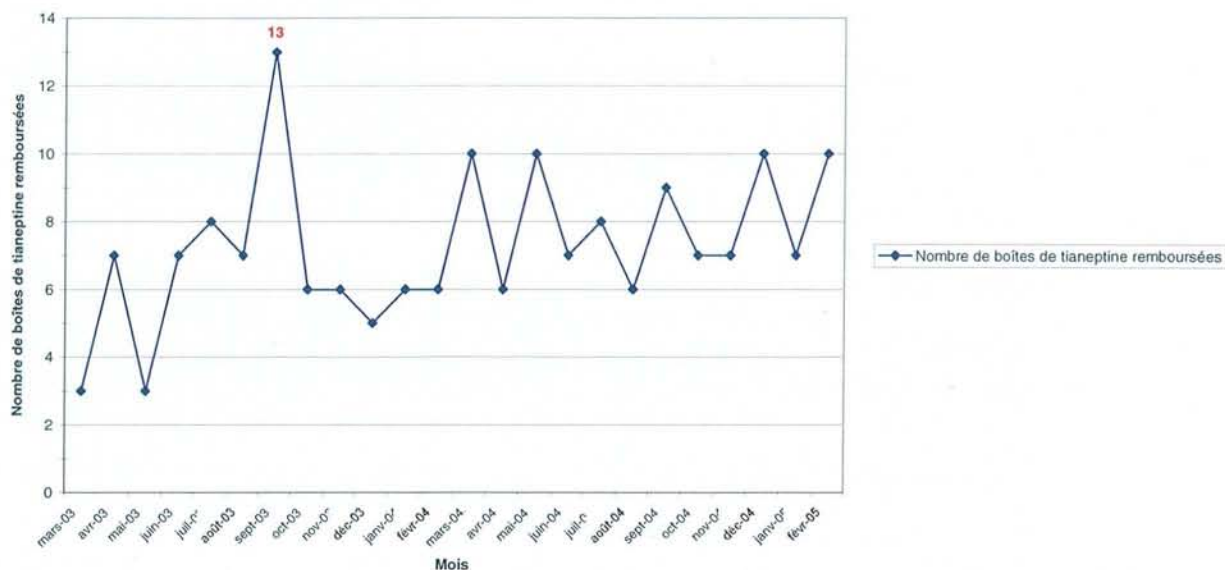
Le patient a déclaré prendre 4 comprimés de tianeptine par jour.

Données de l'enquête de l'assurance maladie

Chaque médecin a prescrit de la tianeptine à raison de 3 comprimés par jour. L'assurance maladie a remboursé 174 boîtes de tianeptine au cours des 24 mois de l'enquête ce qui correspond à une consommation moyenne de 7 comprimés par jour.

Suivi de la consommation sur 24 mois

Consommation de tianeptine du patient n°3



Traitements associés

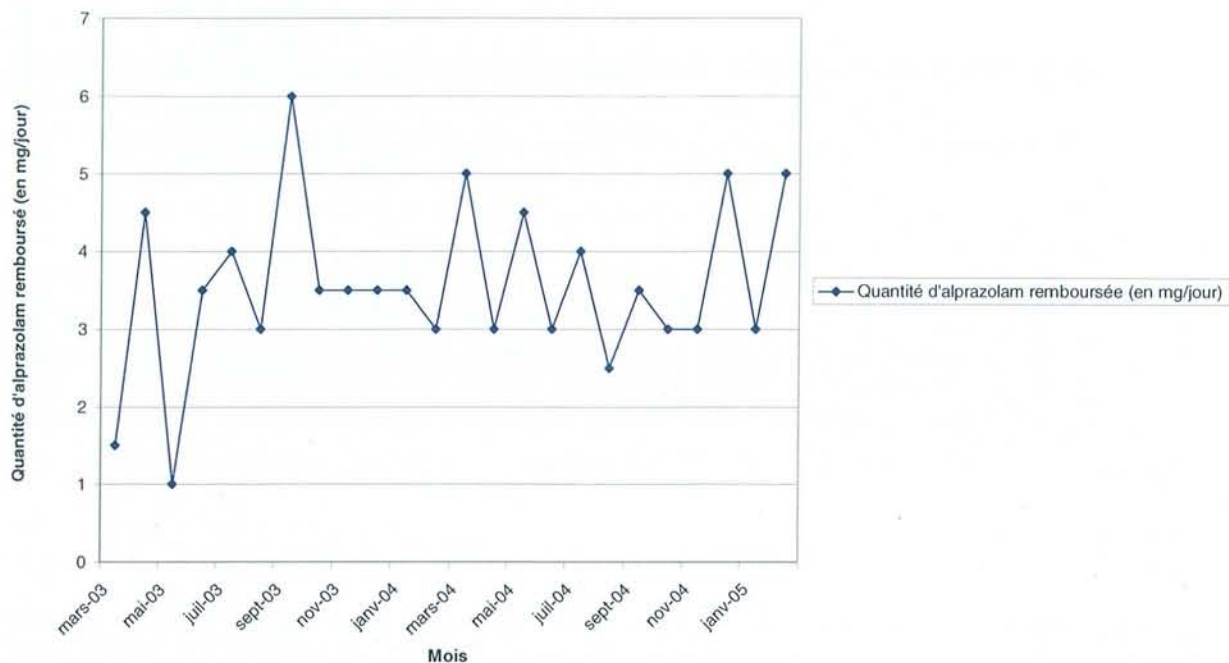
Médicaments psychotropes

Le patient a suivi un traitement anxiolytique de façon continue à des doses très élevées. Ainsi, l'assurance maladie a remboursé 170 boîtes d'alprazolam à 0,5 mg au cours des 24 mois de l'enquête. La posologie moyenne recommandée est de 1 à 2 mg/jour et la dose maximale est de 4 mg/jour [VID 05]. Si le patient avait consommé toutes les boîtes délivrées, cela correspondrait à une dose moyenne de 3,5 mg d'alprazolam par jour pendant 2 ans.

L'enquête révèle aussi une délivrance excessive de cyamémazine (TERCIAN®). La posologie maximale de ce neuroleptique peut atteindre 600 mg/jour. Chez le patient, la moyenne des 200 boîtes au dosage 100 mg et des 20 boîtes au dosage 25 mg aboutit à une dose de 705 mg de cyamémazine par jour.

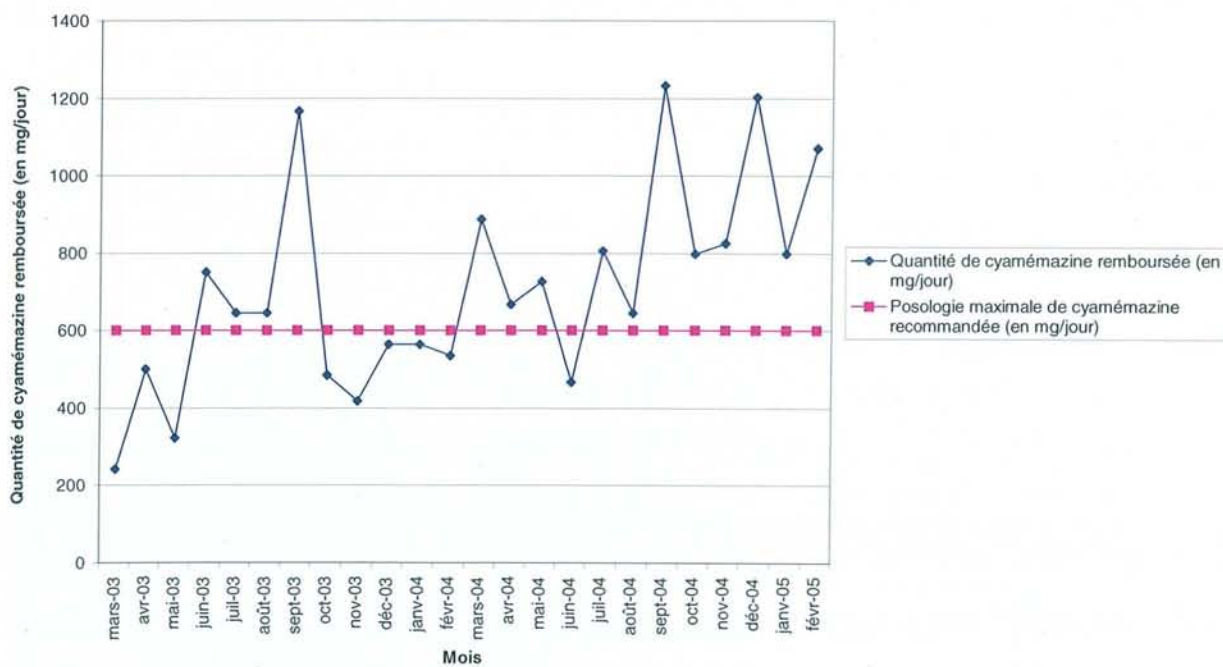
Graphique récapitulatif des remboursements d'alprazolam

Délivrance d'alprazolam au patient n°3



Graphique récapitulatif des délivrance de cyamémazine

Délivrance de cyamémazine au patient n°3



Autres médicaments

L'enquête met à jour une consommation très importante de la spécialité EUPHYTOSE® qui est un sédatif phytothérapique utilisé habituellement à une posologie maximale de 6 comprimés par jour. D'après les remboursements de l'assurance maladie, le patient aurait eu une consommation moyenne de 9 comprimés/jour au cours des 24 mois de l'enquête.

De même, les remboursements de paracétamol font état d'une consommation moyenne de 4200 mg/jour pendant les 24 mois de l'enquête ce qui dépasse la dose maximale recommandée qui est de 4000 mg/jour.

PATIENT N° 4

Qui est le patient ?

Le patient n° 4 est un homme âgé de 43 ans en 2005.

Il habitait en Champagne-Ardenne.

Il ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur.

Il n'était pas sous le régime de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient était suivi par 6 prescripteurs différents et il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 9 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Aucune information n'est connue concernant l'historique et les motifs de la délivrance de tianeptine pour ce patient.

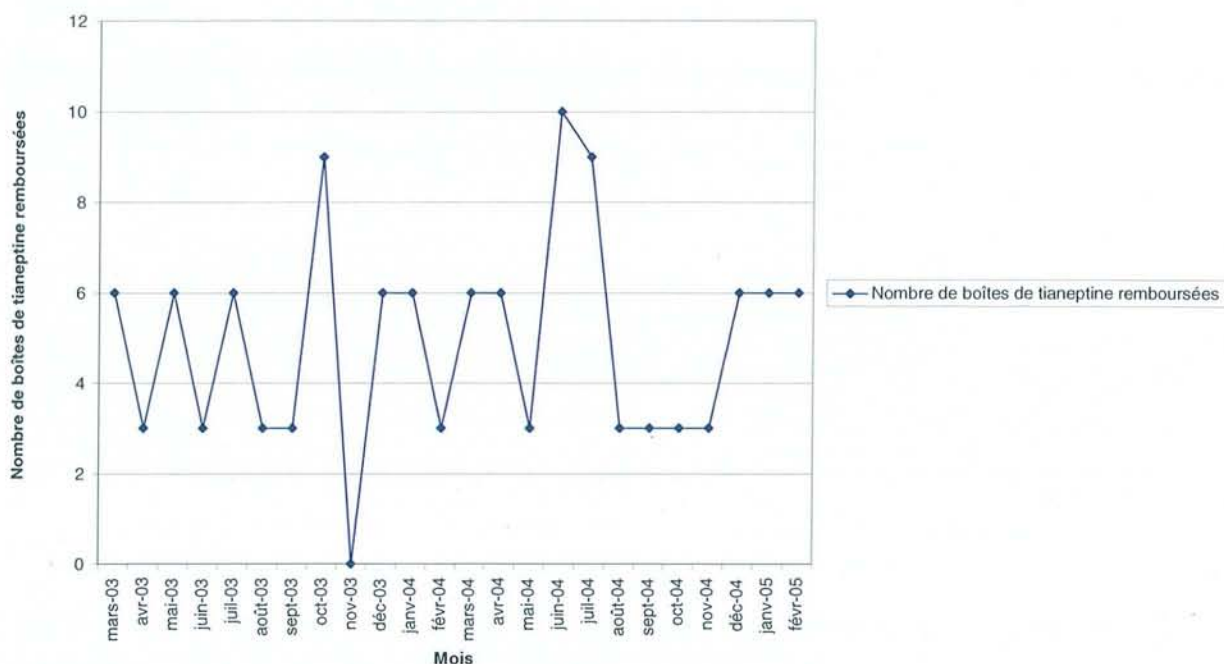
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

L'assurance maladie a remboursé 118 boîtes de tianeptine sur la période des 24 mois de l'enquête. Ces remboursements permettent d'évaluer la consommation moyenne du patient à 5 comprimés par jour. Le graphique récapitulatif de la consommation montre que la consommation de tianeptine reste stable.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°4



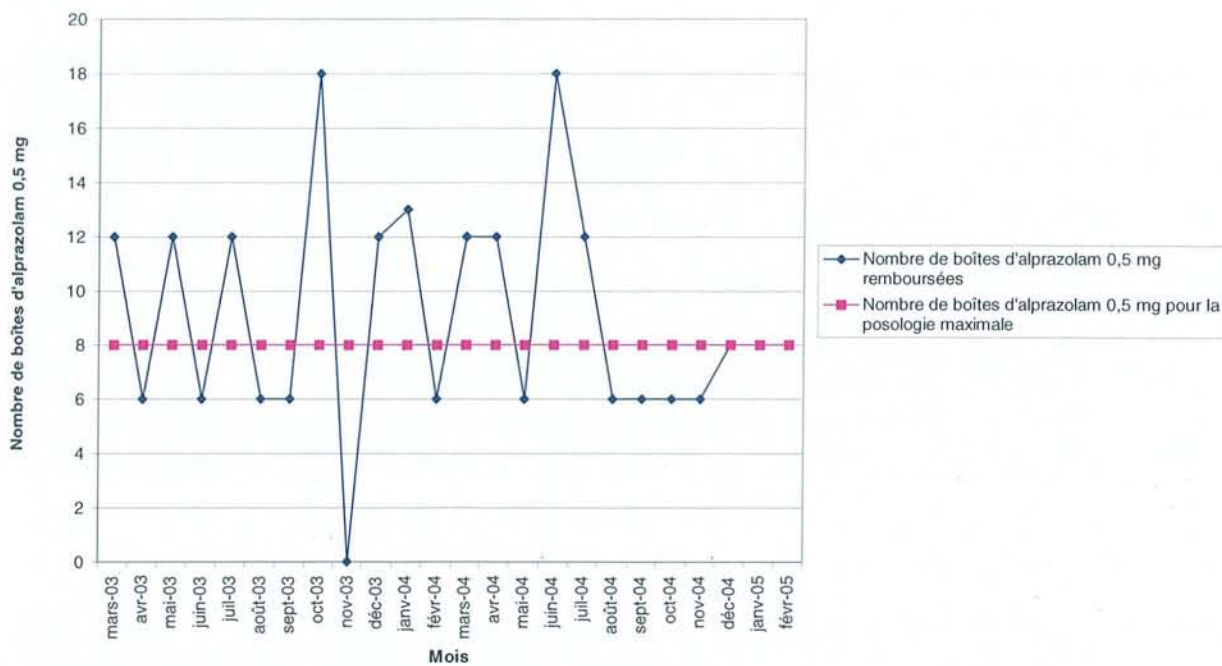
Traitements associés

Consommation d'anxiolytiques

L'assurance maladie a remboursé 217 boîtes d'alprazolam (XANAX®) à 0,5 mg pendant les 24 mois de l'enquête. La posologie maximale préconisée est de 4 mg/jour. Dans le cas de ce patient, si toutes les boîtes délivrées étaient consommées, le patient serait à une moyenne de 9 comprimés par jour, soit une dose moyenne de 4,5 mg d'alprazolam.

Graphique récapitulatif de la délivrance d'alprazolam 0,5 mg

Délivrance d'alprazolam au patient n°4 comparée à la délivrance maximale



PATIENT N°5

Qui est le patient ?

Le patient n°5 est un homme de 38 ans en 2005, il est donc né en 1967.

Il résidait en Champagne-Ardenne.

Il ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur. Sa situation économique ne relevait pas du régime de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Pendant les 24 mois de l'étude, le patient a consulté 31 prescripteurs différents. Il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 35 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

L'entretien suite à la convocation n'ayant pas eu lieu, nous n'avons pas d'informations concernant l'initiation du traitement par la tianeptine.

Consommation de tianeptine

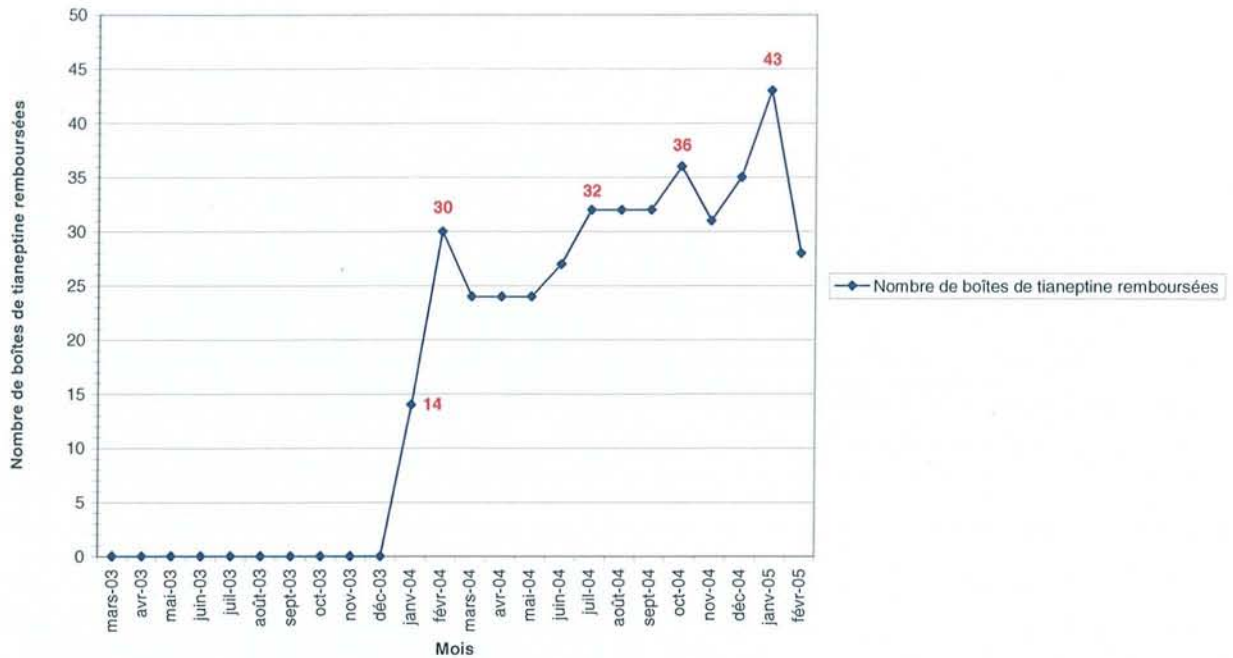
Données de l'assurance maladie

A la différence des autres patients, les remboursements de tianeptine n'ont commencé qu'à partir de janvier 2004. Mais dès le premier remboursement, la quantité délivrée était très largement supérieure aux recommandations pour la posologie (14 boîtes pour un mois au lieu de 3). Sur 14 mois, l'assurance maladie a remboursé 412 boîtes de tianeptine au patient ce qui donnerait, si le patient consommait toutes les unités délivrées, une moyenne de 30 boîtes par mois soit 30 comprimés par jour.

Mais l'observation du graphique permet de mettre en évidence une escalade progressive de la consommation de tianeptine. Le premier pallier est de 24 boîtes, puis un deuxième pallier s'installe à 32 boîtes 5 mois plus tard. Ce deuxième pallier précède un petit pic à 36 boîtes qui sera suivi d'un pic maximal de 43 boîtes remboursées.

Graphique récapitulatif de la consommation

Consommation de tianeptine du patient n°5



Traitements associés

Mis à part les remboursements de tianeptine, le patient n'a bénéficié, en 14 mois, que d'un seul remboursement pour un produit qui semble être une préparation.

PATIENT N°6

Qui est le patient ?

Le patient n°6 est une femme de 59 ans en 2005.

Elle résidait en Champagne-Ardenne.

Elle bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur en raison d'une cirrhose alcoolique et d'ostéoporose.

Ses ressources financières étaient suffisantes pour ne pas dépendre du régime de Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 3 prescripteurs différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 3 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

L'historique du traitement par la tianeptine n'est pas connu.

Consommation de tianeptine

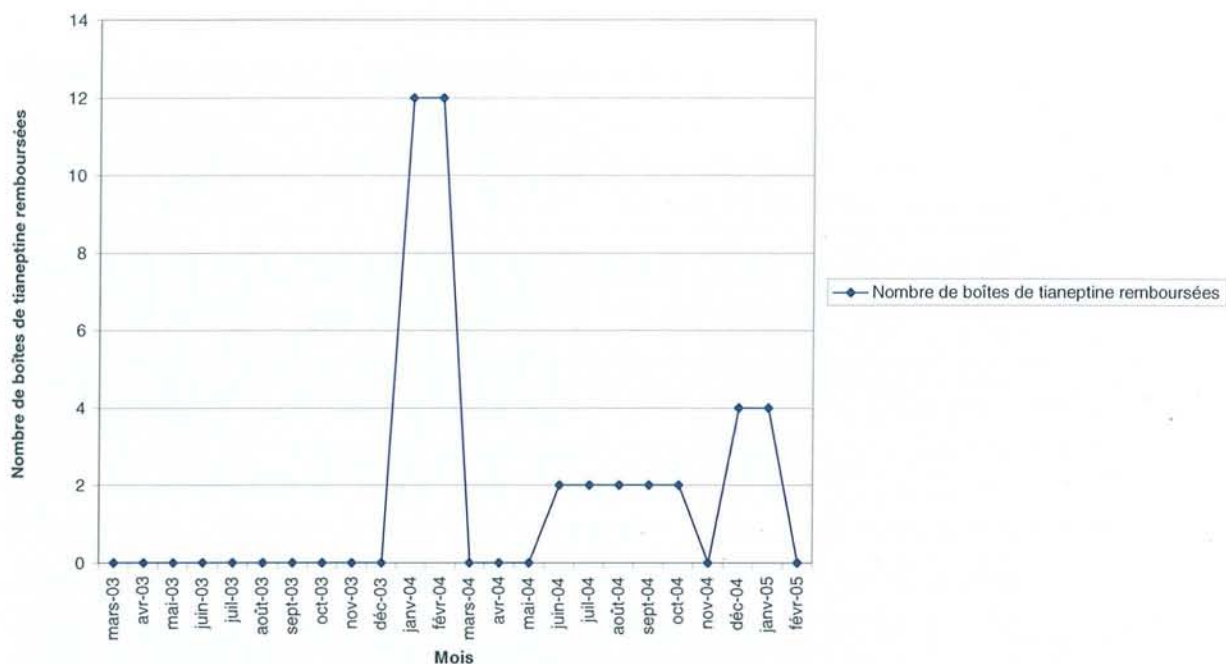
Données de l'assurance maladie

La délivrance de tianeptine ne s'est faite qu'à partir de janvier 2004. En janvier et en février 2004, l'assurance maladie a remboursé 12 boîtes de tianeptine par mois. Puis après ce pic, la patiente n'a pas eu de délivrance de tianeptine. C'est seulement 3 mois après que la délivrance de tianeptine est repassée à un niveau de 2 ou 4 boîtes par mois.

En considérant l'ensemble de la période où les délivrances de tianeptine ont eu lieu, c'est à dire 14 mois, la consommation moyenne serait de 3 comprimés par jour. Mais en ne comptant que les mois où l'Assurance Maladie a réellement remboursé de la tianeptine, soit 9 mois, la consommation moyenne serait de 4,5 comprimés par jour.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°6



Traitements associés

Médicaments psychotropes

La patiente était sous traitement anxiolytique par de l'oxazépam à 50 mg (SERESTA® 50) jusqu'en décembre 2003. Puis à partir du moment où il y a eu des délivrances de tianeptine, la patiente n'a plus reçu d'anxiolytique. Les remboursements d'oxazépam ne révélaient pas d'abus (remboursement de 3 boîtes par mois).

Antalgiques

L'assurance maladie a remboursé aussi des antalgiques à la fois morphiniques et non morphiniques. Ainsi, à partir de juin 2004 la patiente était sous sulfate de morphine à 10 mg (ACTISKENAN® 10). Les quantités délivrées se révèlent normales.

PATIENT N°7

Qui est le patient ?

Le patient n°7 est une femme âgée de 41 ans en 2005.

Elle résidait en Champagne-Ardenne.

Elle ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur.

Elle bénéficiait de la prise en charge par la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 4 médecins différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 11 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste. Cette prescription s'est faite dans un contexte de toxicomanie et de mésusage.

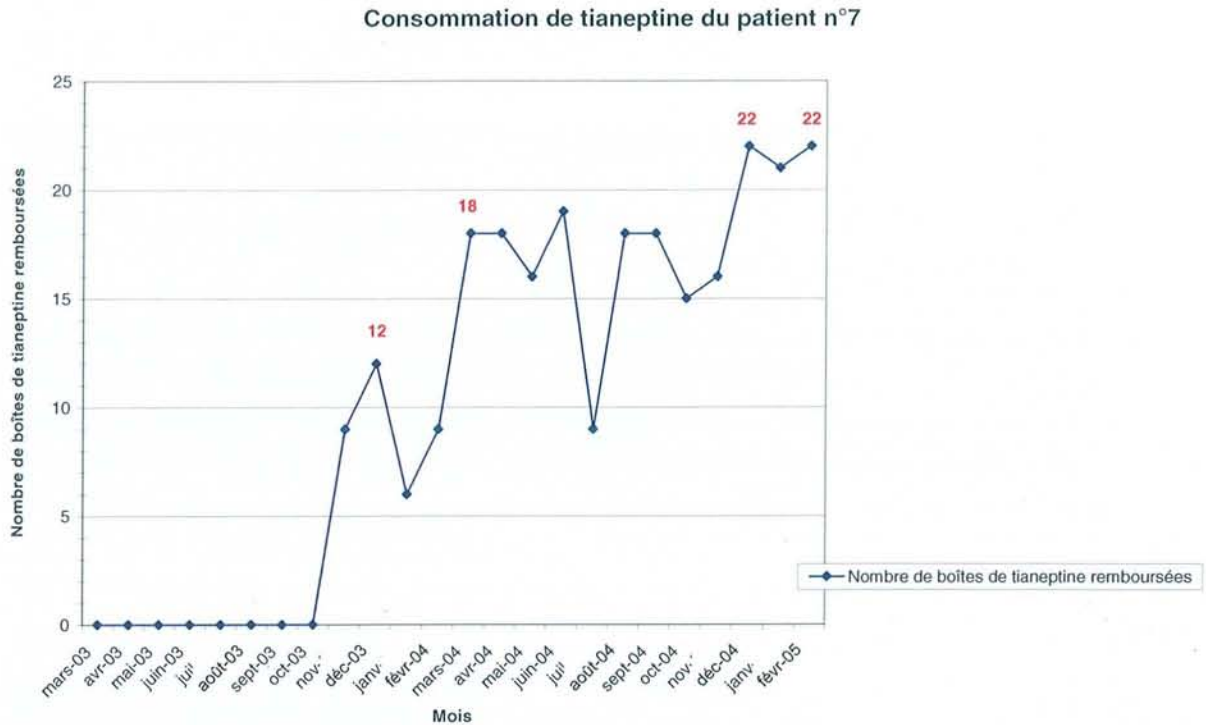
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

A la différence des autres patients, au début de la période sélectionnée pour l'enquête, la patiente ne bénéficiait pas de remboursements de tianeptine. C'est seulement à partir de novembre 2003 que l'assurance maladie a commencé à rembourser de la tianeptine en quantités qui dépassaient déjà les recommandations d'utilisation du médicament (9 comprimés par jour au lieu de 3 recommandés). Nous pouvons donc observer comment se met en place l'abus de consommation du produit. D'une délivrance de 9 boîtes le premier mois, les remboursements s'élèvent ensuite à 12 boîtes.

Pendant les 16 mois de l'enquête, l'assurance maladie a remboursé 248 boîtes de tianeptine, ce qui donnerait une consommation moyenne de 15 comprimés par jour si la patiente consommait personnellement toutes les boîtes délivrées. Mais l'observation du graphique montre une escalade du nombre de boîtes délivrées. De 12 boîtes, le patient va passer par un pallier à 18 boîtes remboursées pour arriver finalement à 22 boîtes de tianeptine délivrées.

Graphique de la consommation sur 24 mois



Traitements associés

Médicaments psychotropes

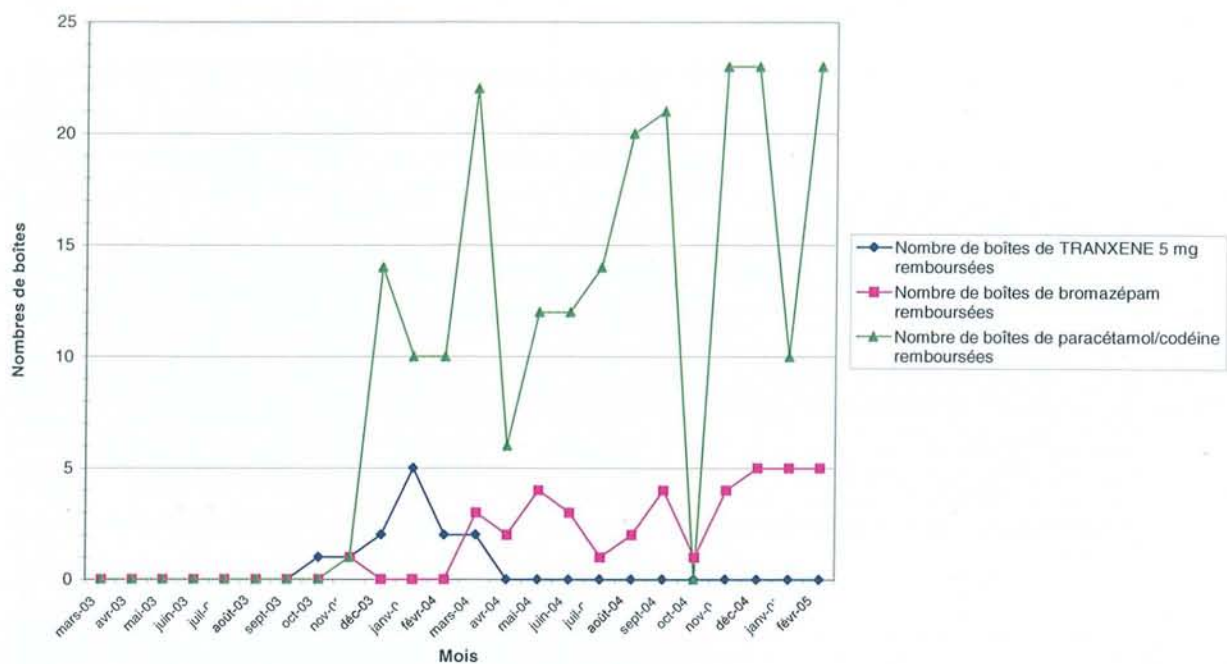
A partir d'octobre 2003, la patiente était sous traitement anxiolytique. Initialement, la patiente prenait du clorazépate dipotassique à 5 mg (TRANXENE® 5) puis progressivement elle a eu en même temps des remboursements de bromazépam à 6 mg. A la fin de l'étude, la patiente ne prenait plus qu'un seul anxiolytique mais à une posologie relativement élevée (30 mg/jour au lieu de 12 mg/jour recommandé).

Analgésique morphinique mineur

Nous constatons chez la patiente n°7 des remboursements réguliers de spécialités composées d'une association de paracétamol et de codéine. La posologie maximale de cette association est de 6 comprimés par jour ce qui donne une délivrance de 12 boîtes par mois au maximum. Ces quantités sont largement dépassées certains mois (cf. graphique de consommation). Par exemple, en mars 2004, la patiente a reçu 22 boîtes de l'association paracétamol/codéine.

Graphique récapitulatif des délivrances à la patiente n°7 sur 24 mois

Délivrance de psychotropes au patient n°7



PATIENT N°8

Qui est le patient ?

Le patient n°8 est un homme âgé de 62 ans en 2005.

Il résidait en Champagne-Ardenne.

Le patient bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur pour un trouble affectif bipolaire.

Il n'était pas sous le régime de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient était suivi par 3 prescripteurs différents. Il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 5 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste pour soulager des épisodes anxieux et une psychose. Ce traitement est suivi depuis plus de 5 ans par le patient.

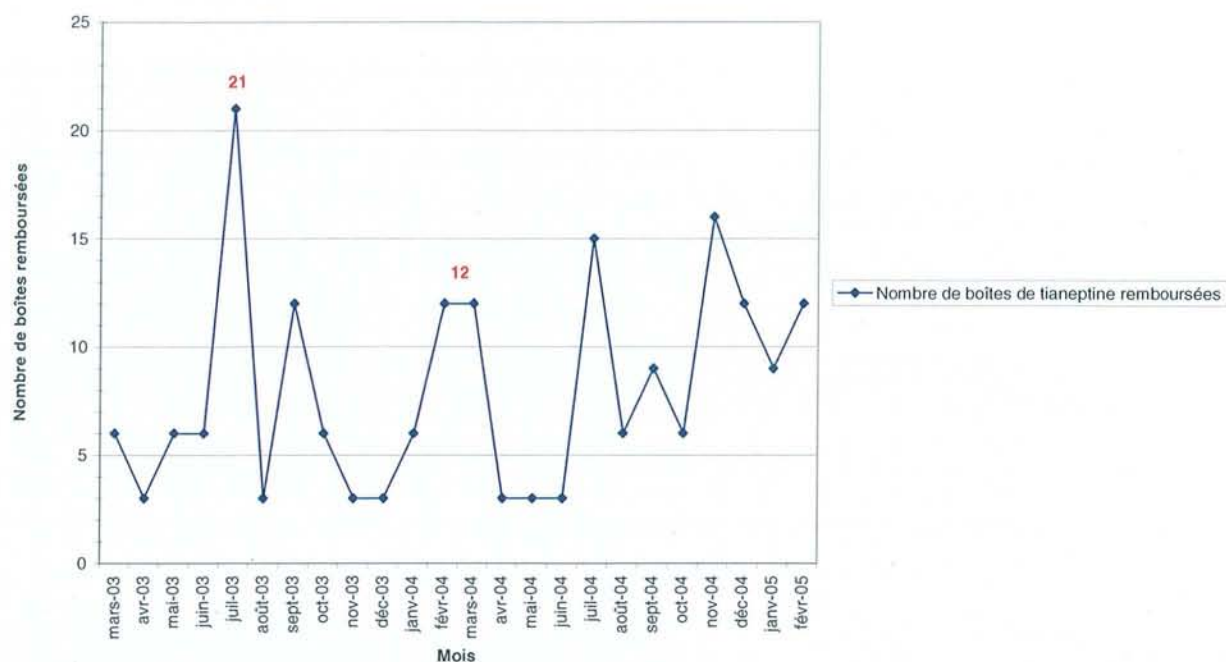
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

Au cours du dernier mois de l'enquête, le patient a consommé 12 comprimés de tianeptine. Sur la période des 24 mois, 193 boîtes de tianeptine ont été remboursées au patient, soit une consommation moyenne de 8 comprimés par jour. Les délivrances de tianeptine alternent entre des quantités très élevées, en général isolées. Par exemple, il y a eu un remboursement de 21 boîtes au mois de juillet 2003 mais aussi certains mois des quantités correspondant au RCP.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine sur 24 mois

Consommation de tianeptine du patient n°8



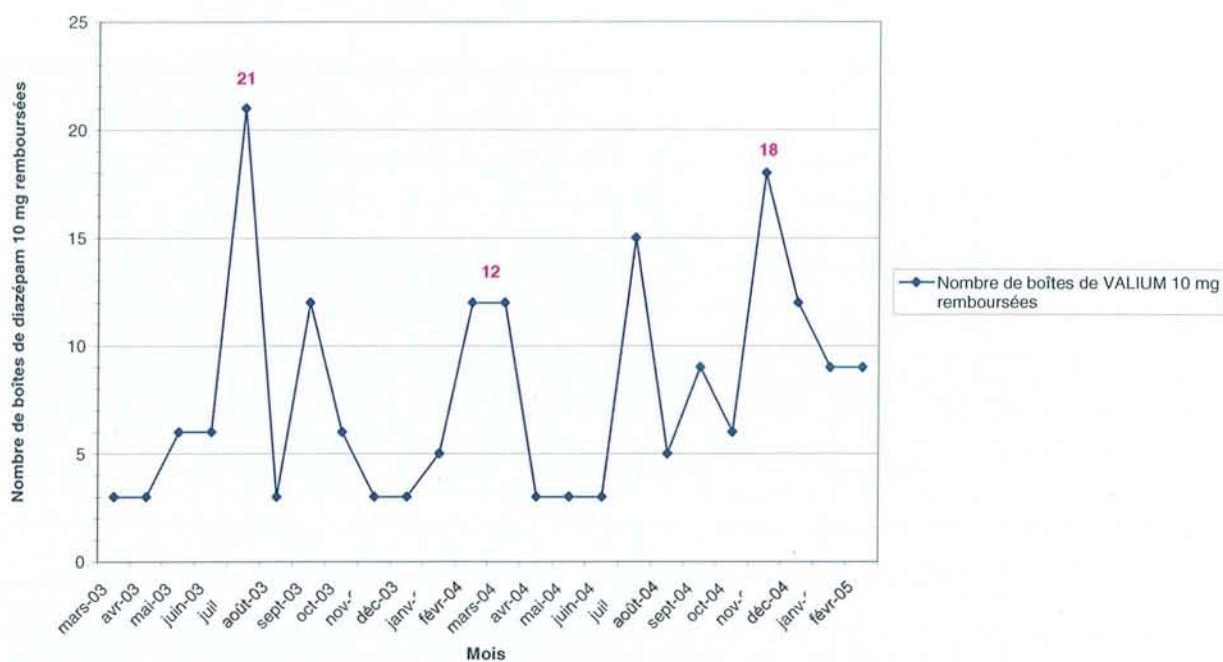
Traitements associés

Consommation d'anxiolytiques

Le patient prenait du diazépam à 10 mg (VALIUM® 10) qui est un anxiolytique. La posologie du diazépam est de 5 à 20 mg/jour et elle peut atteindre 40 mg/jour. 187 boîtes de VALIUM® à 10 mg ont été délivrées pendant les 24 mois de l'enquête. La consommation moyenne du patient serait donc de 7,5 comprimés par jour soit 75 mg de diazépam par jour.

Graphique récapitulatif des remboursements de diazépam 10 mg

Délivrances de diazépam 10 mg (VALIUM) pour le patient n°8



Consommation de neuroleptiques

L'assurance maladie a aussi remboursé un neuroleptique : la cyamémazine (TERCIAN®) au dosage de 25 mg. Sur les 24 mois, 30 boîtes ont été délivrées au patient ce qui donnerait une consommation moyenne d'un peu plus de 25 mg de cyamémazine par jour. Cette consommation reste raisonnable.

PATIENT N°9

Qui est le patient ?

Le patient est un homme âgé de 40 ans en 2005.

Il résidait en Champagne-Ardenne.

Il bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur en raison de troubles spécifiques de la personnalité.

Sa situation économique ne lui permettait pas de bénéficier de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient a consulté 4 prescripteurs différents dont un psychiatre. Un établissement est à l'origine de certaines prescriptions. Il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 4 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été initié par un médecin généraliste en raison de troubles graves de la personnalité et d'une conduite addictive notamment vis-à-vis de l'alcool. Le patient était anxieux et dépressif.

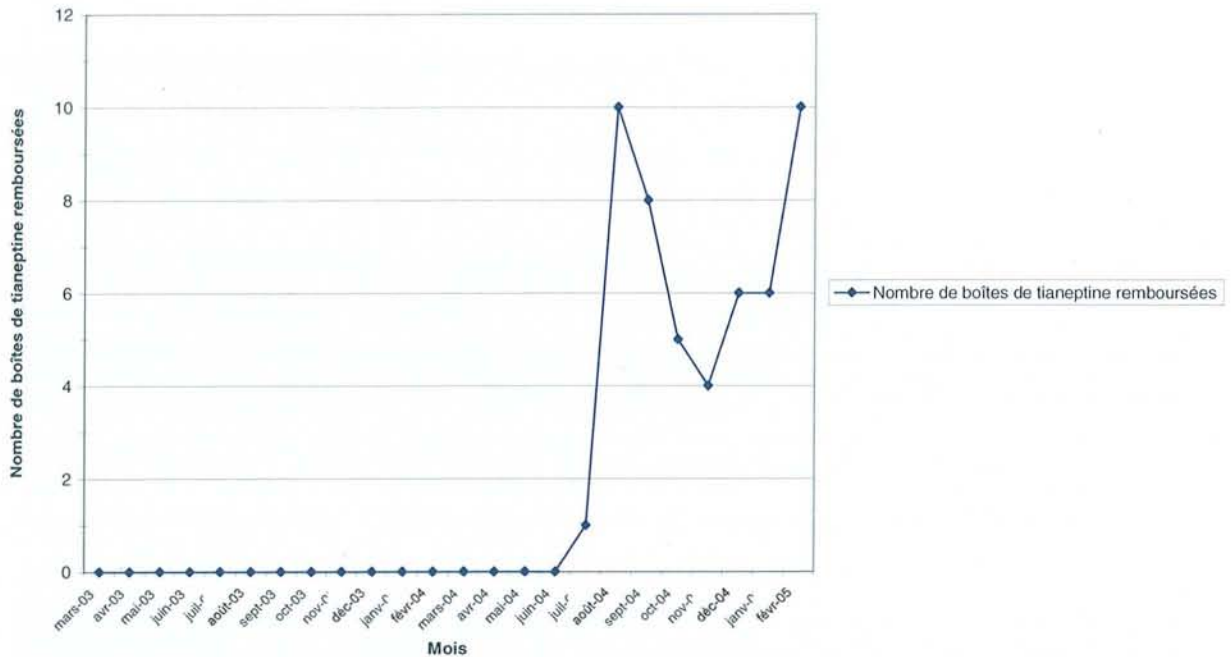
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

Les remboursements de tianeptine n'ont commencé qu'à partir de juillet 2004. En 8 mois l'assurance maladie a remboursé 50 boîtes de tianeptine ce qui fait une moyenne de 6 boîtes par mois. Après un pic de départ de 10 boîtes délivrées qui redescend progressivement, les délivrances se présentent sur le mode de l'escalade.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°9



Traitements associés

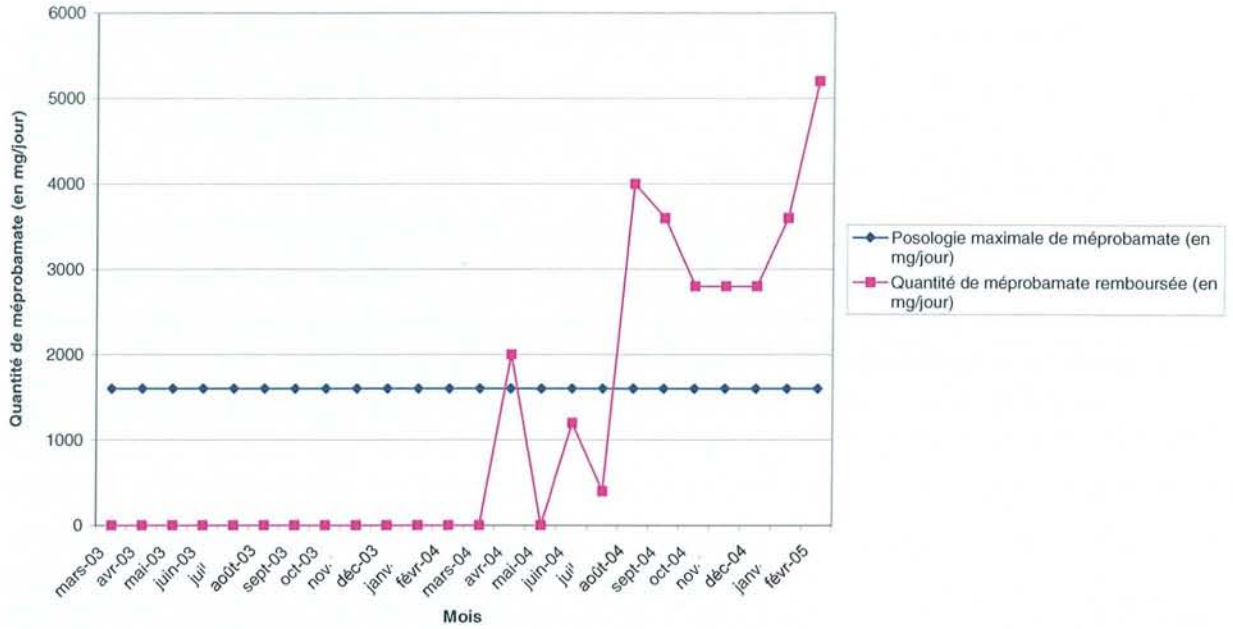
Psychotropes remboursés

Les remboursements du patient indiquent un traitement par un antidépresseur imipraminique, la dosulépine à 25 et 75 mg (PROTHIADEN® 25 et 75), qui a été arrêté un mois avant le début du traitement par la tianeptine. Les quantités remboursées ne suggèrent pas une consommation excessive.

Au début de l'enquête, le patient était sous traitement neuroleptique par cyamémazine à 25 mg (TERCIAN® 25) à des doses correspondant aux recommandations. Puis la cyamémazine a été remplacée par un anxiolytique : le méprobamate à 400 mg (EQUANIL® 400). Les quantités de méprobamate remboursées par la sécurité sociale sont très supérieures aux quantités recommandées pour un bon usage du médicament. Ainsi, en septembre 2004 par exemple, la quantité de méprobamate remboursée était de 3600 mg/jour alors que la posologie maximale recommandée est de 1600 mg/jour.

Graphique récapitulatif des délivrances de méprobamate

Quantité de méprobamate délivrée au patient n°9 comparée à la posologie maximale recommandée



PATIENT N°10

Qui est le patient ?

Le patient n°10 est un homme de 40 ans en 2005. Il résidait en Champagne-Ardenne.

Il n'était pas en affection de longue durée (ALD) et donc il ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur.

Les conditions économiques du patient lui permettaient de bénéficier de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient était suivi par 7 prescripteurs différents. Il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 5 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

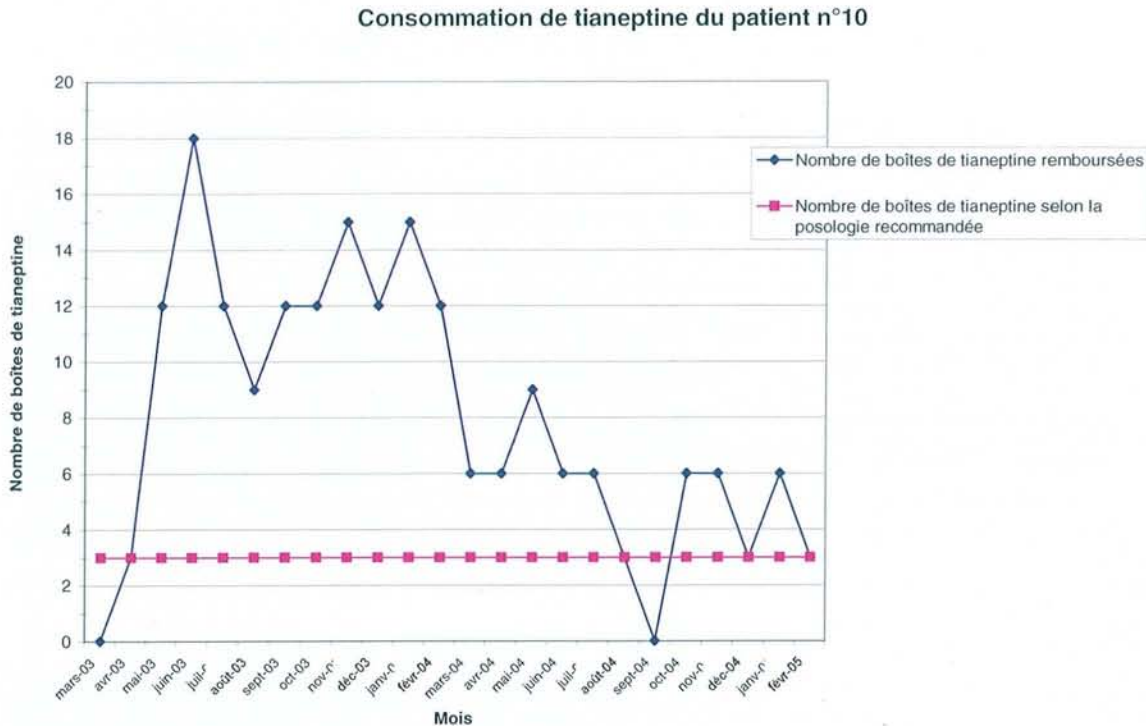
Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste en raison d'un état dépressif du patient.

Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

L'assurance maladie a remboursé 192 boîtes de tianeptine pendant les 24 mois de l'enquête ce qui ferait une consommation moyenne de 8 comprimés par jour. Mais dans le cas de ce patient, la consommation moyenne ne révèle pas fidèlement la tendance de consommation du patient. Ainsi, le graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine sur les 24 mois montre que la consommation excessive initiale tend à revenir à des valeurs plus raisonnables pendant les 9 derniers mois de l'enquête. D'une délivrance de 18 boîtes en mai 2003, l'assurance maladie n'a "plus remboursé que" 6 boîtes en octobre 2004. Face à cette décroissance des remboursements de tianeptine on peut se demander si l'abus du patient n'avait pas été déjà diagnostiqué au début de l'enquête voire même avant et un sevrage aurait été mis en place.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine au cours des 24 mois



Traitements associés

Antidépresseurs

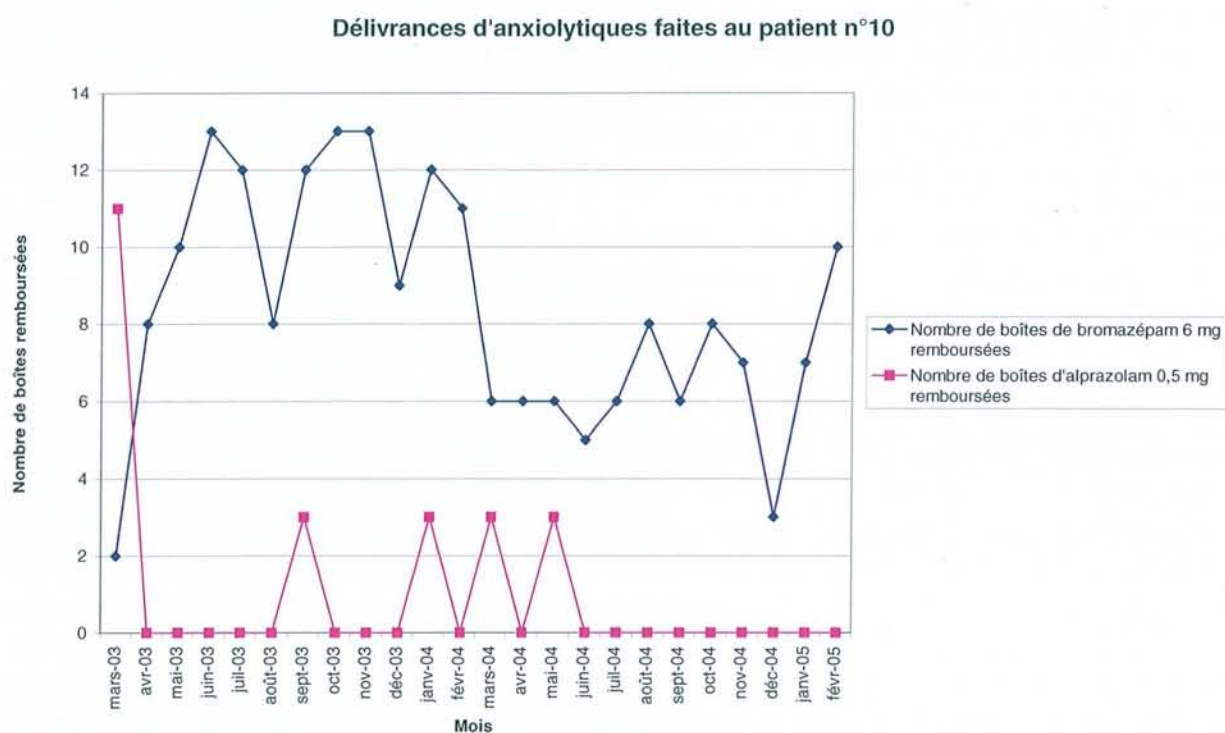
En plus des délivrances de tianeptine, le patient a reçu aussi d'autres antidépresseurs. L'assurance maladie a remboursé de la miansérine (ATHYMIL®) à 30 et 60 mg (remboursements respectivement de 4 et 2 boîtes), du milnacipran (IXEL®) à 25 et 50 mg (remboursements respectivement de 3 et 5 boîtes), de la fluoxétine (PROZAC®) (4 boîtes remboursées au mois de mars 2003), du citalopram (SEROPRAM®) (2 boîtes remboursées) et de la mirtazapine (NORSET®) à 15 mg (11 boîtes remboursées). Parmi ces antidépresseurs délivrés, seul la tianeptine a fait l'objet de remboursements excessifs.

Anxiolytiques

L'assurance maladie a remboursé de façon continue deux anxiolytiques : le bromazéпам (LEXOMIL®) et l'alprazolam (XANAX®) à 0,50 mg. Mis à part un pic de délivrance de 11 boîtes en mars 2003, les remboursements d'alprazolam ne révèlent pas une consommation abusive. A partir de juin 2004, l'assurance maladie n'a plus remboursé d'alprazolam. Par

contre, avec 201 boîtes de 30 comprimés remboursées pendant les 24 mois de l'enquête, les délivrances de bromazépam sont excessives. Pendant 11 mois, d'avril 2003 à février 2004, la moyenne du nombre des boîtes remboursées est de 11 par mois estimant ainsi la consommation moyenne à 66 mg/jour au lieu des 18 mg/jour recommandés en ambulatoire. Au cours des 12 mois restant, de mars 2004 à février 2005, la délivrance moyenne est passée à 6 boîtes par mois ce qui correspond à 36 mg/jour. Cette posologie reste supérieure à la posologie recommandée en ambulatoire.

Graphique récapitulatif des remboursements d'anxiolytiques



Hypnotiques

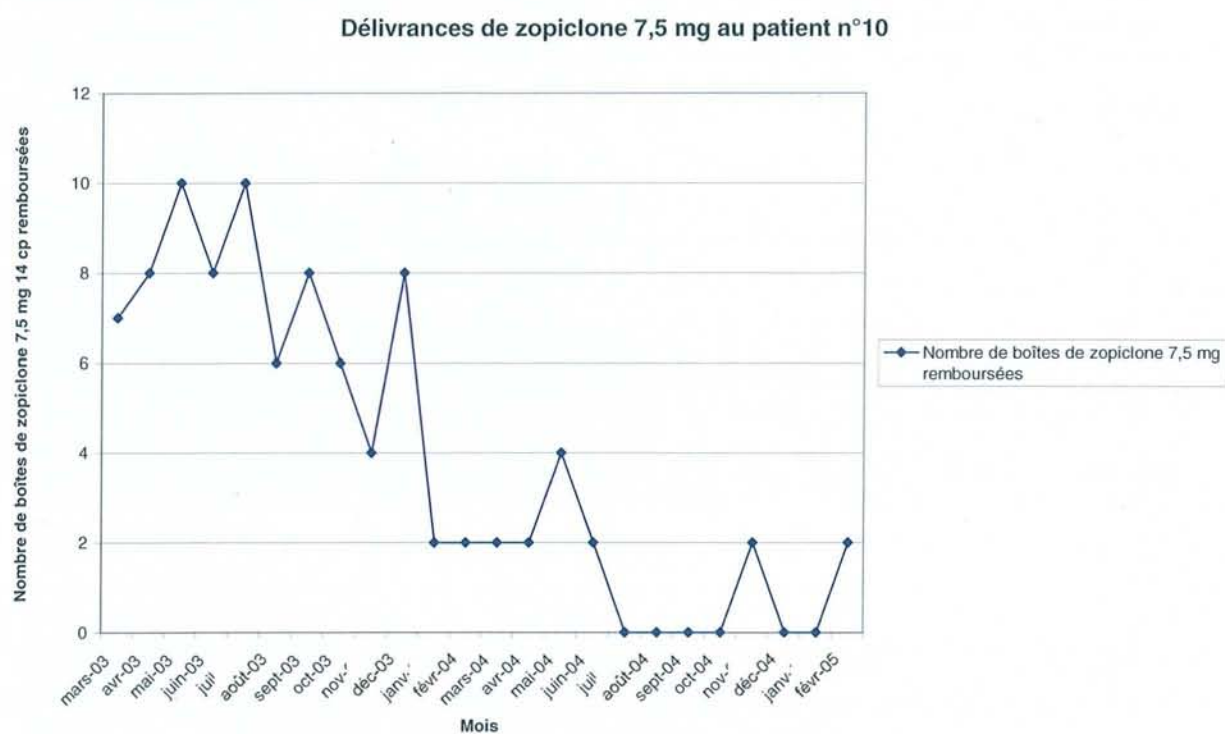
Les remboursements du patient n°10 font état d'une délivrance d'hypnotiques continue. De mars à décembre 2003, l'assurance maladie a remboursé des quantités excessives de zopiclone (IMOVANE®) 7,5 mg. Ainsi, pendant 10 mois, les délivrances de zopiclone étaient en moyenne de 7 boîtes de 14 comprimés par mois. A partir de janvier 2004 les remboursements de zopiclone sont redevenus conformes aux recommandations qui préconisent une délivrance maximale de 2 boîtes de 14 comprimés par mois.

En plus de la zopiclone, l'assurance maladie rembourse de façon régulière une ou deux boîtes de NOCTRAN®.

Mais à partir de janvier 2004, la zopiclone et NOCTRAN® n'ont pas été les seuls hypnotiques délivrés. Le patient a, en effet, reçu une boîte de zolpidem (STILNOX®) en janvier et en février. Puis aux mois d'avril, juin et août l'assurance maladie a remboursé du loprazolam (HAVLANE®). Parmi ces hypnotiques, seule la zopiclone a été délivrée en quantités abusives.

Les remboursements de zopiclone à 7,5 mg deviennent beaucoup plus épisodiques à partir de juillet 2004. On pourrait croire que le patient a stoppé toute consommation de zopiclone mais le patient est passé au dosage 3,75 mg.

Graphique récapitulatif des remboursements de zopiclone 7,5 mg



Remarque concernant le patient n°10

La liste des produits délivrés au patient n°10 au cours des 24 mois par l'assurance maladie est impressionnante par le nombre d'unités remboursées (en moyenne 57 boîtes par mois) et par la diversité des spécialités "testées". A la suite de l'entretien réalisé lors de la convocation du patient, il a été noté dans son dossier qu'il présentait une névrose hypochondriaque et qu'il

évaluait dans un contexte de toxicomanie aux psychotropes. Les 7 prescripteurs différents et les 5 pharmacies différentes attestent d'un nomadisme médical.

Face à tous ces remboursements, le patient a prétendu ne pas consommer tout ce qu'il s'est fait délivrer.

PATIENT N°11

Qui est le patient ?

Le patient n°11 est une femme de 37 ans en 2005.

Elle résidait en Champagne-Ardenne.

Elle ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur. Elle ne bénéficiait pas non plus de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 8 médecins différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 10 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste pour soigner une dépression.

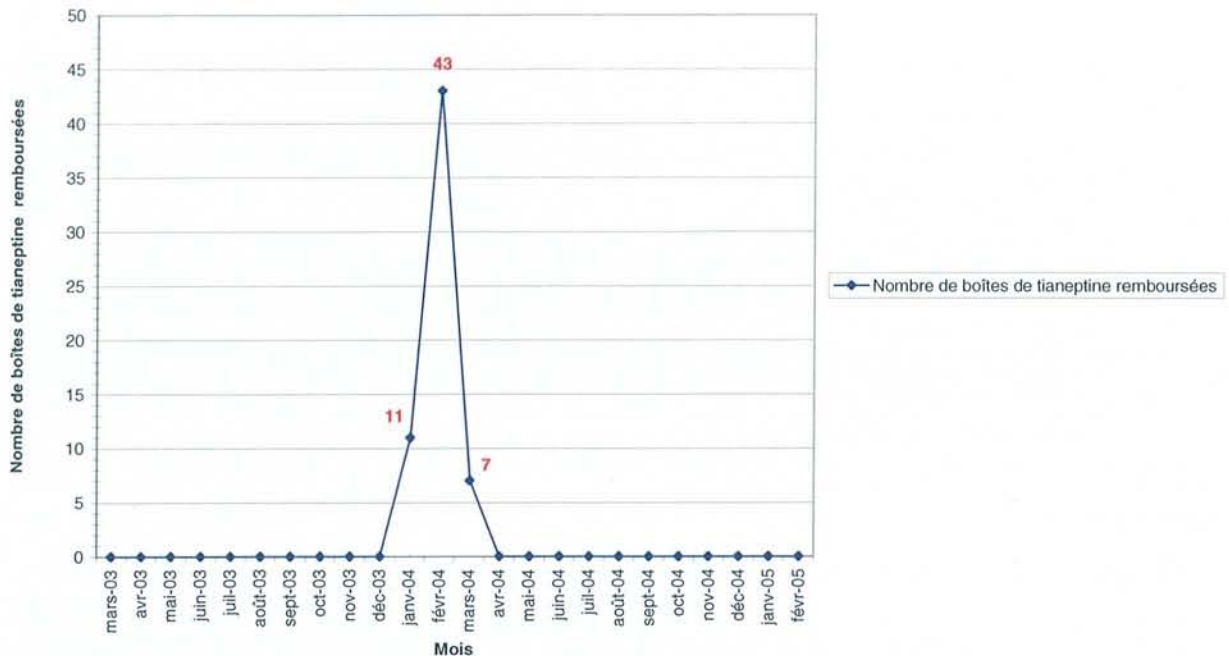
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

Les remboursements de tianeptine n'ont eu lieu que sur les mois de janvier, février et mars 2004. En 3 mois, l'assurance maladie a remboursé 61 boîtes de tianeptine. Le cas de cette patiente nous permet d'observer l'escalade de la consommation de tianeptine et son sevrage.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°11



Traitements associés

Consommation de psychotropes

- *Anxiolytiques*

Sur les 24 mois de l'enquête, l'assurance maladie a initialement remboursé du bromazépam 6 mg. Les posologies maximales recommandées par le Vidal pour cet anxiolytique sont 12 mg en ambulatoire et 36 mg chez un sujet hospitalisé [VID 05]. Chez la patiente, les quantités remboursées, en moyenne à 24 mg/jour, ont dépassé largement les posologies recommandées en ambulatoire. Le pic de février 2004, 13 boîtes de bromazépam 6 mg remboursées, correspond au pic de tianeptine.

Les sevrages du bromazépam et de la tianeptine ont été accompagnés par la prescription d'hydroxyzine, un anxiolytique vendu sous le nom d'ATARAX® à 100 mg, à partir du mois d'avril 2004. Les quantités remboursées par l'assurance maladie, de 100 à 400 mg/jour selon les mois, restent dans les valeurs recommandées par le Vidal qui sont normalement de 100 mg/jour et qui peuvent atteindre 300 mg/jour.

- *Antidépresseurs*

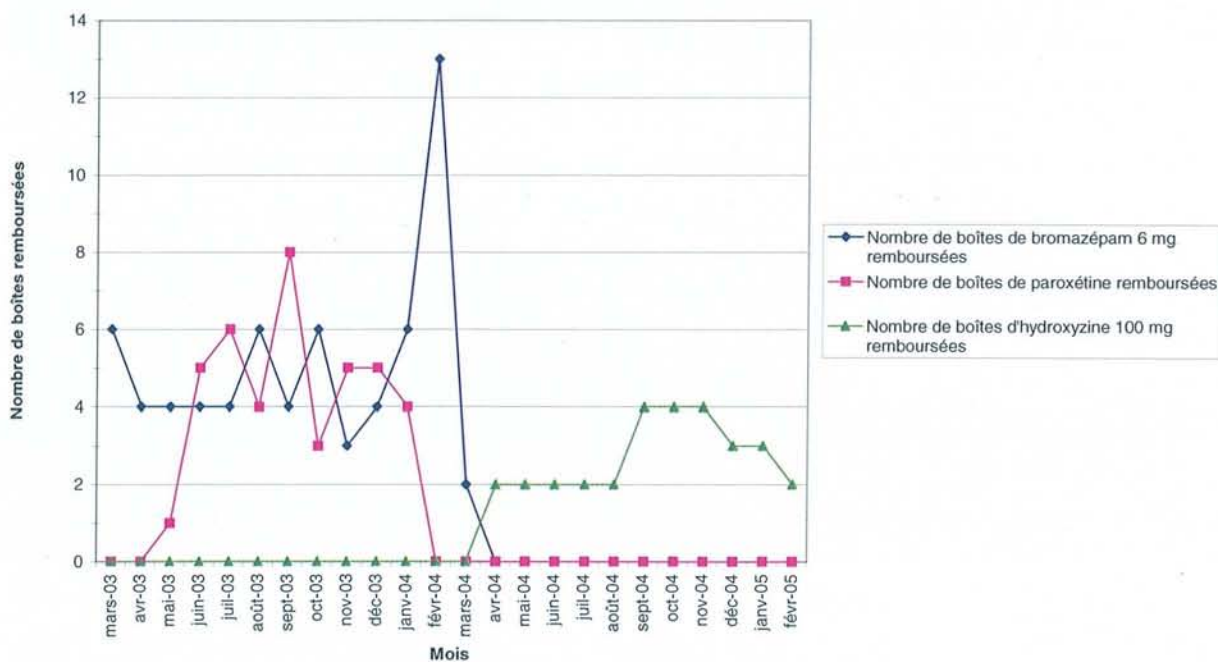
A partir de mai 2003, l'assurance maladie a remboursé de la paroxétine 20 mg, un antidépresseur sérotoninergique vendu sous le nom de DEROXAT®. La posologie normale

recommandée par le RCP dans le Vidal est de 20 mg/jour. Elle peut atteindre 60 mg/jour. Dans le cas de la patiente n°11, les quantités remboursées ont toujours dépassé les 20 mg/jour mais, mis à part un pic à 80 mg/jour en septembre 2003, elles n'ont pas dépassé les 60 mg/jour.

Le sevrage de cet antidépresseur s'est fait au moment de la consommation excessive de bromazépam et de tianeptine.

Graphique récapitulatif des remboursements de psychotropes

Délivrances de psychotropes au patient n°11



PATIENT N°12

Qui est le patient ?

Le patient n°12 est un homme de 41 ans en 2005.

Il résidait dans la région Lorraine mais l'assuré a déménagé dans une autre région.

Nous ne savons pas si le patient bénéficiait du ticket modérateur. Nous ne savons pas non plus s'il bénéficiait ou non de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient a consulté 15 prescripteurs différents, uniquement des médecins généralistes. Il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 15 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le patient ayant déménagé, il n'a pas été possible de le convoquer pour obtenir des informations concernant la mise en place du traitement par la tianeptine.

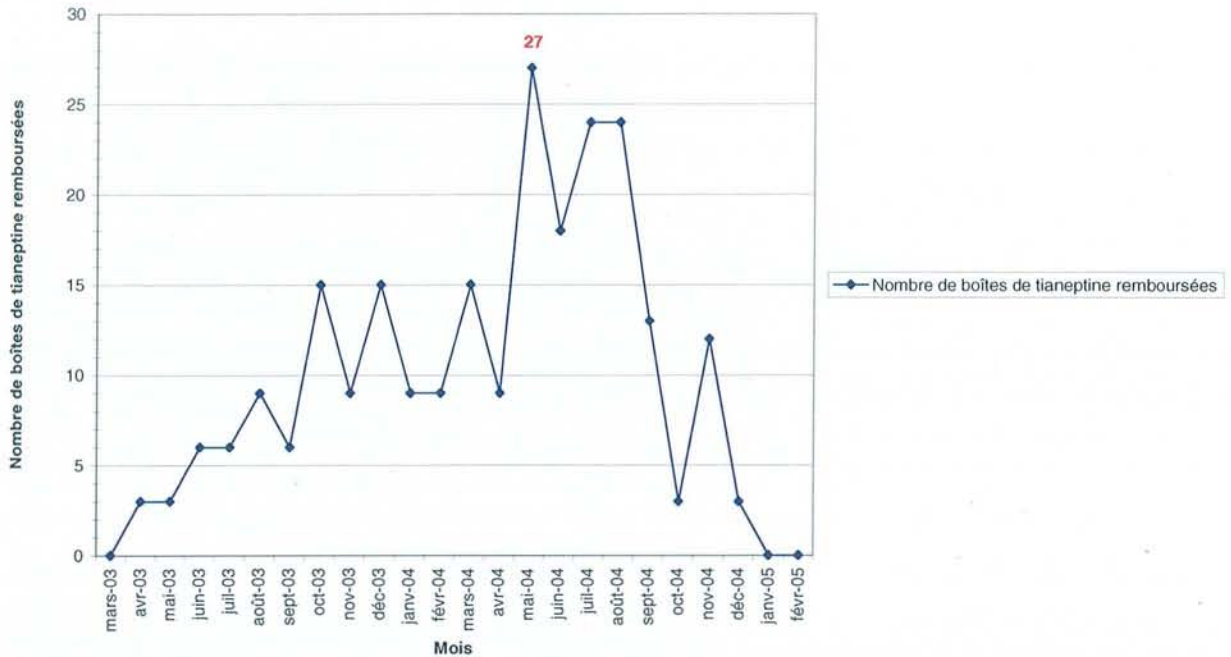
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

Les remboursements concernant le patient n°12 n'ont commencé qu'en avril 2003 et se sont terminés en décembre 2004 ce qui fait une période de 21 mois. Pendant ces 21 mois, l'assurance maladie a remboursé 238 boîtes de tianeptine donnant donc une quantité moyenne de 11 boîtes remboursées par mois. En observant le graphique de consommation, basé sur le nombre de boîtes de tianeptine remboursées, nous pouvons constater que l'augmentation de la consommation se fait de manière progressive par paliers. Ainsi, les remboursements sont passés de 3 à 6 puis à 9 boîtes pour atteindre en octobre 2003 un palier à 15 boîtes. Les délivrances maximales ont été atteintes entre mai et août 2004, suivies d'une décroissance du nombre d'unités délivrées.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°12



Traitements associés

Remboursements de psychotropes

Il est intéressant de constater que la majorité des remboursements pour le patient n°12 concernent des médicaments psychotropes.

- *Hypnotiques*

De nombreux remboursements ont concerné la classe des hypnotiques. Ainsi, l'assurance maladie a remboursé 66 flacons d'alimémazine (THERALENE®), 46 boîtes de NOCTRAN®, 24 boîtes de flunitrazépam (ROHYPNOL®) à 1 mg, 14 boîtes de lormétazépam (NOCTAMIDE®) à 2 mg, de la zopiclone et du zolpidem. Tous ces remboursements ont eu lieu sur une période de 21 mois.

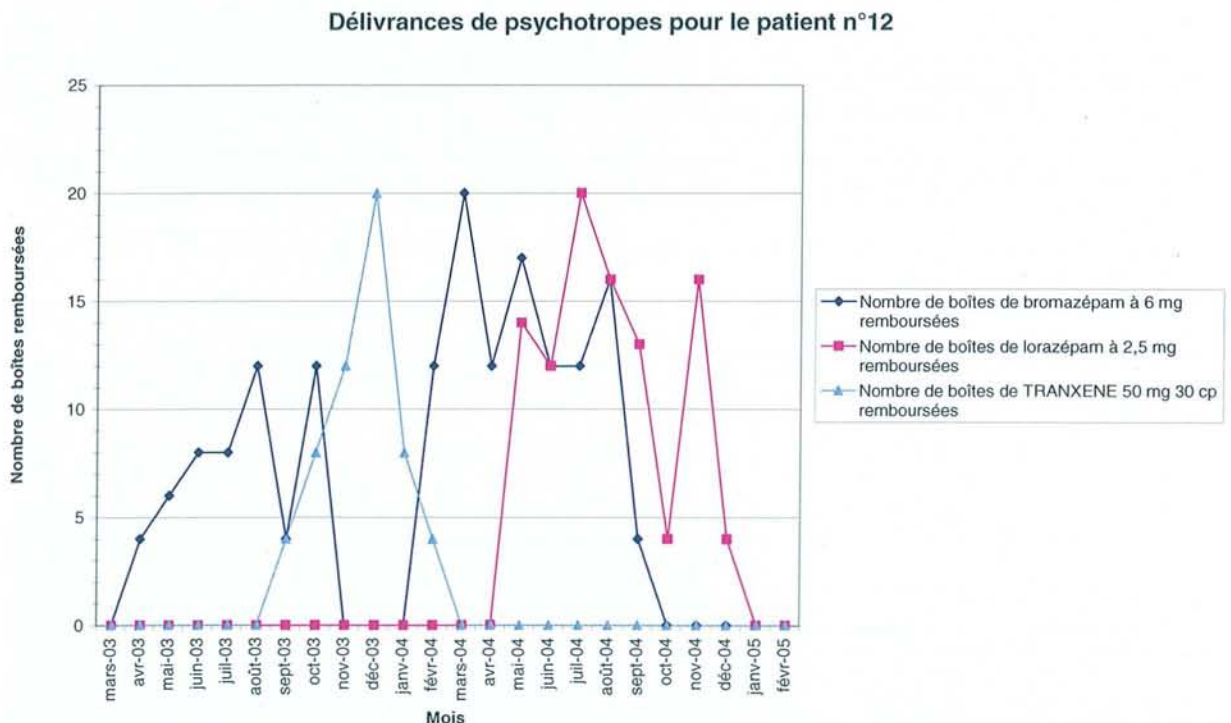
- *Anxiolytiques*

Le patient a bénéficié du remboursement de 3 anxiolytiques différents. Tout d'abord, le bromazépam a été remboursé de façon régulière sauf au moment des remboursements de clorazépate dipotassique à 50 mg (TRANXENE® 50). La posologie moyenne remboursée au patient était de 60 mg/jour de bromazépam. La posologie maximale recommandée est de 36 mg/jour [VID 05].

Pendant 6 mois, de septembre 2003 à février 2004, l'assurance maladie a remboursé du clorazépate dipotassique à 50 mg. La dose moyenne remboursée était de 450 mg/jour. Chaque mois, la quantité remboursée est supérieure à la posologie recommandée en ambulatoire qui est de 50 mg/jour et même de la posologie recommandée au cours d'une hospitalisation qui est de 200 mg/jour [VID 05].

Enfin, après l'arrêt du clorazépate dipotassique à 50 mg (TRANXENE® 50), les remboursements se sont portés sur du lorazépam à 2,5 mg (TEMESTA® 2,5). Avec cet anxiolytique aussi, les quantités remboursées étaient excessives. Ainsi, en 8 mois, l'assurance maladie a remboursé 99 boîtes de lorazépam ce qui ferait une consommation moyenne de 30 mg de lorazépam par jour.

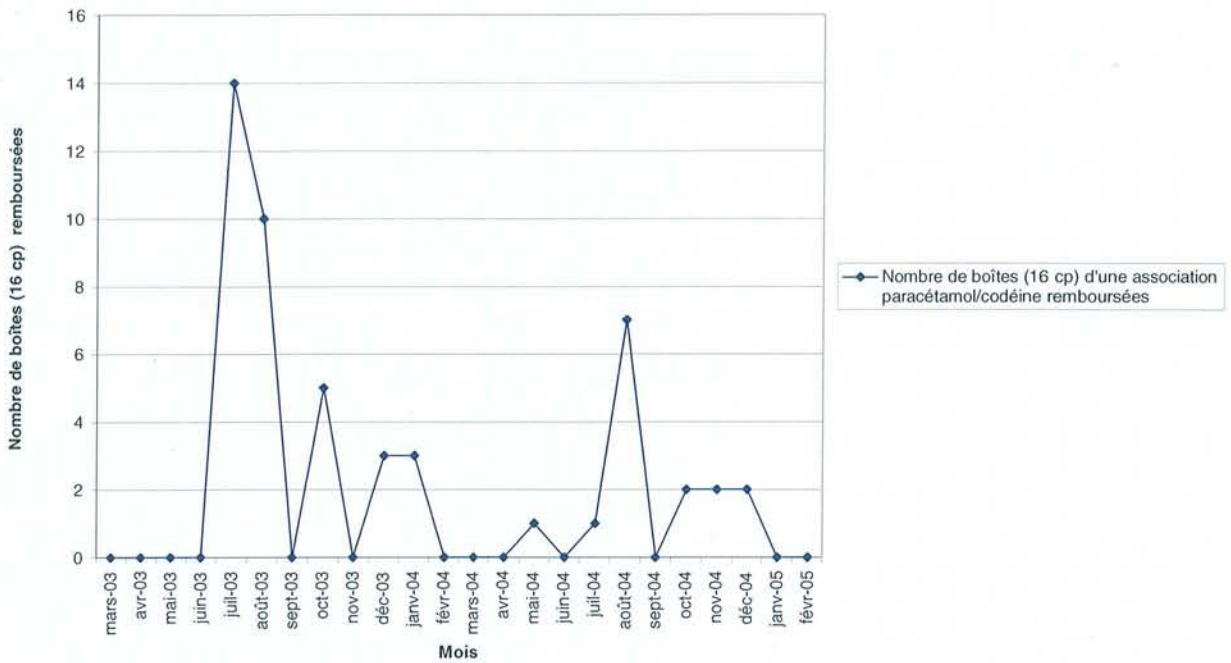
Graphique récapitulatif des remboursements des anxiolytiques



Remboursements d'analgésiques morphiniques mineurs

Il est intéressant de noter que le patient s'est fait délivrer des analgésiques morphiniques mineurs à base de paracétamol et de codéine. Mis à part un remboursement excessif en juillet 2003, la consommation est restée tout à fait raisonnable.

Remboursements de paracétamol-codéiné



PATIENT N°13

Qui est le patient ?

Le patient n°13 est une jeune femme de 32 ans en 2005.

Elle résidait en Lorraine.

Elle bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur en raison de troubles graves de la personnalité.

Sa situation économique lui permettait d'avoir accès au système de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 34 prescripteurs différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 31 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste en raison de troubles graves de la personnalité avec une alcoolisation.

Consommation de tianeptine

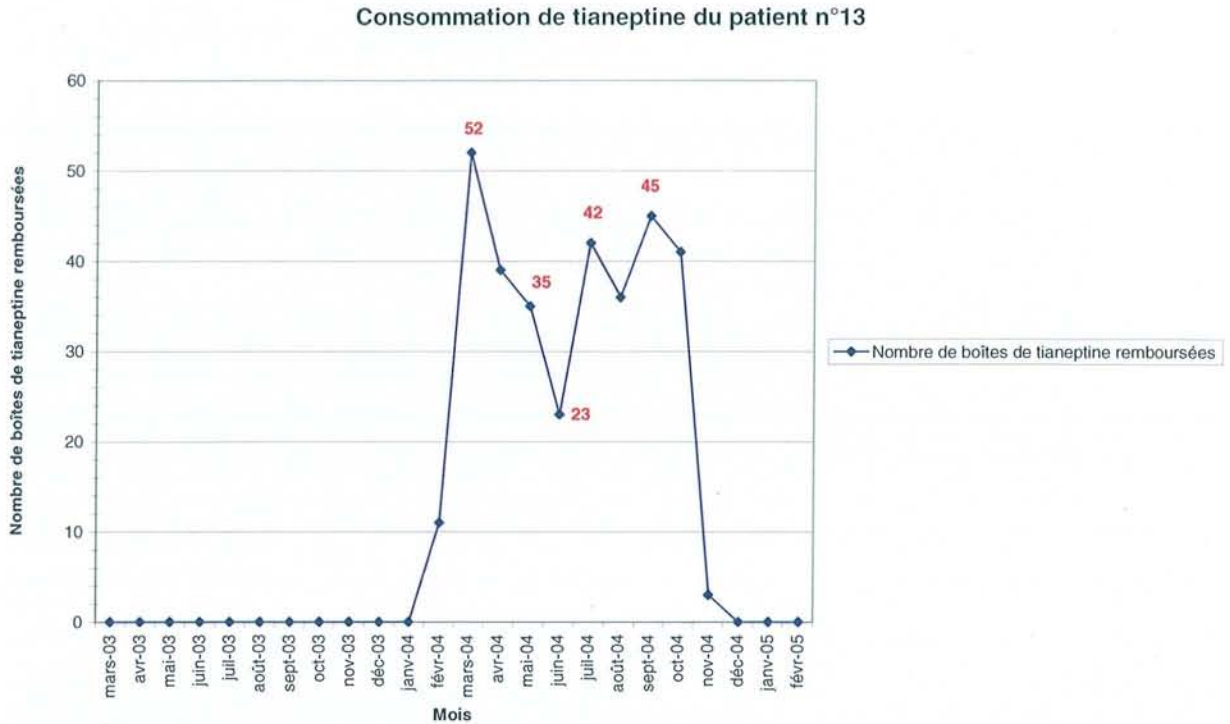
Données de l'assurance maladie

Dans le cas de cette patiente, la délivrance de tianeptine ne s'est faite que de février 2004 à novembre 2004, soit sur 10 mois. Aucun remboursement n'a eu lieu pendant les 3 derniers mois de l'enquête car la patiente a été prise en charge par le Centre Psychothérapique de Nancy dans le cadre d'une hospitalisation de jour.

Au cours des 10 mois, l'assurance maladie a remboursé 327 boîtes de tianeptine. Les 52 boîtes délivrées en mars et les quantités excessives délivrées pendant les mois suivants attestent d'une utilisation abusive du produit. La moyenne des quantités remboursées pendant 10 mois s'élève à 32 comprimés/jour.

Seule la tianeptine est source de remboursements excessifs pendant ces 10 mois.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine



Traitements associés

Hypnotiques

Les remboursements de l'assurance maladie mettent en évidence la consommation d'hypnotiques divers : loprazolam (HAVLANE®), zolpidem (STILNOX®), MEPRONIZINE®, zopiclone (IMOVANE®), NOCTRAN®. Mais les remboursements d'hypnotiques ne sont pas continus et ils ne révèlent pas une consommation abusive.

Antidépresseurs

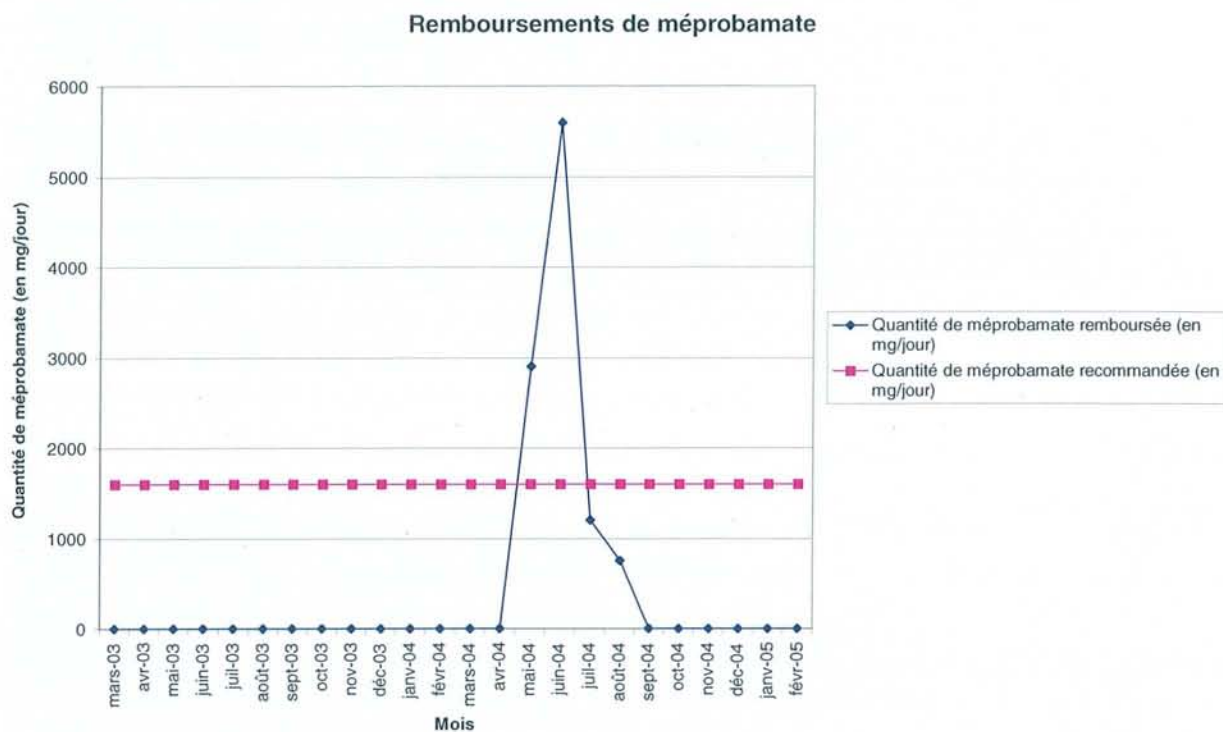
L'assurance maladie a aussi remboursé d'autres antidépresseurs comme milnacipran (IXEL®), fluvoxamine (FLOXYFRAL®), mirtazapine (NORSET®) ou citalopram (SEROPRAM®) mais de façon non concomitante avec la tianeptine et en quantité respectant les recommandations de posologie des produits.

Anxiolytiques

La patiente a eu des remboursements d'anxiolytiques divers à partir d'avril 2004. Ainsi, l'assurance maladie a remboursé du bromazépam (LEXOMIL®), du prazépam (LYSANXIA®), de l'oxazépam (SERESTA®), du lorazépam (TEMESTA®), de l'aprazolam

(XANAX®) et du méprobamate (EQUANIL® 400 et 250 mg). Parmi tous ces anxiolytiques, seuls les remboursements de méprobamate ont dépassé les quantités recommandées qui sont de 1600 mg/jour [VID 05].

Graphique récapitulatif des remboursements de méprobamate



Autres remboursements

Les autres remboursements indiquent que la patiente était de façon régulière sous traitement antiépileptique par du clonazépam (RIVOTRIL®) à des posologies assez élevées (4 à 8 mg/jour en moyenne).

La patiente était aussi sous traitement neuroleptique avec de l'olanzapine (ZYPREXA®) et/ou de la cyamémazine (TERCIAN®). Les quantités remboursées ne sont pas excessives.

Remarque concernant le cas n°13

Le cas de cette patiente nous permet d'appréhender les limites de la méthode utilisée pour notre enquête. En effet, en se basant sur les remboursements de l'assurance maladie pour établir la consommation d'un produit, nous avons une estimation partielle de la consommation du patient car en cas d'hospitalisation le suivi ne peut pas être effectué. Ainsi, pour cette

patiente nous n'avons pas d'indication concernant les périodes d'août-septembre-octobre 2003 et de décembre 2004 à février 2005. Cette deuxième période est d'autant plus importante qu'elle suit la diminution des remboursements largement excessifs de tianeptine.

PATIENT N°14

Qui est le patient ?

Le patient n°14 est un homme de 46 ans en 2005.

Il résidait en Lorraine.

Le patient bénéficiait de l'exonération du ticket modérateur. Il était reconnu dans un régime d'invalidité de catégorie 1, en raison de troubles mentaux liés à l'utilisation de drogues et d'autres substances psychoactives. Il a aussi développé des troubles de la personnalité.

Le patient n'était pas sous le régime de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

Le patient a consulté 4 prescripteurs différents. Il s'est fait délivrer de la tianeptine dans 4 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

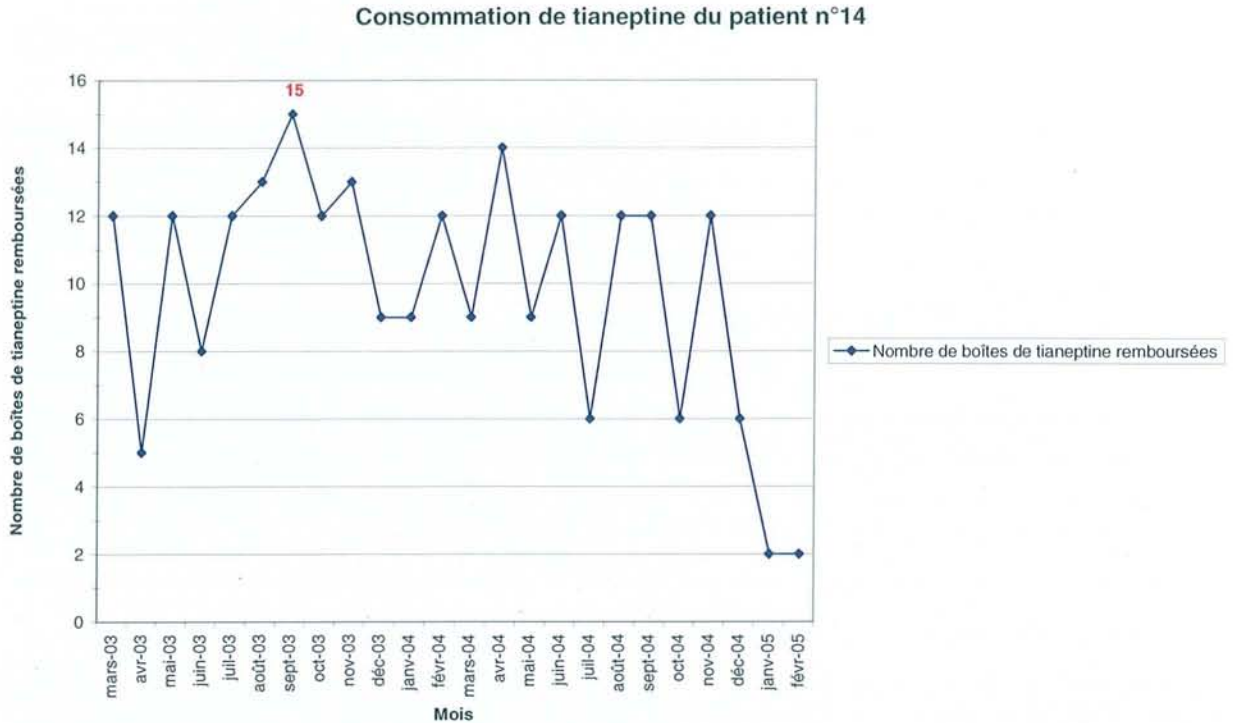
Le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin généraliste en raison d'un état dépressif atypique associé à une toxicomanie à l'héroïne.

Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

L'assurance maladie a remboursé 234 boîtes de tianeptine pendant les 24 mois de l'enquête ce qui ferait une consommation moyenne de 9 comprimés par jour au lieu des 3 recommandés. La consommation de ce patient est restée relativement stable, il n'y a pas eu de pic de remboursement.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine



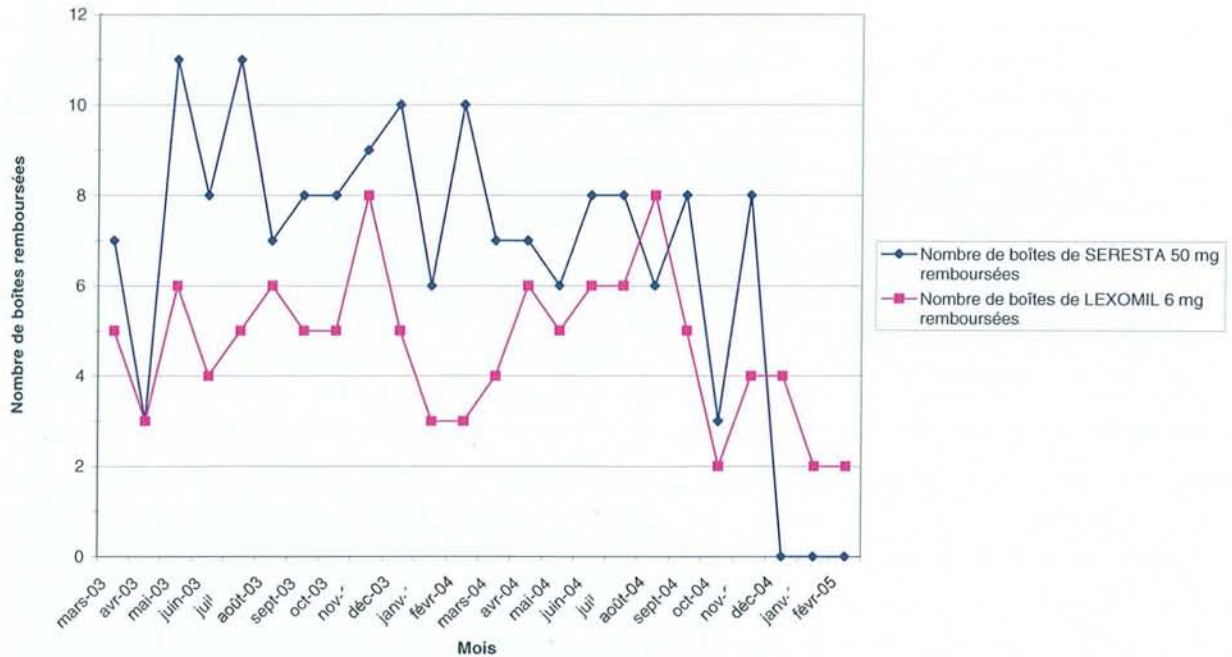
Traitements associés

Anxiolytiques

Les remboursements pour le patient n°14 font état d'une consommation excessive d'anxiolytiques. En effet, l'assurance maladie a remboursé 112 boîtes de bromazépam à 6 mg et 159 boîtes d'oxazépam à 50 mg (SERESTA®). Les quantités recommandées par le Vidal sont pour le bromazépam de 18 mg/jour en ambulatoire (soit une délivrance de 3 boîtes) pouvant aller jusqu'à 36 mg/jour en cas d'hospitalisation (délivrance de 6 boîtes). Dans le cas du patient, la délivrance moyenne est de 4 boîtes. Pour l'oxazépam, les quantités recommandées peuvent atteindre 150 mg/jour. L'assurance maladie a remboursé une quantité moyenne de 250 mg/jour d'oxazépam au patient n°14.

Graphique récapitulatif des remboursements d'anxiolytiques

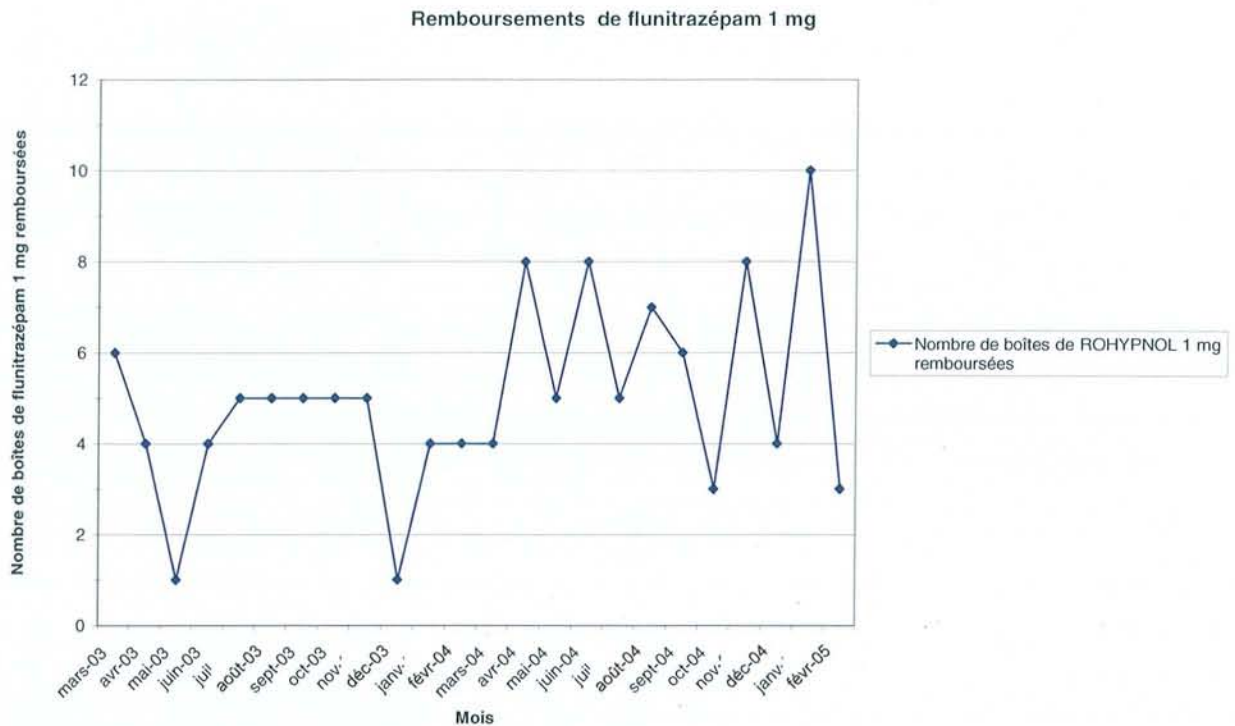
Délivrances d'anxiolytiques pour le patient n°14



Hypnotique

L'assurance maladie a remboursé de façon régulière, pendant les 24 mois de l'enquête, du flunitrazépam à 1 mg, un hypnotique vendu sous le nom de ROHYPNOL®. La posologie maximale recommandée est de 1 mg/jour. Ce produit, très apprécié par les toxicomanes, n'est délivré que de façon fractionnée tous les 7 jours et les boîtes ne contiennent que 7 comprimés. Le graphique récapitulatif des remboursements de flunitrazépam montre que le patient a reçu très fréquemment plus de 4 boîtes par mois. D'après la situation de toxicomanie du patient, nous pouvons ici nous demander si le patient a consommé lui-même tous les produits remboursés ou s'il les a revendus.

Graphique récapitulatif des remboursements de flunitrazépam 1 mg

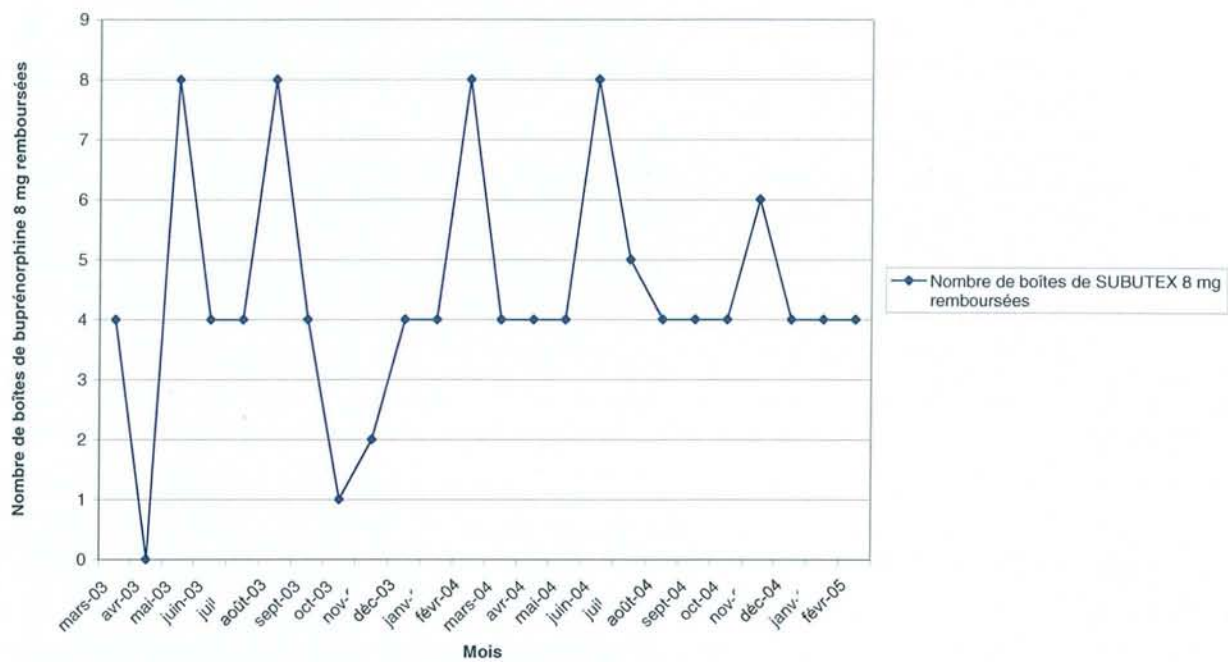


Traitement de substitution aux opiacés

Les remboursements du patients indiquent qu'il a suivi un traitement de substitution mené avec la buprénorphine 8 mg vendue sous le nom commercial de SUBUTEX®. La dose maximale recommandée est de 16 mg/jour [VID 05] soit un remboursement de 8 boîtes de buprénorphine à 8 mg par mois. Le graphique récapitulatif des remboursements de buprénorphine indique que le patient n'a pas eu des délivrances excessives de ce produit mais il indique aussi que les délivrances ont eu lieu irrégulièrement pendant les 24 mois. Le patient a-t-il fait des réserves et dans ce cas la posologie de son traitement ne serait pas de 16 mg/jour ? Ces délivrances étaient-elles bien pour lui ?

Graphique récapitulatif des délivrances de buprénorphine 8 mg

Délivrances de buprénorphine 8 mg au patient n°14



PATIENT N°15

Qui est le patient ?

Le patient n°15 est une femme âgée de 45 ans en 2005.

Elle résidait en Lorraine.

Elle ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur.

Nous ne savons pas si elle était sous le régime de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 45 prescripteurs différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 26 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

La patiente n'étant pas venue aux différentes convocations, nous ne connaissons pas l'historique du traitement par la tianeptine.

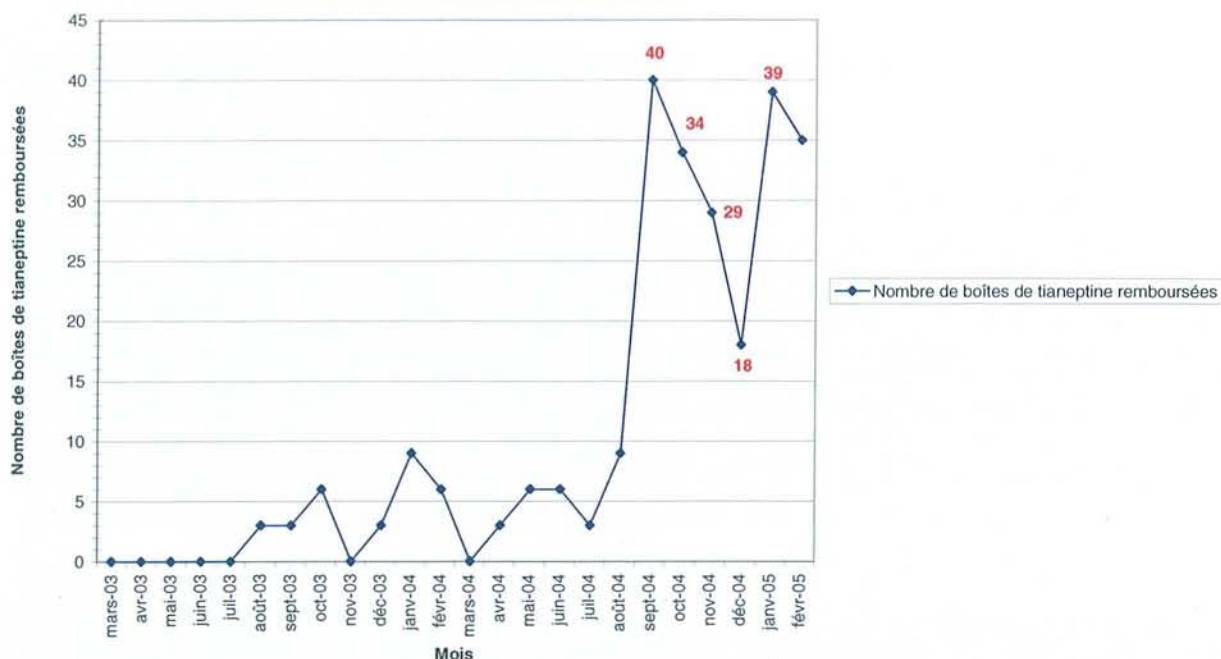
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

L'assurance maladie a remboursé 252 boîtes de tianeptine au patient n°15 sur une période de 19 mois. Au début, les remboursements restaient raisonnables mais c'est à partir de septembre 2004 que les délivrances ont très largement dépassé les quantités recommandées. Ainsi, en 6 mois l'assurance maladie a remboursé 195 boîtes de tianeptine faisant une délivrance moyenne de 30 comprimés par jour.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°15



Traitements associés

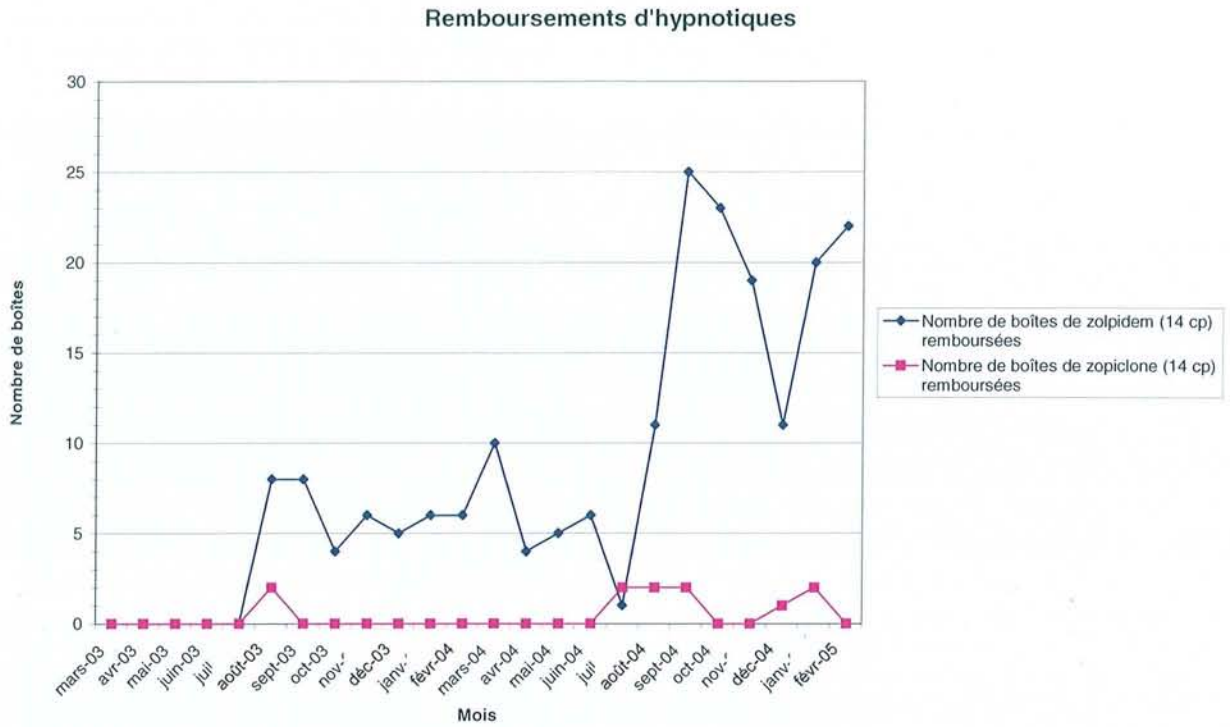
Traitement du sevrage alcoolique

Le remboursement de naltrexone (REVIA®), une spécialité qui est utilisée lors du sevrage alcoolique, à partir de novembre 2004, laisse supposer que la patiente avait des problèmes de dépendance avec l'alcool.

Hypnotiques

A partir d'août 2003, l'assurance maladie a régulièrement remboursé des hypnotiques. Les remboursements de zopiclone (IMOVANE®) ne dépassant pas les 2 boîtes de 14 comprimés par mois ne sont pas source d'abus. Par contre, les remboursements de zolpidem (STILNOX®) ne sont pas du tout conformes aux recommandations de ce produit. A partir de septembre 2004, comme pour les consommations abusives de tianeptine, les délivrances ont été très excessives (25 boîtes au lieu de 2).

Graphique récapitulatif de la consommation d'hypnotiques

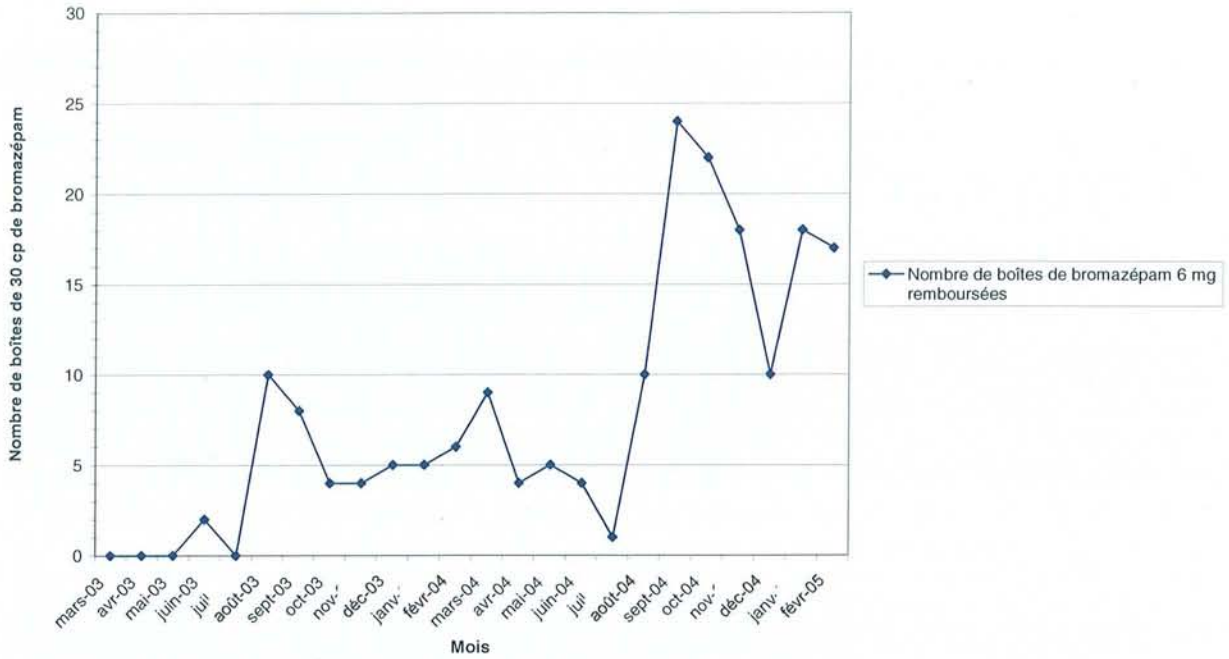


Anxiolytiques

En ambulatoire, la posologie maximale de bromazépam est de 18 mg/jour, en cas d'hospitalisation cette posologie peut atteindre 36 mg/jour. Les remboursements de bromazépam ont dépassé très largement les posologies recommandées en ambulatoire. Comme pour les hypnotiques et la tianeptine, un pic de remboursement très excessif a été observé à partir de septembre 2004.

Graphique récapitulatif des remboursements de bromazépam

Délivrances de bromazépam pour le patient n°15



Remarque concernant le patient n°15

Les quantités incroyables de médicaments psychotropes remboursées à partir du mois de septembre 2004, 40 boîtes de tianeptine, 25 boîtes de zolpidem et 24 boîtes de bromazépam, remettent en question l'hypothèse selon laquelle une boîte remboursée correspond à une boîte consommée. Est-il possible de consommer 12 comprimés de zolpidem et 24 comprimés de bromazépam tout en continuant à réaliser les investigations pour s'approvisionner ? Dans l'hypothèse que la patiente ne peut pas avaler tous les comprimés délivrés, quelle est sa véritable consommation ?

PATIENT N°16

Qui est le patient ?

Le patient n°16 est une femme de 35 ans en 2005. Elle résidait en Lorraine.

Elle ne bénéficiait pas de l'exonération du ticket modérateur.

Sa situation économique lui permettait de bénéficier de la Couverture Maladie Universelle.

Prescripteurs et pharmacies

La patiente a consulté 3 prescripteurs différents. Elle s'est fait délivrer de la tianeptine dans 4 pharmacies différentes.

Historique du traitement par la tianeptine

Le patient ne s'étant pas présenté aux convocations de l'assurance maladie, nous ne connaissons pas l'historique du traitement par la tianeptine.

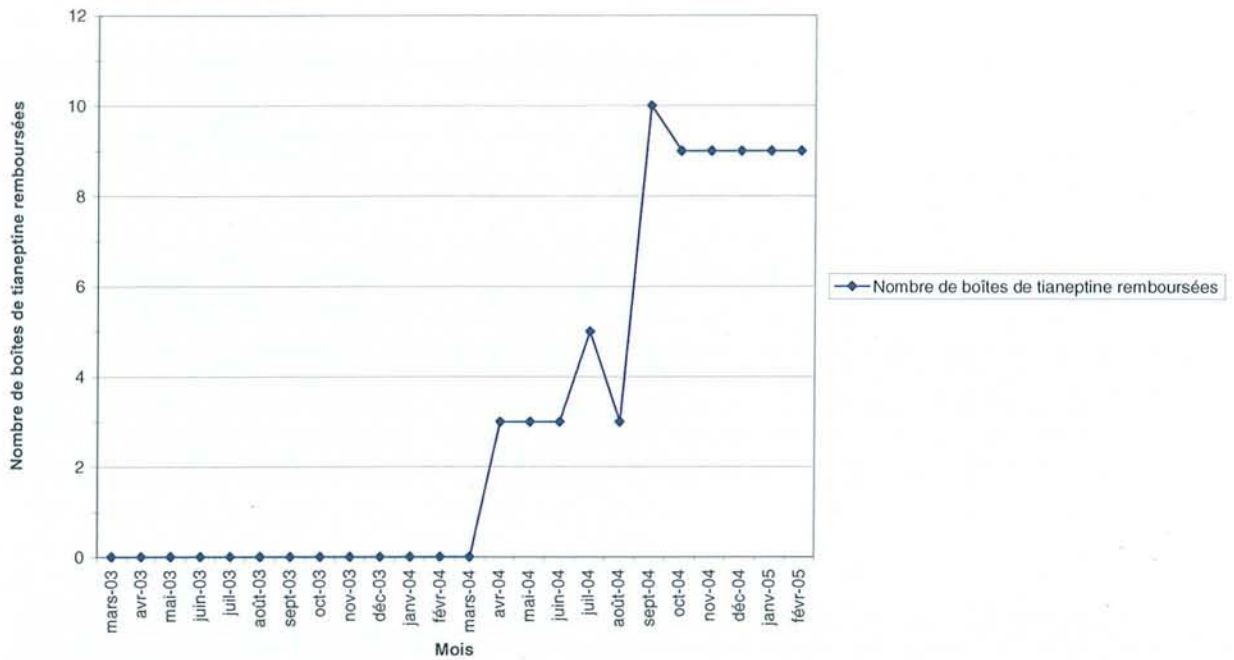
Consommation de tianeptine

Données de l'assurance maladie

Les remboursements de tianeptine n'ont commencé qu'à partir d'avril 2004. La consommation abusive ne se révèle qu'à partir de septembre 2004. Elle atteint en moyenne 9 comprimés par jour au lieu des 3 comprimés recommandés. La délivrance a été triplée brusquement.

Graphique récapitulatif de la consommation de tianeptine

Consommation de tianeptine du patient n°16



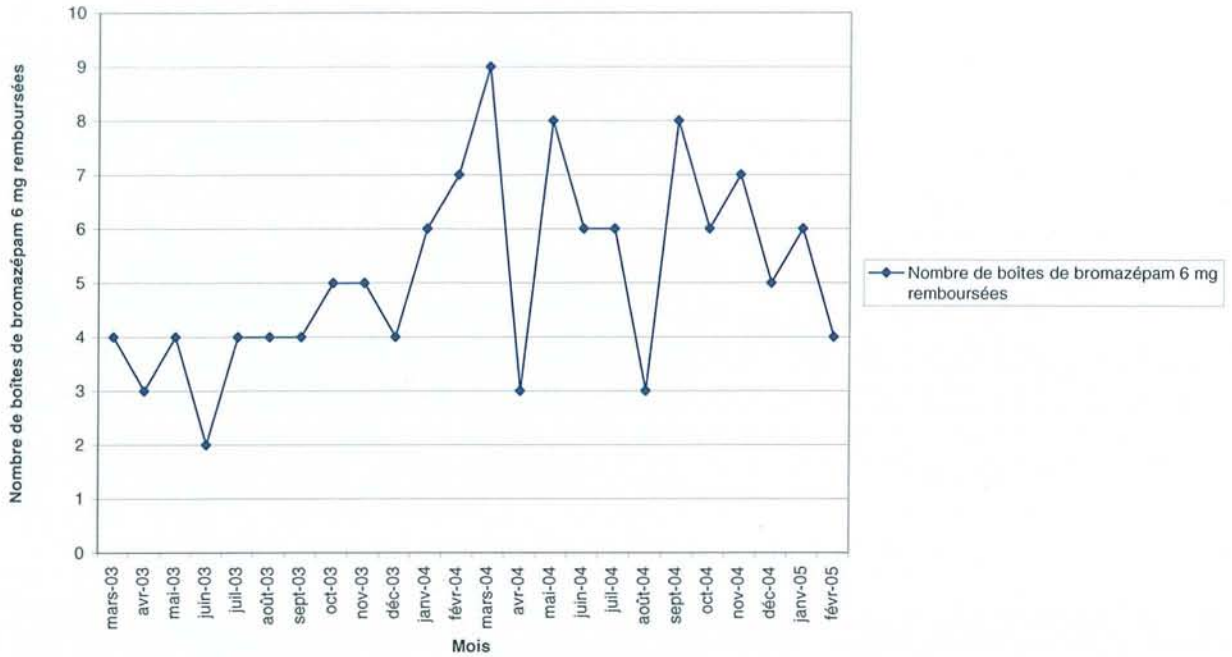
Traitements associés

Anxiolytiques

Le patient est traité par un anxiolytique, le bromazépam. Les posologies maximales recommandées par le RCP sont de 18 mg/jour en ambulatoire et de 36 mg/jour en cas de crise d'anxiété nécessitant une hospitalisation, ce qui revient à délivrer respectivement 3 boîtes ou 6 boîtes par mois de bromazépam à 6 mg. Pour ce patient, la quantité moyenne remboursée était de 5 boîtes c'est-à-dire 30 mg de bromazépam par jour, ce qui dépasse les posologies recommandées en ambulatoire. Mais certains mois, l'assurance maladie a remboursé jusqu'à 8 ou 9 boîtes de bromazépam, dépassant ainsi largement les quantités recommandées.

Graphique récapitulatif des remboursements de bromazépam

Délivrances de bromazépam au patient n°16

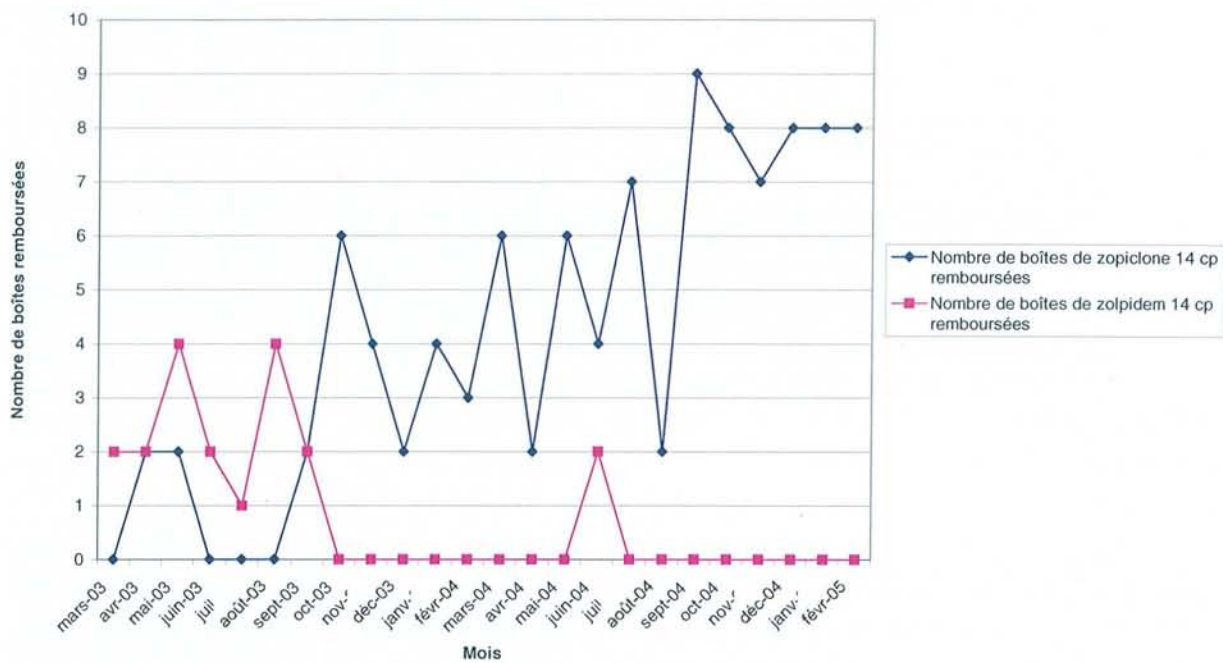


Hypnotiques

L'assurance maladie a remboursé de façon continue des hypnotiques, le zolpidem (STILNOX®) et/ou la zopiclone (IMOVANE®). Le patient a reçu du zolpidem en quantité normale (2 boîtes de 14 comprimés) ou abusive (4 boîtes délivrées en mai et en août) pendant les sept premiers mois de l'enquête. C'est au moment où les délivrances de zolpidem se sont arrêtées que le patient a reçu des quantités abusives de zopiclone (de 4 à 9 boîtes selon les mois). Ainsi, les quantités remboursées, qui ne devraient être que de 2 boîtes de 14 comprimés par mois, ont été en moyenne de 5 boîtes de zopiclone à partir d'octobre 2003.

Graphique récapitulatif des remboursements de zolpidem et de zopiclone

Délivrances de zopiclone et de zolpidem au patient n°16



Chapitre 4 : Synthèse des observations

Ce dernier chapitre va faire la synthèse des 16 cas présentés dans le chapitre précédent. Cette synthèse permettra de mieux connaître à la fois le profil des patients ayant une consommation excessive de tianeptine mais aussi leur mode de consommation d'autres médicaments.

I. Prévalence

Au cours de l'année 2004, 16 214 patients ont reçu un traitement par la tianeptine. Parmi ces 16 214 personnes, l'assurance maladie a détecté 16 cas de patients qui recevaient des quantités excessives de tianeptine. La prévalence des personnes qui surconsomment est donc, dans le Nord-Est, de 1 pour 1000.

II. Répartition géographique

| Département | Nombre de cas d'abus |
|--------------------|----------------------|
| Ardennes | 3 |
| Aube | 4 |
| Marne | 2 |
| Haute-Marne | 2 |
| Meurthe-et-Moselle | 2 |
| Meuse | 1 |
| Vosges | 2 |

La répartition géographique des patients qui présentent une consommation excessive de tianeptine est assez homogène. Chaque département des régions où l'étude a été menée, c'est-

à-dire Champagne-Ardenne et Lorraine excepté la Moselle, dispose d'au moins un patient qui fait l'objet d'une surconsommation de tianeptine. Cette surconsommation n'est donc pas liée à un facteur géographique particulier ni à un réseau de prescripteurs et de pharmacies.

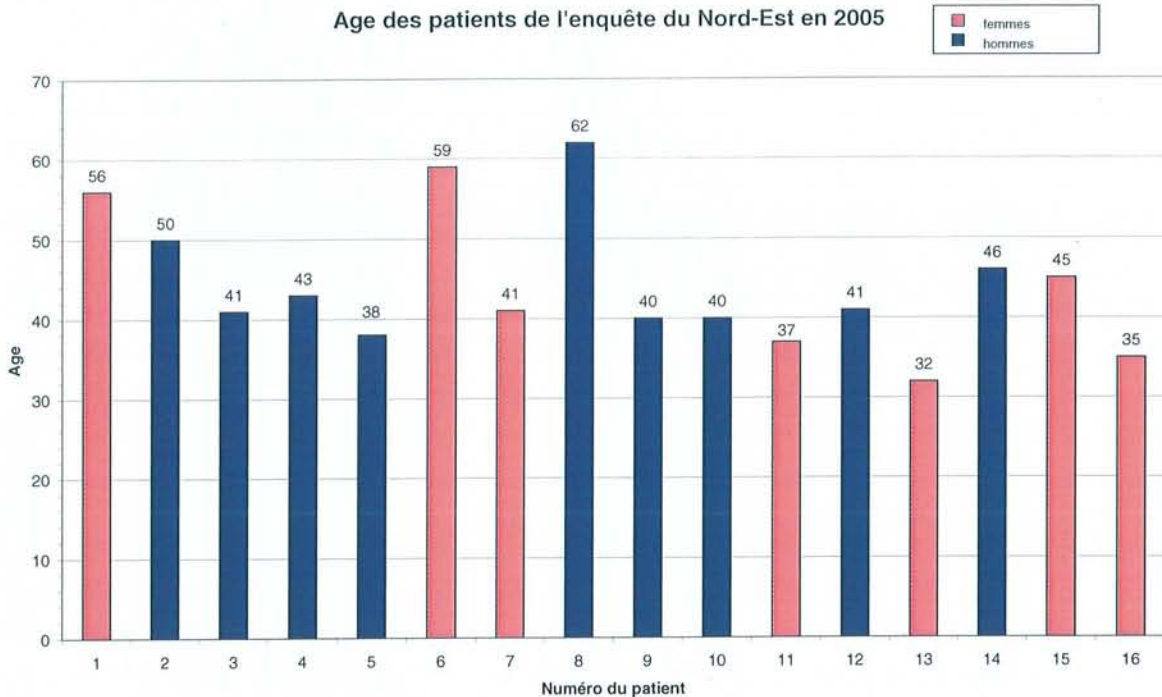
III. Sexe des 16 patients de l'enquête

Sur les 16 patients, 7 patients sont des femmes et 9 patients sont des hommes. Cette supériorité du nombre d'hommes par rapport au nombre de femmes ne reflète pas la tendance générale de consommation de tianeptine au niveau du Nord-Est (cf. Généralités sur les consommateurs) qui est en moyenne 30 % d'hommes pour 70 % de femmes.

IV. Age des patients

L'âge des patients de l'enquête est compris entre 32 et 62 ans. La moyenne d'âge chez les femmes est de 43,6 ans et, pour les hommes, elle est de 44,5 ans. Ces moyennes d'âge, à la fois chez les hommes et chez les femmes sont inférieures à celles de l'ensemble des consommateurs de tianeptine du Nord-Est qui sont de 55,3 ans pour les hommes et de 58,9 ans pour les femmes. La majorité des patients qui surconsomment (11 cas) appartient néanmoins à la classe d'âge 40-60 ans qui se révèle, à la fois chez les hommes et chez les femmes, comme étant la période où le nombre de patients traités par la tianeptine est le plus important.

Age des patients de l'enquête du Nord-Est en 2005



V. Situation économique des patients

Parmi les 16 patients, 6 patients bénéficient de la Couverture Maladie Universelle (CMU). L'enquête n'a pas pu déterminer le statut de 3 patients.

VI. Prescriptions et délivrances

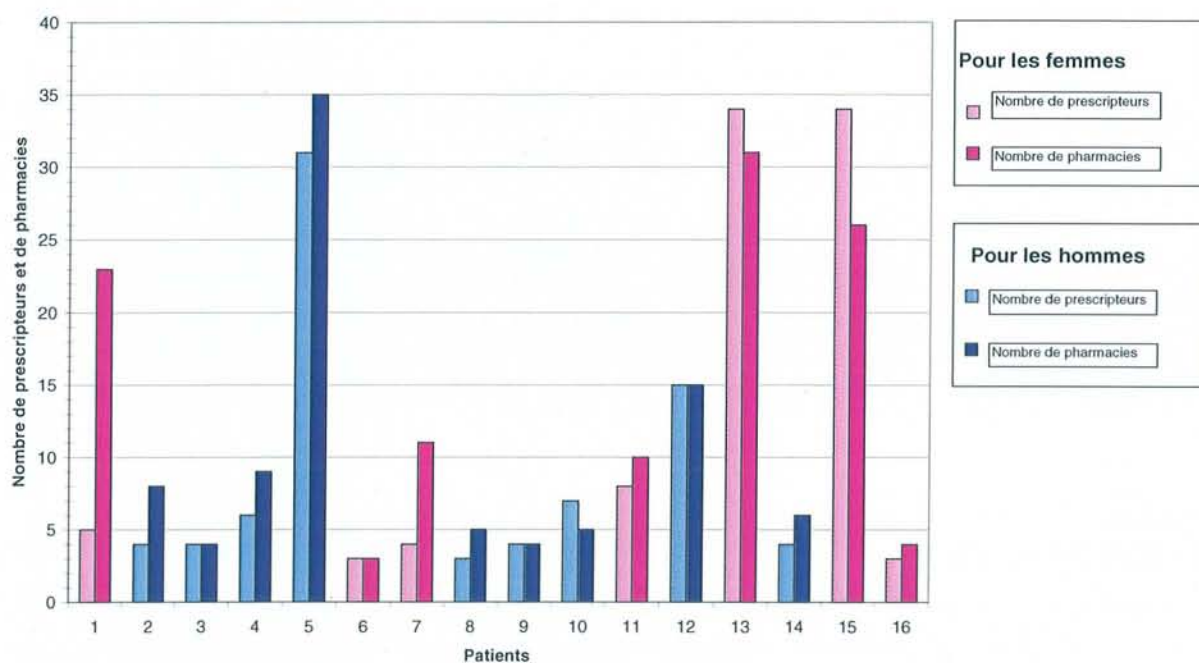
1. Qui prescrit ?

Les entretiens réalisés lors de la convocation des patients ont révélé que l'instauration du traitement par la tianeptine a été faite par un médecin généraliste pour 9 patients. Pour un seul patient, le traitement par la tianeptine a été instauré par un médecin spécialiste en psychiatrie. Pour les 6 patients restant, l'absence d'entretien n'a pas permis de préciser quel médecin était à l'origine du traitement par la tianeptine. Mais, l'absence de prescription réalisée par un médecin spécialiste en psychiatrie, repérée par la mention de la spécialité du prescripteur lors des remboursements, permet d'affirmer que sur ces 6 patients, 5 ne consultent pas de spécialiste en psychiatrie.

Dans 87,5 % des cas, c'est donc un médecin généraliste qui a initié le traitement par la tianeptine. Seuls 2 traitements ont été instaurés par un spécialiste. De même, sur l'ensemble des 16 patients, 4 patients ont eu une prescription de tianeptine effectuée par un spécialiste en psychiatrie. Cette tendance, qui montre que ce sont essentiellement les praticiens de médecine générale qui prescrivent la tianeptine, se retrouve aussi au niveau de la région Nord-Est quelque soit la dose prescrite. En Champagne-Ardenne et en Lorraine, au cours de l'année 2004, 93,2 % des prescriptions de tianeptine ont été réalisées par des médecins généralistes.

2. Nombre de prescripteurs et nombre de pharmacies

Nombre de prescripteurs et de pharmacies différents pour chaque patient



Chaque patient est allé consulter, au minimum, 3 médecins et s'est rendu dans 3 pharmacies différentes au cours des 24 mois de l'enquête. 50 % des patients se sont fait prescrire de la tianeptine par moins de 5 prescripteurs. 31 % des patients sont allés chez 5 à 20 prescripteurs différents. Enfin, 19 % des patients ont entre 20 à 35 prescripteurs différents.

Le nombre de pharmacies fréquentées par les patients varie entre 3 (un seul patient) et 35. Mis à part le cas du patient n°1 qui consulte 5 médecins et se rend dans 23 pharmacies, le nombre

de pharmacies est à peu près équivalent au nombre de prescripteurs. Le nomadisme médical et pharmaceutique peut être évoqué sans ambiguïté pour les patients n°5-11-12-13 et 15.

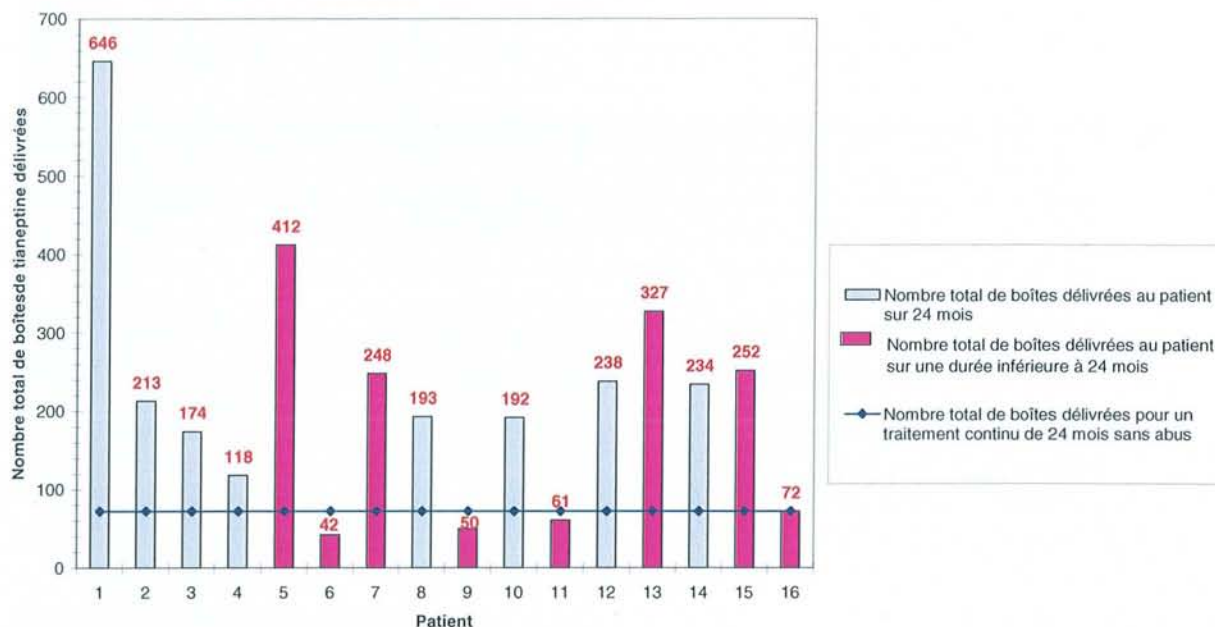
Les patients n° 5 et n° 11 sont originaires de 2 départements différents de Champagne-Ardenne ; les patients n°11-13 et 15 dépendent de 3 CPAM différentes en Lorraine. Chacun des patients exerçant un nomadisme médical et pharmaceutique provient donc d'un secteur géographique différent. Il n'y a donc pas de secteurs géographiques plus exposés que d'autres aux consommations excessives satisfaites par nomadisme.

VII. Quantités de tianeptine remboursées : étude de la consommation des 16 patients

1. Nombre total de boîtes remboursées

Chaque mois un patient traité par la tianeptine devrait recevoir au maximum trois boîtes de tianeptine selon les recommandations du RCP. L'enquête ayant été réalisée sur 24 mois, le nombre total de boîtes délivrées au patient devrait être au maximum de 72 si le traitement était continu pendant 2 ans. Le graphique représentant le nombre total de boîtes de tianeptine délivrées aux patients au cours des 24 mois de l'enquête (cf. graphique suivant) permet de constater de façon très grossière les délivrances excessives de tianeptine faites à chacun des 16 patients. Cette première approche permet d'appréhender l'ampleur de l'abus de chaque patient. Mais elle se révèle très vite être insuffisante notamment vis-à-vis des patients n° 6-9-11 et 16 dont les délivrances ne paraissent pas excessives. Ces données ne prennent pas en compte le fait que, pour certains patients, la prescription de tianeptine ne s'est pas faite de façon continue au cours des 24 mois de l'enquête. Ainsi, pour les patients 5-6-7-9-11-13-15 et 16 les délivrances de tianeptine ont été faites sur une période inférieure à 24 mois.

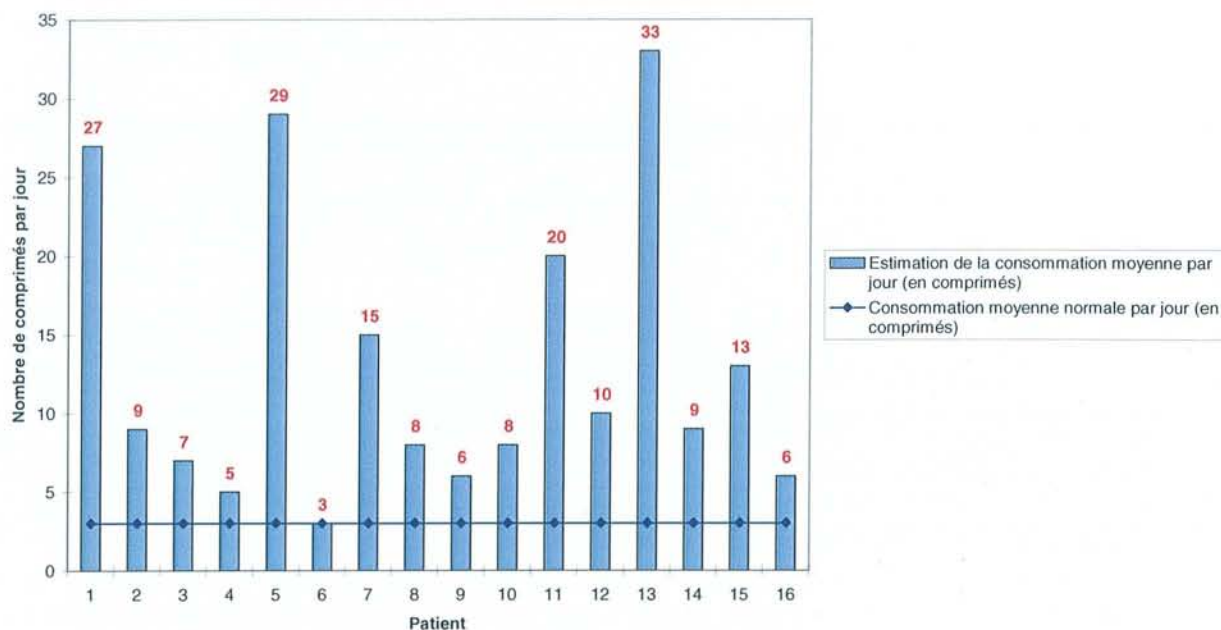
Comparaison du nombre total de boîtes de tianeptine délivrées aux patients par rapport à une délivrance normale sur 24 mois



2. Estimation de la consommation moyenne

La consommation moyenne a été calculée en divisant le nombre total de boîtes de tianeptine délivrées par la période globale (en mois) où l'assurance maladie a remboursé de la tianeptine. Par exemple, pour le patient n°5 l'assurance maladie a remboursé 412 boîtes de tianeptine sur une période de 14 mois donc l'estimation de la consommation est de 29 boîtes par mois soit 29 comprimés par jour.

Comparaison de la consommation moyenne par jour des patients avec la consommation normale



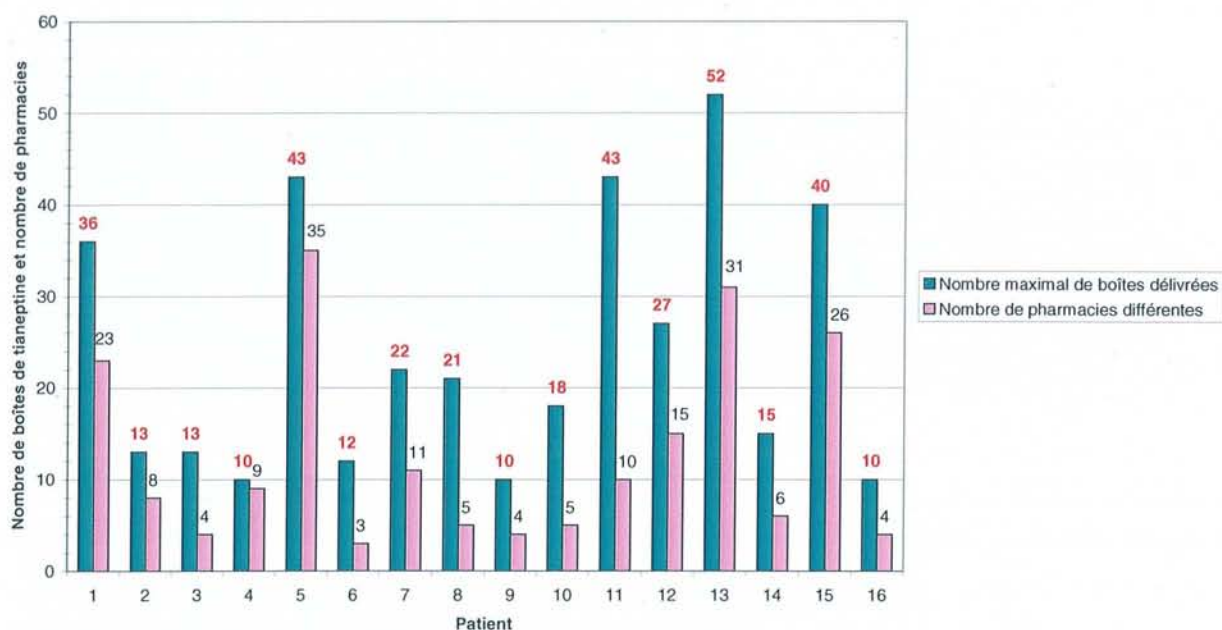
L'estimation de la consommation permet de mettre en évidence le fait que certains patients reçoivent des quantités de tianeptine largement supérieures à celles recommandées par le RCP. Ainsi, pour les patients 1-5-7-11-13 et 15, les quantités de tianeptine prises par jour seraient 4 à 11 fois supérieures à la posologie habituelle. Cette approche permet de quantifier l'abus de la tianeptine qui est avéré lorsque plus de 6 comprimés sont consommés par jour. Mais ce calcul de la consommation moyenne laisse penser que pour certains patients, le patient n°6 par exemple, la consommation de tianeptine est normale. La période globale de remboursement de la tianeptine est de 14 mois et le calcul de la consommation moyenne reprend cette valeur et non pas le nombre de mois où il a réellement été délivré de la tianeptine. En ne considérant que le nombre de mois où le patient s'est fait délivrer de la tianeptine la consommation moyenne serait de 4,5 comprimés par jour.

3. Quantités maximales délivrées pour un mois

Le graphique suivant représente la quantité maximale de tianeptine remboursée en un mois au cours des 24 mois de l'enquête. Il a été délivré au moins une fois pendant cette période un minimum de 10 boîtes de tianeptine à chaque patient. Les quantités maximales délivrées aux patients sont 3 à 17 fois supérieures à celles préconisées. Ces données mettent donc en évidence une anomalie d'usage de la tianeptine chez ces 16 patients.

En parallèle, le graphique permet de visualiser le nombre de pharmacies fréquentées par les patients. Pour tous les patients le rapport de la quantité maximale délivrée par le nombre de pharmacies est compris entre 1 et 4,5. En faisant l'hypothèse que le patient s'est rendu dans chacune des pharmacies où il a été enregistré au cours du mois où les quantités délivrées sont maximales, ces résultats indiquent que chaque pharmacie aurait délivré au maximum 5 boîtes de tianeptine ce qui ne paraît pas être une quantité excessive si on la regarde de manière isolée. D'autre part, on constate que plus la quantité maximale délivrée est importante plus le nombre de pharmacies où le patient est enregistré est important. Seul le patient n°11 et, dans une moindre mesure, le patient n°8 ont un nombre de pharmacies relativement faible en comparaison de la quantité maximale délivrée.

Quantités maximales de boîtes de tianeptine délivrées en un mois et nombre de pharmacies fréquentées

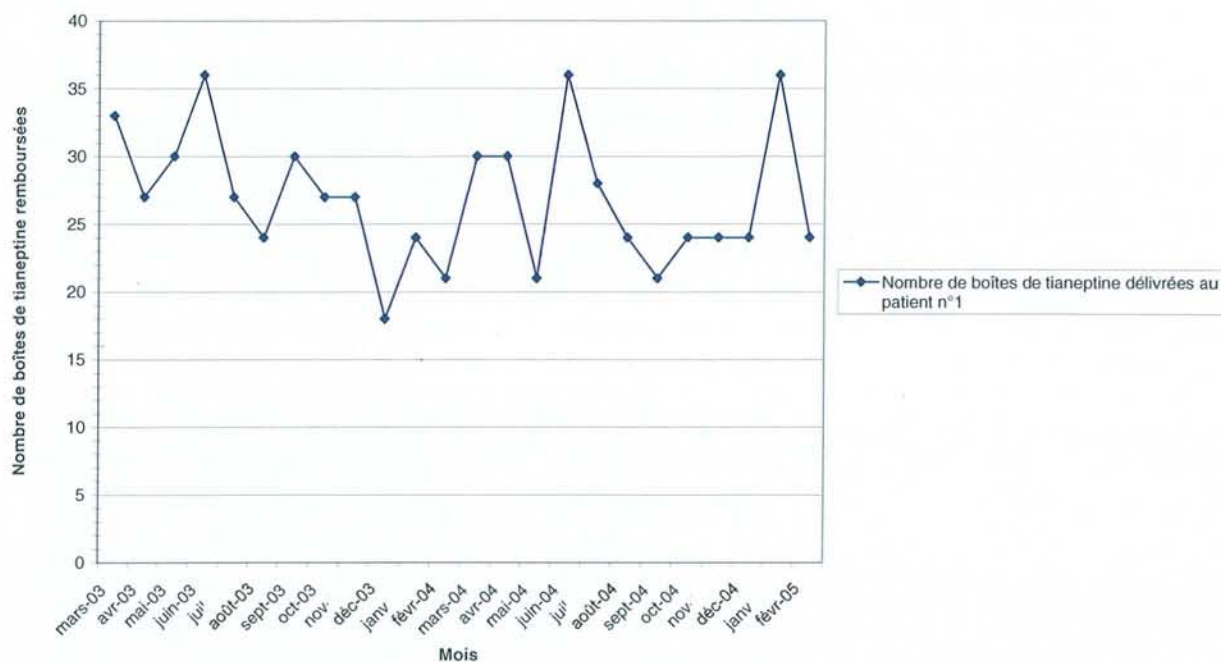


En parallèle de ces analyses chiffrées, nous étudierons dans les prochains paragraphes les tendances de consommation des 16 patients. Certains patients ont une consommation régulière que l'on qualifiera de consommation "en plateau". Pour d'autres patients, l'observation des graphiques de délivrances de tianeptine met en évidence une escalade de la consommation.

4. Profils de consommation "en plateau"

Pour 6 patients, les délivrances de tianeptine sont relativement constantes au cours des 24 mois de l'enquête. Quelques pics de délivrances peuvent perturber la régularité mais il n'y a pas d'interruption dans les délivrances. Cette consommation "en plateau" est celle des patients

Exemple de consommation en plateau : les délivrances faites au patient n°1



n° 1-2-3-4-8 et 14. Pour mémoire, l'exemple de la consommation du patient n°1 est repris par le graphique suivant.

5. Profils d'escalade de la consommation

Sur les 16 patients, l'étude des délivrances de tianeptine révèle une escalade de la consommation de tianeptine chez les patients n° 5-6-7-9-10-11-12-13-15 et 16. Parmi ces 10 patients, 4 présentent à la suite de cette escalade une diminution progressive des quantités de tianeptine délivrées. Les cas de ces 10 patients sont intéressants car, de façon sûre pour 8 d'entre eux, ils permettent d'observer comment va s'installer le traitement par la tianeptine et plus particulièrement la surconsommation de ce produit. Nous étudierons, dans un premier temps, comment se fait l'escalade de la consommation chez ces 10 patients, puis nous observerons les 4 cas de décroissance de la consommation.

5.1. Etude de l'escalade de la consommation

| Patient | Pic maximum (en nombre de boîtes) | Durée pour atteindre le pic de maximum de délivrance | Valeur des paliers (en nombre de boîtes) | Nombre de boîtes de tianeptine données lors de la 1 ^{ère} délivrance |
|---------|-----------------------------------|--|--|---|
| 6 | 12 | 1 mois | 2 et 4 | 12 |
| 9 | 10 | 2 mois | 6 | 1 |
| 10 | 18 | 3 mois | Pas de palier | 3 |
| 11 | 43 | 2 mois | Pas de palier | 11 |
| 13 | 52 | 2 mois | Pas de palier | 11 |
| 5 | 43 | 13 mois | 24-32 et 36 | 14 |
| 7 | 22 | 14 mois | 9 et 18 | 9 |
| 12 | 27 | 14 mois | 3-6-9 et 15 | 3 |
| 15 | 40 | 14 mois | 3-6 et 9 | 3 |
| 16 | 10 | 6 mois | 3 et 9 | 3 |

5.1.1 Escalade rapide

Pour les patients n° 6-9-10-11 et 13, l'escalade de la consommation se fait de façon très rapide en 1, 2 ou 3 mois.

5.1.2 Escalade lente

Par contre, pour les 5 autres patients, il faut entre 6 et 14 mois pour atteindre le pic maximal de délivrance de tianeptine. Pour ces patients, l'augmentation se fait de façon progressive par paliers qui sont généralement des multiples de 3. Seul le patient n° 15 va passer en un mois d'une délivrance de 9 boîtes à 40 boîtes de tianeptine.

Parmi ces 10 patients, dans 6 cas la première délivrance de tianeptine, qui est comprise entre 9 et 14 boîtes, est déjà largement supérieure à celle recommandée.

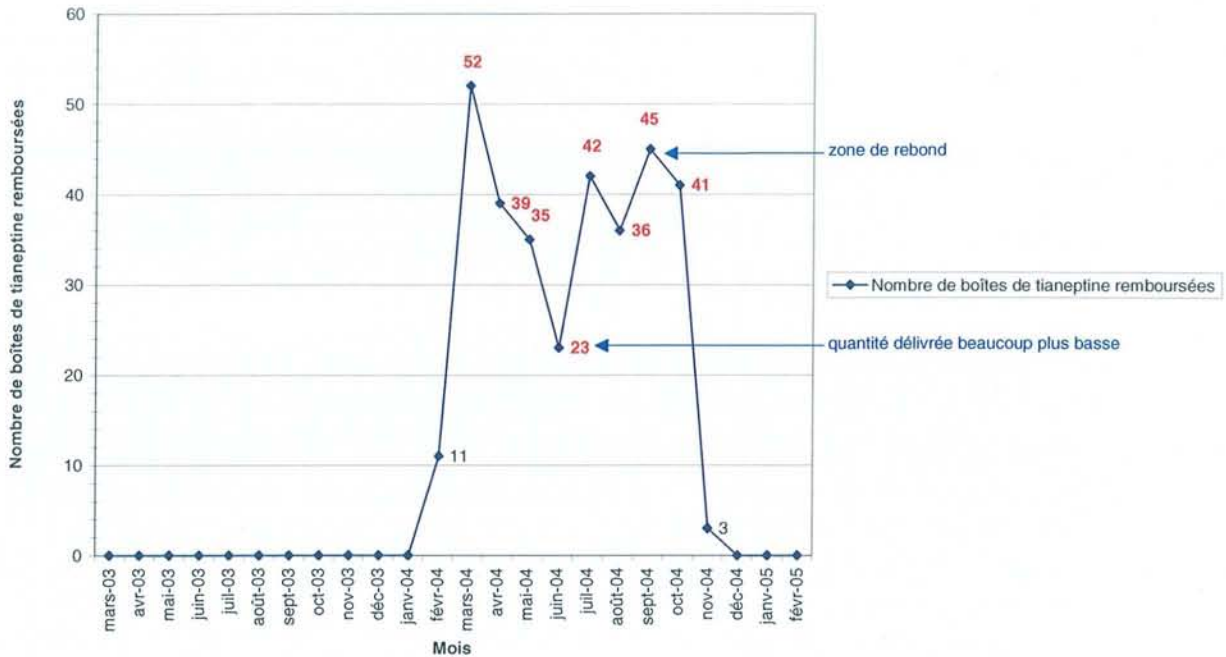
5.2. Etude de la décroissance de la consommation de tianeptine

Les courbes des délivrances effectuées aux patients n° 10-11-12 et 13 ont la particularité de présenter une diminution des quantités délivrées au cours de l'enquête. Pour le patient n°11 il s'agit même d'un sevrage de la tianeptine.

| Patient | Pic maximal de délivrance (en nombre de boîtes de tianeptine) | Quantité de tianeptine délivrée pendant les 2 derniers mois de l'enquête (en nombre de boîtes) | Durée de la décroissance |
|----------------|---|---|---|
| 10 | 18 | 6 et 3 | 20 mois |
| 11 | 43 | 0 | 2 mois |
| 12 | 27 | 0 | 8 mois |
| 13 | 52 | ? | 9 mois |

Mis à part pour le patient n° 11, la diminution des quantités délivrées s'est faite sur une période assez longue comprise entre 8 et 20 mois. De même, pour ces 3 patients, on observe, pendant la phase de diminution, une quantité délivrée relativement plus faible qui est suivie par un rebond des délivrances pour diminuer ensuite de façon définitive. Le graphique suivant, reprenant les délivrances faites au patient n° 13, illustre de manière très caractéristique ce phénomène.

Délivrances de tianeptine faites au patient n°13



Pour le patient n° 13, les quantités de tianeptine réellement consommées à la fin de l'enquête ne sont pas connues. Même si l'assurance maladie n'a pas remboursé de tianeptine au cours des 3 derniers mois cela ne signifie pas que le patient n'en a pas consommé. Aucun remboursement n'a été fait pendant cette période et l'entretien a révélé que le patient a été suivi par le Centre Psychothérapique de Nancy à partir de décembre 2004.

6. Conclusion sur la consommation

Cette étude générale de la consommation de tianeptine des 16 patients permet de mettre en évidence qu'il n'existe pas un schéma unique de surconsommation.

VIII. Surconsommations associées

L'étude des autres spécialités délivrées aux patients au cours des 2 ans de l'enquête a révélé que, très fréquemment, la tianeptine n'est pas la seule substance qui fait l'objet de remboursements excessifs et donc probablement de surconsommation. De même, les entretiens révèlent une consommation abusive d'alcool ou d'autres produits chez certains

patients. Ainsi, sur les 16 patients, 14 ont une conduite addictive antérieure ou simultanée à la surconsommation de tianeptine.

1. Alcool

Parmi les 10 patients s'étant présentés aux convocations de l'assurance maladie, 4 ont un comportement anormal vis-à-vis de l'alcool. Il s'agit des femmes n° 1 et 13 et des hommes n° 3 et 9. Par ailleurs, la délivrance de naltrexone REVIA®, une spécialité qui est utilisée lors de la dépendance alcoolique, à la patiente n° 15 indique aussi un abus d'alcool.

L'abus ou non d'alcool reste une donnée inconnue pour 5 patients (n° 4-5-6-12 et 16).

Toutefois on peut dire de façon sûre qu'au moins un tiers des patients de l'enquête présente ou a présenté une conduite anormale vis-à-vis de l'alcool.

2. Toxicomanie

Lors des entretiens réalisés par l'assurance maladie, le terme de toxicomanie a été employé pour 2 patients, le n° 7 et le n° 14. Pour le patient n° 14, il est fait mention d'une toxicomanie à l'héroïne. Il lui est délivré de manière non régulière de la buprénorphine à 8 mg (SUBUTEX®) qui est un traitement de substitution aux opiacés.

3. Médicaments

Parmi les 16 patients de l'enquête, seuls les patients n° 5 et n° 6 n'ont pas fait l'objet de remboursements excessifs. Les remboursements excessifs n'ont concerné qu'un seul produit pour 5 patients. Pour les 9 autres patients, l'assurance maladie a remboursé au moins deux produits différents en quantité anormalement élevée.

Les 14 patients présentant des surconsommations associées ont tous eu des délivrances excessives d'un ou de plusieurs anxiolytiques.

Quels sont les produits ayant fait l'objet de délivrances excessives ? Quel est le nombre de patients qui en consomment en quantité anormale ?

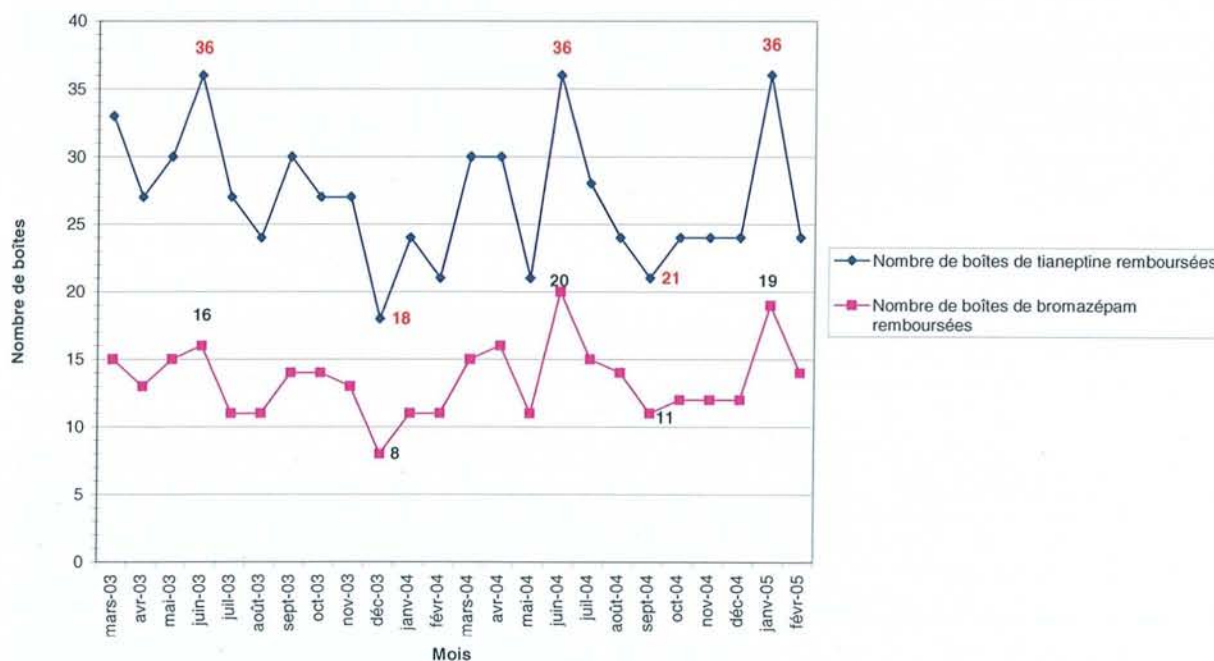
3.1. Anxiolytiques

3.1.1 Bromazépam

Parmi les anxiolytiques, le bromazépam au dosage de 6 mg est la molécule qui est le plus souvent délivrée en quantité excessive. Les patients n° 1-7-10-11-12-14-15 et 16, c'est-à-dire 8 patients, ont reçu des quantités dépassant les quantités recommandées par le RCP. Les quantités maximales délivrées sont comprises entre 5 et 24 boîtes alors qu'elles ne devraient pas dépasser 3 boîtes en ambulatoire.

Pour 5 patients, la courbe de délivrance de bromazépam au cours des 24 mois de l'enquête est superposable à la courbe de délivrance de la tianeptine. Autrement dit pour ces patients, les minima et les maxima pour les 2 produits apparaissent souvent aux mêmes périodes. L'exemple du patient n° 1 illustre le mieux ce phénomène (cf. graphique suivant).

Comparaison des délivrances de tianeptine et de bromazépam faites au patient n°1



3.1.2 Méprobamate

Trois patients ont des délivrances exagérées de méprobamate (EQUANIL®). Il s'agit des patients n° 2-9 et 13. Les quantités maximales remboursées vont de 5200 à 6800 mg/jour soit

3 à 4 fois la quantité prévue par le RCP qui est de 1600 mg/jour. Pour les patients n° 2 et 9 les minima et les maxima de délivrance de méprobamate sont concomitants des délivrances extrêmes de tianeptine.

3.1.3 Benzodiazépines anxiolytiques autres

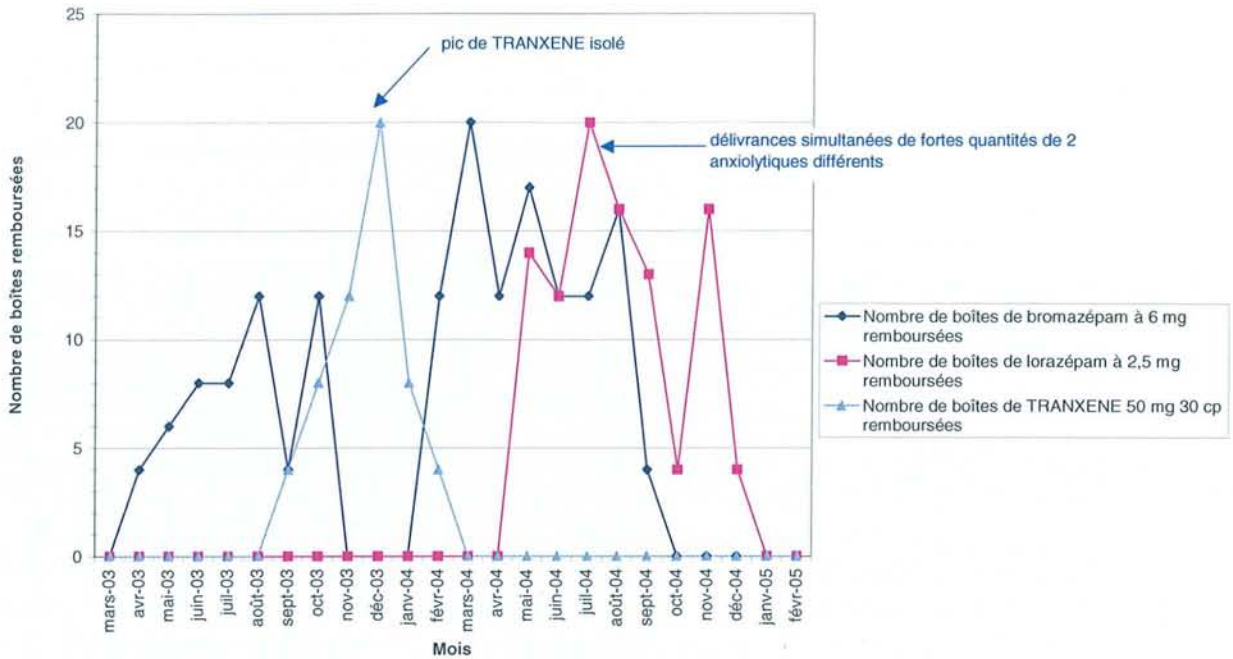
3.1.3.1. *Alprazolam*

Les quantités d'alprazolam à 0,5 mg (XANAX® 0,5) délivrées aux patients n° 3 et n° 4 sont supérieures à celles recommandées par le RCP. Les délivrances atteignent 12 boîtes, soit 6 mg/jour, pour le patient n° 3 et 18 boîtes, soit 9 mg/jour, pour le patient n° 4. Rappelons que la posologie maximale recommandée est de 4 mg/jour. Pour ces 2 patients, les quantités maximales d'alprazolam sont délivrées pendant les mois où les délivrances de tianeptine sont les plus importantes.

3.1.3.2. *Autres*

Les autres benzodiazépines anxiolytiques dont les remboursements sont excessifs sont : le prazépam (LYSANXIA®), le diazépam (VALIUM®), le lorazépam (TEMESTA®), le clorazéate dipotassique à 50 mg (TRANXENE® 50) et l'oxazépam (SERESTA®). Pour chacune de ces molécules, on ne retrouve qu'un seul cas de patient en ayant une consommation excessive. Mais cela n'empêche pas que certains patients surconsomment plusieurs anxiolytiques. C'est le cas, par exemple du patient n° 12, qui a bénéficié de délivrances excessives de clorazéate dipotassique à 50 mg (TRANXENE® 50), de bromazépam et de lorazépam (TEMESTA®). Dans le cas de ce patient, la surconsommation d'un produit peut être isolée des autres surconsommations, par exemple pour le pic de TRANXENE® 50, ou concomitante. Il y a alors délivrance simultanée de 2 anxiolytiques benzodiazépiniques. Le graphique suivant reprenant les délivrances d'anxiolytiques faites au patient n° 12 illustre ce phénomène.

Délivrances de psychotropes pour le patient n°12



3.2. Hypnotiques

Parmi les 14 patients présentant des délivrances excessives, 4 patients ont reçu des quantités anormalement élevées d'hypnotiques.

3.2.1 Zopiclone

Les patients n° 10 et 16 ont eu des délivrances exagérées de zopiclone au dosage de 7,5 mg (IMOVANE®). Neuf ou dix boîtes ont été remboursées certains mois. La quantité moyenne délivrée au cours des 24 mois de l'enquête est de 4 boîtes par mois pour les 2 patients. Pour le patient n° 10, la courbe des délivrances de zopiclone évolue de la même façon que la courbe des délivrances de tianeptine : pour ces 2 produits on observe une décroissance très progressive des quantités délivrées.

3.2.2 Zolpidem

On retrouve dans le dossier du patient n° 16, pendant 2 mois, le remboursement de 4 boîtes de zolpidem. Mais ces délivrances cessent rapidement pour laisser place à une délivrance excessive de zopiclone (cf. paragraphe précédent). Le cas du patient n° 15 est beaucoup plus

préoccupant. Au moment du pic de délivrance de tianeptine, l'assurance maladie a remboursé 25 boîtes de zolpidem soit 12 fois la quantité normalement recommandée.

3.2.3 Flunitrazépam (ROHYPNOL®)

Un cas de délivrance excessive de flunitrazépam à 1 mg a été repéré parmi les 16 patients. Il s'agit du patient n° 14, déjà identifié comme étant un patient sujet à la toxicomanie (cf. paragraphe précédent). Des quantités anormales de cette benzodiazépine à fort potentiel toxicomanogène ont été délivrées à ce patient. Au lieu d'un maximum de 4 boîtes légalement autorisées, il lui a été délivré de 6 à 10 boîtes de ROHYPNOL® 1 mg par mois.

3.3. Neuroleptique

Un seul cas d'excès de délivrance d'un neuroleptique est apparu parmi les patients de l'enquête. Il a été délivré des quantités excessives de cyamémazine (TERCIAN®) au patient n° 3. Certains mois, le patient a reçu une quantité 2 fois supérieure à celle préconisée qui est de 600 mg/jour.

3.4. Autres

3.4.1 Association paracétamol-codéine

Deux patients, les n° 7 et 12, ont reçu des quantités excessives de l'association paracétamol-codéine. Il a été délivré une fois 14 boîtes de cette association au patient n° 12 puis les quantités sont repassées à des valeurs plus raisonnables qui étaient largement inférieures au maximum de 12 boîtes recommandées.

Par contre, pour le patient n° 7, la surconsommation de paracétamol codéiné est plus flagrante. Le patient s'est fait délivrer pendant plusieurs mois 23 boîtes de cette association.

3.4.2 Lopéramide

L'enquête a mis aussi en évidence un cas de surconsommation de lopéramide à 2 mg, un antidiarrhéique opiacé. Le patient n° 2 a reçu en moyenne 22 boîtes par mois pendant les 2 ans de l'étude. Les quantités délivrées au patient sont comprises entre 11 et 48 boîtes. Les délivrances recommandées sont d'un maximum de 12 boîtes en cas de diarrhées aiguës (en faisant une délivrance pour 30 jours) et de 5 boîtes en cas de diarrhées chroniques.

4. Conclusion

En conclusion de ce paragraphe, nous reprendrons pour chaque patient, dans un tableau récapitulatif, l'ensemble des produits qui font manifestement l'objet d'une utilisation excessive et le nombre maximal de boîtes de tianeptine délivrées en un mois.

| Produit | Patient n°1 | Patient n°2 | Patient n°3 | Patient n°4 | Patient n°5 | Patient n°6 | Patient n°7 | Patient n°8 |
|---|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|-------------|
| Alcool | oui | non | oui | ? | ? | ? | non | non |
| Bromazépam | oui | non | non | non | non | non | oui | non |
| Anxiolytiques autres | non | Méprobamate Prazépam | Alprazolam | Alprazolam | non | non | non | Diazépam |
| Autres | non | Lopéramide | Cyamémazine | non | non | non | Paracétamol codéiné Toxico- manie | non |
| Délivrance maximale de tianeptine sur un mois (en boîtes) | 36 | 13 | 13 | 10 | 43 | 12 | 22 | 21 |

| Produit | Patient n°9 | Patient n°10 | Patient n°11 | Patient n°12 | Patient n°13 | Patient n°14 | Patient n°15 | Patient n°16 |
|---|-------------|--------------|--------------|---------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
| Alcool | oui | non | non | ? | oui | non | oui | ? |
| Bromazépam | non | oui | oui | oui | non | oui | oui | oui |
| Anxiolytiques autres | Méprobamate | non | non | Lorazépam Clorazépate dipotassique | Méprobamate | Oxazépam | non | non |
| Autres | non | Zopiclone | non | Paracétamol codéiné | non | Flunitrazépam Toxicomanie | Zolpidem | Zopiclone |
| Délivrance maximale de tianeptine sur un mois (en boîtes) | 10 | 18 | 43 | 27 | 52 | 15 | 40 | 10 |

Quatrième partie : Discussion

Introduction

Cette dernière partie se veut être un travail plus général pour aborder le sujet de la surconsommation de tianeptine. Elle s'articule en deux chapitres.

D'une part, nous comparerons les résultats trouvés dans l'enquête réalisée dans le Nord-Est avec les autres travaux effectués sur le même sujet. Cette comparaison aura pour but d'établir le profil des patients qui font une surconsommation de tianeptine.

D'autre part, nous nous poserons la question de l'existence d'une pharmacodépendance à la tianeptine. Après avoir examiné toutes les anomalies liées à la consommation de tianeptine, nous conclurons sur le potentiel de pharmacodépendance de la tianeptine. Enfin, nous parlerons des solutions proposées pour limiter les problèmes engendrés lors de la consommation de tianeptine.

Chapitre 1 : Description des patients surconsommateurs de tianeptine

I. Prévalence et géographie

Dans l'étude du Service Médical du Nord-Est, la prévalence des cas de surconsommation est de 1 pour 1000. Par ailleurs, l'enquête réalisée par la CPAM de Quimper [LET 03] a relevé 4 cas de surconsommation sur un total de 1239 assurés ayant reçu de la tianeptine. Cela donne donc une prévalence de 3 pour 1000. Dans cette enquête, l'auteur se pose la question d'un épiphénomène qui serait local ou régional et ne toucherait alors que la Normandie et la Bretagne. Les cas de surconsommation de tianeptine détectés dans le Nord-Est élargissent cette zone géographique et la question peut être de nouveau posée non plus au niveau régional mais au niveau national : les cas de surconsommation de tianeptine n'apparaissent-ils que de façon localisée au Nord de la France ?

Pour répondre à cette question, il est intéressant de considérer l'étude menée dans la région Provence Alpes Côte d'Azur (PACA) [PRA 05] qui a détecté des patients ayant recours à une polyprescription de tianeptine. Le phénomène de surconsommation de tianeptine n'est donc pas localisé qu'au Nord de la France mais il est étendu à toute la France.

L'étude réalisée dans le Nord-Est montre que les cas de surconsommation de tianeptine se répartissent de façon homogène sur l'ensemble du territoire de l'étude. En faisant la moyenne des cas rencontrés dans les 7 départements de la région de l'étude, il apparaît en moyenne 2 cas d'abus par département. Ce qui ferait, par extrapolation, environ 200 cas sur toute la France métropolitaine. L'étude menée en PACA [PRA 05] revoit à la hausse cette fréquence en estimant à 290 le nombre de personnes en France qui pourraient consommer de façon excessive de la tianeptine.

II. Sexe

Sur les 16 cas de surconsommation recensés dans le Nord-Est, 7 patients sont des femmes et 9 patients sont des hommes.

Parmi les 8 cas publiés, on trouve 5 femmes pour 3 hommes. L'enquête menée en région PACA a recensé 13 femmes et 8 hommes. Ce qui fait une proportion de 62 % de femmes et 38 % d'hommes. Enfin, plus généralement, sur les 125 observations d'abus collectées dans la période de 1989 à 2004 par le Service de Pharmacovigilance des Laboratoires Servier, les CEIP et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance [BAT 05], 81 femmes sont concernées ce qui fait une proportion de 65 % de femmes et 35 % d'hommes.

Malgré des résultats différents dans la région du Nord-Est, il apparaît que les femmes ont plus tendance à consommer de façon excessive la tianeptine que les hommes. Cette affirmation est toutefois à nuancer car la proportion d'hommes et de femmes qui consomment de la tianeptine n'est pas identique. Il est bon de rappeler que la population qui consomme le produit est composée de 71,8 % de femmes et de 28,2 % d'hommes. Les femmes sont donc plus exposées à abuser de la tianeptine que les hommes.

III. Age

Les âges des 16 patients du Nord-Est sont compris entre 32 et 62 ans. Quatre patients ont moins de 40 ans, 8 ont moins de 50 ans. Enfin, 4 patients ont un âge compris entre 50 et 65 ans. A l'instar de la population des sujets sous tianeptine, la majorité des patients surconsommateurs étudiés (11 sur 16) appartient à la classe d'âge des 40-60 ans. En effet, dans le Nord-Est, c'est dans la tranche 40-60 ans que l'on retrouve le plus de consommateurs de tianeptine et ce quelque soit le sexe.

Sur les 8 cas de la littérature, un seul patient a plus de 40 ans. De son côté, l'enquête menée en région PACA a enregistré des patients âgés de 27 à 52 ans. Les auteurs concluent que ce sont des sujets jeunes qui abusent de la tianeptine, sans définir précisément les âges [PRA 05]. Enfin, 60 % des 125 patients ont moins de 40 ans.

Plus âgés, les patients du Nord-Est se distinguent de la tendance générale. Mais de façon globale, les sujets consommant en excès de la tianeptine sont plus jeunes que les patients traités normalement par cet antidépresseur.

IV. Situation sociale et économique

Dans notre enquête, la seule information concernant la situation économique est indiquée par la prise en charge ou non du patient par le régime de la Couverture Maladie Universelle (CMU). Lorsque le patient bénéficie de la CMU il se trouve dans une situation économique plus précaire. Sur les 13 patients pour lesquels l'information était disponible, 6 patients bénéficient de la CMU.

L'article de Leterme [LET 03], indique que les 5 patients abusant de la tianeptine dans le Nord-Ouest "évoluent dans un contexte, peu favorable, de précarité d'emploi et de handicaps". Il rend compte aussi d'une situation familiale difficile pour les 5 patients. De même, les cas d'abus rapportés par Vandel [VAN 99] et Guillem [GUI 03] laissent entrevoir un contexte économique, social et familial difficile.

L'enquête réalisée en région PACA ainsi que les 125 observations relevées n'abordent pas la question de la situation économique et sociale des patients.

En l'absence de données probantes sur le sujet, nous ne pouvons pas conclure qu'un contexte économique, social et familial difficile favorise la surconsommation de tianeptine. L'observation des produits consommés en parallèle par ces sujets suggère une fragilité psychique.

V. Surconsommations associées et antécédents de conduite addictive

Il est apparu que sur les 16 patients de l'étude du Service Médical du Nord-Est, 14 bénéficient de remboursements excessifs concernant des produits autres que la tianeptine. Ainsi, pour 12 patients, l'enquête a révélé des délivrances excessives de benzodiazépines anxiolytiques. Parmi ces anxiolytiques, le bromazépam est le produit le plus souvent délivré en quantités excessives : 8 patients en font une consommation exagérée. Dans la classe des psychotropes, on trouve aussi des surconsommations d'hypnotiques (zolpidem, zopiclone et flunitrazépam) et d'un neuroleptique (cyamémazine TERCIAN®). Cinq patients ont ou ont eu une dépendance vis-à-vis de l'alcool. Enfin, pour 2 patients, on parle de toxicomanie, l'un d'eux étant traité par de la buprénorphine (SUBUTEX®).

Chez les 8 patients dont les cas ont été publiés dans la littérature, la consommation excessive de tianeptine ne s'est jamais révélée être le seul produit dont les patients abusaient. Alcool, tabac, héroïne, mais aussi des médicaments comme le dextropropoxyphène, l'oxazépam, l'amineptine (SURVECTOR® retiré du marché en 1999), le lorazépam et des hypnotiques ont fait l'objet d'une consommation excessive antérieure ou simultanée à celle de la tianeptine.

Dans l'étude réalisée en région PACA [PRA 05], il n'est pas fait allusion à des surconsommations associées mais seulement à des remboursements de produits ayant eu lieu pendant la période de l'enquête. Ainsi, parmi les 21 patients de l'enquête, 4 étaient sous traitement de substitution aux opiacés, 5 ont eu du flunitrazépam (ROHYPNOL®) et il a été délivré des neuroleptiques à 7 patients.

Enfin, parmi les 125 observations relevées par le Laboratoire Servier, les CEIP et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, 75 patients, soit 60 % des patients ont une conduite addictive antérieure ou simultanée à la surconsommation de tianeptine [BAT 05].

Il apparaît donc que, très souvent, la surconsommation de tianeptine a lieu chez des sujets ayant déjà une conduite à risque qui peut être un éthyisme, des antécédents de toxicomanie et/ou de pharmacodépendance ou une autre surconsommation associée.

Chapitre 2 : Peut-on parler de pharmacodépendance et/ou d'abus à la tianeptine ?

I. Les preuves d'une pharmacodépendance

1. La surconsommation de tianeptine

1.1. A partir de quelle dose parle-t-on d'une consommation excessive ?

Dans le RCP du STABLON®, la posologie recommandée est de un comprimé à 12,5 mg trois fois par jour. Il est connu que certains prescrivent cette spécialité à raison de 6 comprimés par jour. L'enquête menée conjointement avec le Laboratoire Servier, les CEIP et les Centres Régionaux de PharmacoVigilance [BAT 05], qui a détecté 125 cas de consommation excessive, établit le seuil limite à plus de 3 comprimés par jour. Face à ces différentes informations, l'étude du Service Médical du Nord-Est a estimé qu'une consommation de tianeptine se révélait excessive au-delà d'un remboursement de 6 boîtes de tianeptine par mois, ce qui correspond à une posologie de 6 comprimés par jour.

1.2. Les quantités consommées

1.2.1 Résultats de l'étude du Service Médical du Nord-Est

L'étude réalisée dans le Nord-Est met en évidence les cas de patients ayant eu des délivrances maximales comprises entre 10 et 52 boîtes par mois ce qui ferait une consommation de 10 à 52 comprimés par jour.

1.2.2 Résultats des autres publications

Dans le premier cas publié [ASS 94], le patient a consommé des quantités de tianeptine pouvant atteindre entre 120 et 150 comprimés par jour.

Puis en 1999, Vandell et son équipe relatent le cas d'une patiente consommant 150 comprimés de tianeptine par jour [VAN 99].

En 2003, 6 cas sont publiés [GUI 03] [LET 03]. Les quantités consommées vont de 7 à 300 comprimés par jour. Trois patients consomment 30 comprimés par jour.

Enfin dans l'enquête publiée en 2005 [BAT 05], parmi les 125 cas, deux patients ont consommé 180 comprimés par jour et deux autres 300 par jour.

1.2.3 Conclusion

Les quantités consommées se révèlent être très variables d'un patient à l'autre. L'étude réalisée dans le Nord-Est met en évidence que la prise de tianeptine, à une posologie supérieure à celle recommandée par le RCP, n'entraîne pas systématiquement une escalade vers des quantités très largement supérieures comme celles retrouvées dans les autres cas publiés. Néanmoins, tous ces résultats révèlent une anomalie dans les quantités de tianeptine que les patients peuvent consommer.

1.3. Etude de l'escalade de la consommation de tianeptine

1.3.1 Résultats de l'étude du Nord-Est

L'étude des délivrances permet de constater qu'il n'apparaît pas de "schéma type" dans le passage d'une consommation normale de tianeptine à une consommation excessive. En effet, l'escalade peut se faire rapidement en un, deux ou trois mois, comme c'est le cas pour 5 patients. Mais l'escalade peut aussi se faire sur un temps plus long pouvant aller de 6 à 14 mois ; dans l'étude du Service Médical du Nord-Est, 5 patients sont dans cette situation.

1.3.2 Résultats des autres publications

Seuls les cas rapportés par Assal [ASS 94], Vandiel [VAN 99] et Guillem [GUI 03] rapportent comment s'est réalisée l'escalade de la consommation de tianeptine. Dans ces 3 cas, le passage d'une consommation normale de tianeptine à une consommation largement excessive a eu lieu sur une période très courte allant de 2 à 3 mois.

1.3.3 Conclusion

Même s'il est certain que pour quelques patients ayant une consommation excessive de tianeptine l'escalade de la consommation s'effectue en un temps très court (en 2 à 3 mois), les données de l'étude du Service Médical du Nord-Est prouvent qu'il n'en va pas de même à

chaque fois. Il semble donc que l'escalade de la consommation ne se fasse selon aucun "schéma type".

2. Approvisionnement

Les paragraphes précédents mettent en évidence que certains patients consomment plus de 50 comprimés de tianeptine par jour, ce qui nécessite, sur un mois, une délivrance d'au moins 50 boîtes de tianeptine. Face à de telles quantités, il est intéressant de savoir comment un tel approvisionnement est possible.

2.1.OSIAP

L'enquête officielle de pharmacodépendance de STABLON® [BAT 05], dans laquelle 125 cas de surconsommation de tianeptine ont été répertoriés conjointement avec le laboratoire Servier, les CEIP et les CRPV de 1989 à 2004, dispose d'informations concernant des Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) en lien avec STABLON®. Ainsi, de 1991 à 1998, il y a eu 6 ordonnances falsifiées concernant le STABLON® et, de 1998 à 2004, l'enquête mentionne qu'il y en a eu 18. Cette enquête révèle que le pourcentage de falsifications pour STABLON® par rapport au nombre total d'OSIAP nationales augmente chaque année et ceci concerne l'ensemble du territoire métropolitain.

2.2.Polyprescription et polydispensation

2.2.1 Dans l'étude du Nord-Est

Il apparaît que la moitié des patients ont consulté au moins 5 prescripteurs différents. Parmi ces 8 patients, 2 ont consulté 34 prescripteurs différents. Les délivrances ont eu lieu dans de nombreuses pharmacies. Ainsi, 12 patients ont été enregistrés dans au moins 5 pharmacies. Un patient s'est même rendu dans 35 pharmacies.

2.2.2 Dans les autres publications

Parmi les cas publiés, Vandell, Guillem et Leterme précisent le nombre de médecins consultés pour se procurer de la tianeptine. Ainsi, pour 2 patients, les prescriptions de tianeptine émanent de 5 médecins différents [VAN 99] [GUI 03]. Leterme rapporte qu'un de ces patients a consulté 79 médecins et s'est rendu dans 120 pharmacies. Pour ces 5 cas, il écrit qu'"ils se procurent tous des grandes quantités de tianeptine par nomadisme médical et

pharmaceutique : une patiente n'hésite pas à parcourir en stop tout le département pour avoir des quantités répondant à sa consommation ; deux font prescrire à leurs proches cette spécialité pour leur propre consommation." [LET 03].

Les études réalisées en région PACA [FRA 05] [PRA 05] mettent aussi en évidence cette tendance, chez les patients consommant de la tianeptine en quantités excessives, à consulter plus de médecins (10,6 versus 1,4) et à être répertoriés dans plus de pharmacies (11,9 versus 1,3).

2.2.3 Conclusion

Pour la plupart des patients ayant une consommation excessive de tianeptine, nous constatons qu'ils ont recours à de nombreux médecins et que les dispensations se font dans de nombreuses pharmacies. Ces patients pratiquent donc un nomadisme médical et pharmaceutique. Cela sous-entend qu'ils passent un temps considérable à rechercher le produit. Cette quête peut nécessiter une véritable organisation afin d'obtenir les quantités nécessaires sans qu'aucun médecin ou pharmacien ne prescrive ou ne délivre des quantités anormalement élevées.

2.3.Conclusion

Tous ces moyens mis en œuvre pour obtenir les quantités nécessaires à la consommation de tianeptine sont révélateurs d'une anomalie de comportement vis-à-vis de la substance consommée. Il semble que le patient soit conscient de cette anomalie car c'est sciemment qu'il pratique le nomadisme et/ou qu'il falsifie des ordonnances.

3. Des raisons de la surconsommation de tianeptine

Face à ce comportement déviant et à de telles quantités consommées, une question devient inévitable : pourquoi les patients ont-ils besoin de se procurer autant de tianeptine ? Cette partie tentera de répondre à cette question en décrivant les effets procurés par la consommation de tianeptine. Le rappel de certaines caractéristiques chimiques de la substance incriminée permettra aussi d'apporter quelques éléments d'explication.

3.1.Effets procurés par la tianeptine

Dans 6 cas sur les 8 publiés, les patients disent ressentir un effet psychostimulant lorsqu'ils prennent de la tianeptine. C'est ainsi que dans le cas rapporté par Guillem [GUI 03], le patient décrit que la prise de tianeptine était suivie d'un état qui durait environ une heure et qui était marqué par une sensation de bien-être physique et mental, une capacité à être actif durant ces moments, une accélération de la pensée avec une capacité à élaborer des projets pour l'avenir. Ce même patient parle d'un "effet flash comme avec de l'héroïne". Leterme remarque aussi que 3 de ses patients décrivent les effets procurés par la prise de tianeptine en utilisant une terminologie toxicomane, par l'emploi des mots "euphorie" et "planer" [LET 03].

Parmi les 125 cas de l'enquête menée par le CEIP de Nancy [BAT 05], les 3 motifs de surconsommation de tianeptine les plus souvent cités sont le bien être et l'effet anxiolytique, l'effet antidépresseur et enfin l'effet désinhibiteur et stimulant apportés par la prise de tianeptine.

3.2.Explications par les propriétés de la tianeptine

3.2.1 Une demi-vie courte

Nous avons montré, dans une partie précédente, que la tianeptine possède une demi-vie d'élimination très courte de 0,7 heure. Par ailleurs, 3 cas publiés mentionnent que les patients consomment les comprimés de tianeptine régulièrement au cours de la journée. Un patient prend 15 comprimés toutes les 30 minutes [GUI 03], un autre consomme 9 comprimés toutes les heures [ASS 94] et le dernier ingère 4 à 6 comprimés toutes les une à deux heures [VAN 99].

A la lumière de ces 3 cas, nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la très courte demi-vie d'élimination de la tianeptine incite certains patients à consommer plus souvent des comprimés de tianeptine afin de retrouver les effets bénéfiques apportés par cette substance.

3.2.2 Une faible toxicité

Le paragraphe sur la toxicité de la tianeptine a révélé que cette substance possède une faible toxicité. De même, elle n'engendre que des effets secondaires bénins. Dans l'arsenal thérapeutique des antidépresseurs, cette absence d'effets indésirables liés à la prise de ce produit est un avantage considérable qui permet, notamment, une meilleure observance du traitement.

Dans les cas publiés, les seuls effets secondaires rapportés sont des effets d'ordre digestif (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation liée à l'anorexie) [VAN 99] [GUI 03] qui se sont atténués par la suite.

Mais, dans le cas de la tianeptine, sa très, voire trop, bonne acceptabilité peut devenir un problème. En effet, ses quelques rares effets indésirables ne dissuadent pas, dans un premier temps, la prise de quantités supérieures aux recommandations. Ce ne sont alors que les problèmes liés à la prise massive du produit, des difficultés d'approvisionnement et des symptômes de manque par exemple, qui pourraient amener le patient à arrêter sa consommation excessive.

3.2.3 Liens avec la dopamine

Pour de nombreux patients, la consommation de tianeptine procure un effet stimulant. D'autre part, la tianeptine possède une structure chimique proche de l'amineptine (SURVECTOR®) qui a été retiré de la vente à cause de son activité inhibitrice de la recapture de la dopamine. Enfin, nous avons vu précédemment que, même si la tianeptine n'interfère pas directement avec la recapture ou la libération de dopamine, la concentration de son métabolite, le DOPAC, est augmentée au niveau du cortex cérébral et d'autres structures cérébrales chez le rat [VAN 99]. Face à ces constatations, l'hypothèse de l'existence d'un lien entre la tianeptine et la dopamine peut être retenue.

3.3. Conclusion

La surconsommation de tianeptine pourrait donc s'expliquer par la conjonction de son action stimulante et de sa bonne acceptabilité.

4. Difficultés du sevrage

Dans la mesure où la consommation excessive de tianeptine ne provoque pas d'effets secondaires, cette surconsommation pourrait ne pas poser de problèmes. Mais il apparaît que le patient est enfermé dans cette spirale de surconsommation parce qu'il n'arrive pas à arrêter cette consommation excessive.

4.1.Tolérance

L'article de Guillem [GUI 03] est le seul à décrire précisément le syndrome de tolérance à la tianeptine. L'impression de bien-être physique et moral suivant la prise de tianeptine a commencé à s'estomper lorsque le patient a atteint la dose de 10 à 15 comprimés par jour au bout de 3 à 4 semaines. La tolérance s'est accentuée avec augmentation des doses jusqu'à 90 comprimés en 3 prises quotidiennes au bout de 2 mois.

La tolérance est une des hypothèses qui pourrait expliquer que certains patients consomment des quantités croissantes de tianeptine ou qu'ils se maintiennent à une consommation très élevée. Mais l'étude de la consommation nous a permis de constater qu'une tolérance à la tianeptine ne se retrouve pas chez tous les patients car certains restent à un niveau élevé mais stable de consommation.

4.2.Syndrome de sevrage

Vandel écrit que : "La patiente, consciente de l'escalade des posologies et rencontrant des difficultés d'approvisionnement, a essayé de diminuer elle-même les doses avant de demander l'hospitalisation." [VAN 99]. Des tentatives de sevrage solitaire sont aussi rapportées par Leterme [LET 03] pour 3 patients. Mais à chaque essai de diminution des doses, des symptômes apparaissent. De même, parmi les 125 cas de l'enquête menée par le CEIP de Nancy [BAT 05] 43 personnes rapportent qu'elles ont présentées des symptômes à l'arrêt de la consommation de tianeptine. Les symptômes les plus souvent retrouvés sont : anxiété, irritabilité, douleurs musculaires et digestives, fièvre, frissons, sueurs et une tristesse accompagnée de pleurs. La survenue de ces symptômes décourage les patients qui veulent diminuer leur consommation de tianeptine.

II. Conclusions

1. Quelques remarques préliminaires

1.1.Limites de la méthode de l'étude du Service Médical du Nord-Est

1.1.1 Quantités réellement consommées

La méthode du Nord-Est détecte les patients surconsommateurs de tianeptine grâce aux remboursements effectués par la CPAM lorsqu'il y a eu délivrance du produit au patient. Dans notre travail, nous avons considéré que tous les médicaments délivrés aux patients étaient consommés. Nous avons donc estimé que la consommation était équivalente aux spécialités et aux quantités remboursées. Deux objections peuvent être faites. Les quantités délivrées sont-elles véritablement égales aux quantités consommées ? Par exemple, le cas du patient n°10, qui a reçu de très grandes quantités de divers médicaments et qui affirme ne pas tout consommer pourrait remettre en question notre hypothèse de travail. Cependant, les travaux de Leterme et ceux réalisés dans la région PACA utilisent les mêmes bases de données et font donc la même hypothèse. Dans cette première objection nous avons considéré l'éventualité d'une consommation moindre par rapport aux quantités délivrées mais l'inverse peut aussi être possible. En effet, Leterme décrit que pour un cas, le patient ne soumettait pas les délivrances au remboursement et que deux cas font prescrire à leurs proches la spécialité pour leurs propres consommations [LET 03].

Même si cette méthode peut présenter un biais, elle permet néanmoins de détecter des irrégularités dans les quantités mises à la disposition des patients. Ces irrégularités ne pouvant pas toujours être repérées par les professionnels de santé à cause du nomadisme médical et pharmaceutique pratiqué par les patients.

1.1.2 Interrogatoire

Sur les 16 patients de l'étude du Nord-Est, 5 patients ne se sont pas présentés à la convocation du Service Médical. Certains patients ont pu avoir quelques réticences à se présenter à un entretien qui émane du Service Médical qui est un organe de contrôle de l'Assurance Maladie. D'autre part, l'interrogatoire n'a pas permis d'obtenir des informations concernant les motifs

de surconsommation, les effets procurés et recherchés par les patients ou les moyens de se procurer le produit. Toutes ces informations sont apportées par les autres publications.

1.2.Nomadisme médical et coprescriptions

Chez certains patients, la consommation excessive de tianeptine nécessite de faire du nomadisme médical. Par ailleurs, il apparaît que, très souvent, cette consommation exagérée de tianeptine s'accompagne d'une surconsommation d'autres médicaments. Leterme émet l'hypothèse d'un effet psychostimulant de la tianeptine qui doit être contrecarré par la prise de sédatifs. Il n'est cependant pas prouvé que ce soit la tianeptine seule qui provoque ce comportement de nomadisme médical. La diversité des substances faisant l'objet de remboursements excessifs et pour certaines leur caractère toxicomanogène, le flunitrazépan (ROHYPNOL®) par exemple, laissent supposer que cette méthode d'approvisionnement n'est pas seulement la conséquence de la prise de tianeptine mais d'une "typologie" particulière de patients déjà enclins à consommer de façon excessive des psychotropes et/ou des substances ayant un potentiel de dépendance.

2. Pharmacodépendance et abus

En considérant l'ensemble des cas de surconsommation, au moins 5 des items de la définition de la pharmacodépendance donnée par le DSM-IV-TR sont validés. Ces 5 items sont :

- La tolérance
- Le sevrage
- La substance est souvent prise en quantité plus importante
- Il y a des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance.

Pour qu'un patient soit considéré comme dépendant à une substance, le DSM-IV-TR précise qu'au moins trois de ces manifestations doivent avoir lieu à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois.

D'une part, les manifestations énumérées ci-dessus ne proviennent pas d'un seul patient mais de l'observation de l'ensemble des cas de consommation excessive de tianeptine. D'autre part, nous ne pouvons pas affirmer que ces manifestations se sont produites à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois. Il apparaît donc que, dans le cadre de notre travail, nous ne pouvons pas parler de pharmacodépendance à la tianeptine au sens du DSM-IV-TR ou de la CIM-10, ces deux classifications apportant des critères épidémiologiques et nosographiques précis qui s'appliquent à un patient donné.

Cependant, la mise en évidence d'une consommation excessive de tianeptine et d'un comportement associé anormal répond à la définition de la pharmacodépendance donnée par le Code de la Santé Publique. Ce dernier définit, en effet, la pharmacodépendance comme un "ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'autoadministration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique."

Pour la notion d'abus, aucun critère énoncé dans le DSM-IV-TR n'est mentionné dans les cas répertoriés dans notre travail. Comme pour la définition de la pharmacodépendance, nous ne pouvons pas employer le terme d'abus au sens du DSM-IV-TR pour qualifier la surconsommation de tianeptine. Néanmoins, le terme d'abus, défini comme "l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique" par le Code de la Santé publique, peut être employé pour décrire la consommation excessive de tianeptine.

III. Solutions

1. Réaliser le sevrage

Dans les cas publiés, il apparaît que les tentatives de sevrage solitaire se sont soldées par un échec. Pour un cas, le sevrage a été réalisé en ambulatoire [ASS 94] et dans les autres cas publiés le sevrage s'est fait au cours d'une hospitalisation.

Le traitement en vue du sevrage peut comporter un antidépresseur, un tranquillisant ou un neuroleptique (majoritairement la cyamémazine (TERCIAN®)). Le succès dépend de la motivation de la personne et des appuis de l'entourage. La psychothérapie est très utile pour modifier le comportement et le suivi des patients [BAT 05].

2. Propositions pour éviter la pharmacodépendance

Les propositions pour éviter la surconsommation de tianeptine consistent essentiellement à informer du risque de pharmacodépendance à cette molécule en particulier chez des sujets ayant déjà une conduite à risque (éthylisme, antécédents de toxicomanie et/ou de dépendance ou de surconsommation). Il faudrait ainsi mettre en garde les professionnels de santé. Cette mise en garde peut être réalisée par l'envoi d'une lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens par le laboratoire ou par les Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) et les Ordres des Médecins et des Pharmaciens. Il serait aussi nécessaire de modifier l'information donnée par le RCP en supprimant notamment la mention "est dépourvue d'effet toxicomanogène". Enfin, à l'égard du patient, la notice pourrait aussi comporter une mise en garde.

CONCLUSION

La tianeptine, en augmentant la recapture de la sérotonine, est un antidépresseur possédant un mode d'action original qui reste mal élucidé. Sa parenté structurelle avec l'amineptine, qui est un inhibiteur de la recapture de la dopamine, et sa capacité à augmenter les concentrations de la dopamine et de son métabolite laissent envisager que la tianeptine exerce une activité sur le système dopaminergique. Ce probable lien avec la dopamine, sa très bonne acceptabilité, son effet psychostimulant et les quelques cas d'abus décrits dans la littérature sont autant d'éléments en faveur de l'existence d'une pharmacodépendance à la tianeptine.

La coopération entre le CEIP de Nancy et le Service Médical de la région du Nord-Est du régime général de l'Assurance Maladie a permis de recenser 16 cas de surconsommation de tianeptine répartis sur l'ensemble des départements constituant la Champagne-Ardenne et la Lorraine (sans la Moselle) dans la période de mars 2003 à février 2005, soit sur 2 ans. De l'analyse des données fournies par le Service Médical du Nord-Est nous pouvons faire plusieurs constats.

D'une part, cette étude met en évidence un phénomène de consommation excessive de tianeptine. Les quantités maximales remboursées vont de 10 à 52 boîtes par mois. Il n'existe pas de schéma type pour l'évolution de cette surconsommation. Le passage d'une consommation normale à une consommation excessive peut se faire en 2 ou 3 mois ou sur un temps beaucoup plus long. La surconsommation peut aussi être stable et se maintenir à un niveau élevé.

D'autre part, cette surconsommation de tianeptine s'accompagne, dans la majorité des cas, d'autres surconsommations. Il s'agit essentiellement d'anxiolytiques et d'hypnotiques de structure benzodiazépinique. Les benzodiazépines sont d'ailleurs des molécules qui font très souvent l'objet d'abus et de pharmacodépendances.

Enfin, ces surconsommations peuvent être associées à un nomadisme médical et pharmaceutique.

Ces trois points confirment qu'il existe un risque de pharmacodépendance à la tianeptine. Il conviendrait de supprimer la mention du RCP précisant que la tianeptine est dépourvue d'effet toxicomanogène.

Ce travail permet d'établir un profil des patients surconsommateurs de tianeptine qui diffère très légèrement de celui décrit dans les autres publications où se sont principalement des femmes de moins de 40 ans qui abusent de la tianeptine. Dans le Nord-Est, l'étude rapporte plus de cas d'hommes que de femmes et la majorité des patients ont entre 40 et 60 ans.

Il est donc nécessaire de sensibiliser les médecins pour éviter la prescription et surveiller les délivrances de tianeptine faites à la femme jeune aux antécédents d'abus mais aussi plus généralement à tout patient susceptible d'avoir une conduite addictive marquée pour les médicaments ou pour les substances psychoactives. Cette sensibilisation est d'autant plus indispensable que la pharmacodépendance à la tianeptine peut passer inaperçue aux yeux des professionnels de santé. En effet, sous réserve que les sujets ne renoncent pas au remboursement, seuls les organismes de protection sociale peuvent mettre en évidence un comportement de nomadisme médical et pharmaceutique et en informer ces derniers. La mise en place du parcours de soins et du Dossier Médical Personnel (DMP) pourraient limiter ce comportement de nomadisme. Mais il semble peu probable que ces seuls moyens puissent dissuader des patients qui ont recours sciemment à ces pratiques car le patient reste maître de la constitution, du contenu et de l'utilisation par des tiers de son DMP [DMP 06].

Le projet de "Web médecin", appelé maintenant "historique des remboursements", qui permet de consulter l'historique des remboursements des soins et prestations versés à chaque patient dans les 12 derniers mois, serait aussi un moyen pour les professionnels de santé de savoir si le patient pratique un nomadisme médical et pharmaceutique et s'il lui a été prescrit en quantités anormales certains médicaments. Mais l'accord du patient est, là aussi, nécessaire pour que le professionnel puisse y avoir accès.

Face à des produits sensibles, susceptibles d'entraîner une pharmacodépendance, ne serait-il pas possible de mettre en place un système de surveillance qui observe de façon systématique les délivrances faites aux patients et qui puisse tenir informer les professionnels de santé si des anomalies surviennent ? Le patient, en début de traitement, pourrait signer un protocole de

soin qui autoriserait les professionnels de santé à avoir accès aux informations relatives à la prescription et à la délivrance de ce médicament.

Bibliographie

[ANS 96] : Anseau M., Bataille M., Briole G., et al.

Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression.

Human Psychopharmacology, 1996; 11 (4): 293-8

[ASS 94] : Assal M.

Déviations d'usage et pharmacodépendance aux médicaments psychotropes. A propos d'une observation originale de dépendance à la tianeptine.

Thèse médecine, Nancy I, 1994

[BAT 05] : Batt A.M., Gibaja V., Lambert H.

Enquête officielle de pharmacodépendance de STABLON® (tianeptine).

Comité technique des CEIP. 26 mai 2005

[BIAM] : BIAM

(page consultée le 23/02/06)

Adresse URL : <http://www.biam2.org/www/Sub1077.html>

dernière mise à jour le 14/12/2000

[BRI 96] : Brion S., Audrain S. ; de Bodinat C.

Episodes of severe depression in subjects over 70 years of age. Efficacy and acceptability of tianeptine and mianserine.

Presse Med, 1996; 25 (9): 461-8

[CAR 90] : Carlhant D., Le Garrec J., Guedes Y., et al.

Pharmacokinetics and bioavailability of tianeptine in the elderly.

Drug Invest, 1990; 2 (3): 167-72

[CAS 90] : Castot A., Benzaken C., Wagniard F. et al.

Amineptine abuse. Analysis of 155 cases. An evaluation of the official cooperative survey of the regional centers of pharmacovigilance.

Thérapie, 1990; 45 (5) : 399-405

[CAS 96] : Cassano G.B., Heinze G., Lôo H., et al.

A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes.

Eur Psychiatry, 1996 ; 11 (5) : 254-9

[CEIP] : Le réseau des CEIP.

Plaquette d'explication des CEIP, octobre 2004.

(page consultée le 24/03/06)

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma/ceip.pdf>

[CHA 93] : Chaby L., Grinsztein A., Weitzman J.J., et al.

Anxio-depressive disorders in menopausal and pre-menopausal women. Double blind study of tianeptine vs. maprotiline.

Presse Med, 1993 Jul 3-10; 22: 1133-8

[CIM 93] : Organisation Mondiale de la Santé – CIM-10

Classification Internationale des Maladies. Dixième révision. Chapitre V (F) : Troubles Mentaux et Troubles du Comportement.

Traduction française par C.B. Pull et al., Masson, Paris, 1993, XVI-305 p

[COD 03] : Code de la Santé Publique-17^e édition

Paris : Dalloz, 2003, 1 vol. LXII-2294 p.

[COS 97] : Costa e Silva J.A., Ruschel S.I., Caetano D., et al.

Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes.

Neuropsychobiology, 1997; 35: 24-9

[CUR 96] : Curzon G.

Expert report on pharmacological documentation of tianeptine.

May 1996

[DEM 91] : Demotes-Mainard F., Galley P., Manciet G., et al.

Pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine at steady state in the elderly.

J Clin Pharmacol, 1991 Feb; 31: 174-8

[DMP 06] : Ministère de la Santé

Dossier Médical Personnel. Questions / Réponses. DMP et Assurance maladie.

Publié le 26 janvier 2006.

(page consultée le 20/04/06)

www.d-m-p.org/docs/dmpetassurancemaladie.pdf

[DRE 88] : Dresse A., Rosen J.M., Brems H., et al.

Influence of food on tianeptine and its main metabolite kinetics.

J Clin Pharmacol, 1988, Dec; 28: 1115-9

[DSM 03] : American Psychiatric Association - DSM-IV-TR

Manuel diagnostique et statistique des Troubles Mentaux, 4ème édition, Texte Révisé

Traduction française par J.-D. Guelfi et al., Masson, Paris, 2003, 1120 pages.

[DUC 99] : Ducroq F.

Depression and sexual disorders.

Encephale, 1999 Sep-Oct ; 25 : 515-6

[FAL 00] : Faltus F., Novotny V.

Tianeptine for the treatment of major depressive episode : a double-blind study versus fluoxetine.

42nd Czech-Slovak Psychopharmacological Conference; 2000 Jan; Jeseník Spa Czech Republic

[FAT 90] : Fattaccini C.M., Bolanos-Jimenez F., Gozlan H., et al.

Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain.

Neuropharmacology, 1990, Jan; 29: 1-8

[FRA 05] : Frauger E., Pradel V., Reggio P., et al.

Mise en évidence d'un détournement d'usage de tianeptine par analyse factorielle d'après les bases de données de l'Assurance Maladie.

Document de synthèse réalisé pour le congrès des CEIP à Biarritz en 2005.

[FRO 89] : Fromenty B., Freneaux E., Labbe G., et al.

Tianeptine, a new tricyclic antidepressant metabolized by β -oxydation of its heptanoic side chain, inhibits the mitochondrial oxidation of medium and short chain fatty acids in mice.

Biochem Pharmacol, 1989; 38 (21): 3743-51

[GUE 89] : Guelfi J.D., Pichot P., Dreyfus J.F.

Efficacy of tianeptine in anxious-depressed patients: results of a controlled multicenter trial versus amitriptyline.

Neuropsychobiology, 1989; 22: 41-8

[GUE 92] : Guelfi J.D., Dulcire C., Le Moine P., et al.

Clinical safety and efficacy of tianeptine in 1858 depressed patients treated in general practice.

Neuropsychobiology, 1992; 25: 140-8

[GUE 98] : Guelfi J.D.

L'Evaluation Clinique Standardisée en Psychiatrie.[CD-ROM]

Editions Médicales Pierre Fabre, Paris, 1998.

[GUI 03] : Guillem E., Lépine J.P.

La toxicomanie aux antidépresseurs existe-t-elle ? A propos d'un cas de dépendance à la tianeptine.

Encephale, 2003 ; 24 : 456-9

[HAD 05] : Haddad P.M.

Do antidepressants cause dependence ?

Epidemiologia e Psichiatria Sociale, 2005 ; 14 (2) : 58-62

[HAR 97] : Harry P.

Intoxications aiguës par les nouveaux psychotropes.

Rev Prat, 1997 ; 47: 731-35

[INV 92] : Invernizzi R., Pozzi L., Garattini S. et al.

Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism.

Neuropharmacology, 1992, Mar; 31: 221-7

[INV 94] : Invernizzi G., Aguglia E., Bertolino A., et al.

The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline.

Neuropsychobiology, 1994; 30: 85-93

[KAM 94] : Kamoun A., Delalleau B., Ozun M.

Can a serotonin uptake agonist be an authentic antidepressant ? Results of a multicenter, multinational therapeutic trial.

Encephale, 1994 Sept-Oct; 20: 521-5

[LAB 92] : Labrid C., Mocaër E., Kamoun A.

Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant.

Br J Psychiatry, 1992, 160 (suppl. 15), 56-60

[LAM 04] : Lamouchi T, Grira M., Benslamia L., Harzallah M.S., Benammou S.

Syndrome extrapyramidal aggravé par la tianeptine.

Thérapie, 2004 Juil-Août ; 59 (4) 481-2

[LEC 03a] : Lecadet J., Vidal P., Baris B., et al.

Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France Métropolitaine. I. Données nationales, 2000.

Rev Med Ass Maladie, 2003; 34,2:75-84

[LEC 03b] : Lecadet J., Vidal P., Baris B., et al. (oct-déc)

Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France Métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000.

Rev Med Ass Maladie, 2003; 34,4:233-248

[LEJ 95] : Lejoyeux M.

Dépendance aux antidépresseurs : authentique addiction ?

Encephale, 1995 ; Sp I : 3-65

[LOO 88] : Lôo H., Malka R., Defrance R., et al.

Tianeptine and amitriptyline: controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients.

Neuropsychobiology, 1988; 19: 79-85

[LOO 92] : Lôo H., Ganry H., Dufour H., et al.

Long-term use of tianeptine in 380 depressed patients.

Br J Psychiatry, 1992 Feb; 160 Suppl. 15: 61-5

[LOO 99] : Lôo H., Saiz-Ruiz J., Costa e Silva J.A., et al.

Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine.

J Affect Disord, 1999 Dec; 56:109-18

[MAC 03] : Macaigne G., Auriault M.L., Chayette C., Cheiab S., Deplus R.

Tianeptine induced acute hepatitis.

Gastroenterol Clin Biol, 2003 Mar; 27 (3 Pt 1): 348-9

[MEG 03] : Mégarbane B. et Delahaye A.

Syndrome sérotoninergique et intoxication par les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Encyclopédie Orphanet, 2003 Mars

[MEN 87] : Mennini T., Mocaër E. et Garattini S.

Tianeptine, a selective enhancer of serotonin uptake in rat brain.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 1987, Nov; 336: 478-82

[MILDT] : MILDT/CFES

Drogues : savoir plus, risquer moins.

Edité le 20/10/2000 et consultable en ligne.

(page consultée le 24/03/06)

http://www.drogues.gouv.fr/fr/cequilfaut_savoir/rubriques_livret/actions_cerveau.pdf

[MOC 88] : Mocaër E., Rettori M.C., Kamoun A.

Pharmacological antidepressive effects and tianeptine-induced 5-HT uptake increase.

Clinical Neuropharmacology, 1988; 11 (suppl. 2), S32-S42.

[MOC 98] : Mocquard M.T., Proust L., Deslandes A., et al.

Identification of the enzymes involved in the primary pathways of tianeptine using human in vitro models.

Eur Neuropsychopharmacol, 1998, Nov; 8 Suppl. 2 : S206

[OLI 02] : Olié J.P., El Omari F., Spadone C., Lépine J.P.

Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française.

Encephale, 2002 ; 28 : 411-7

[POI 81] : Poignant J.C.

Etude pharmacologique d'un nouvel antidépresseur : la tianeptine.

In : Perris C., Struwe G., Jansson B., eds, *Biological psychiatry*,

Amsterdam : Elsevier ; 1981.-p. 573-578

[POI 95] : Poirier M.F., Ginestet D.

Médicaments détournés de leur usage à des fins toxicomaniaques.

Rev Prat, 1995 ; 45 : 1364-66

[PRA 05] : Pradel V., Frauger E., Reggio P., Natali F., et al.

Détournement de tianeptine (STABLON®) en région PACA.

Document réalisé pour le congrès des CEIP à Biarritz en 2005.

[ROY 88] : Royer R.J., Albin H., Barrucand D., et al.

Pharmacokinetic and metabolic parameters of tianeptine in healthy volunteers and in populations with risk factors.

Clin Neuropharmacol, 1988; 11 Suppl. 2 : S90-6

[ROY 89] : Royer R.J., Royer-Morrot M.J., Paille F., et al.

Tianeptine and its main metabolite pharmacokinetics in chronic alcoholism and cirrhosis.

Clin Pharmacokinet, 1989, Mar; 16: 186-91

[SAC 93] : Sacchetti G., Bonini I., Waeterloos G.C. et al.

Tianeptine raises dopamine and blocks stress-induced noradrenaline release in the rat frontal cortex.

Eur J Pharmacol, 1993, May 19; 236: 171-5

[SAL 90] : Salvadori C., Merdjan H., Brouard R., et al.

Tianeptine and its main metabolite. Disposition in chronic renal failure and haemodialysis.

Fundam Clin Pharmacol, 1990; 4: 663-71

[SVE 00] : Svestka J., Synek O.

Tianeptine versus dosulepine in the treatment of acute depressive disorders. A controlled study.

Eur Neuropsychopharmacol, 2000 Sep; 10 Suppl. 3 : S252-3

[SZA 00] : Szadoczky E., Füredi J.

Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in acute treatment phase of depression.

Neuropsychopharmacologica Hungarica, 2000; II (4): 171-7

[VAN 99] : Vandel P., Regina W., Bonin B., et al.

Abus de tianeptine. A propos d'un cas.

Encephale, 1999 ; 25 : 672-673

[VAU 99] : Vaugeois J.M., Corera A.T., Deslandes A. et al.

Although chemically related to amineptine, the antidepressant tianeptine is not a dopamine uptake inhibitor.

Pharmacol Biochem Behav, 1999, Jun; 63: 285-90

[VID 05] : Dictionnaire VIDAL 2005

Paris, 81^{ème} édition

[WAG 01] : Wagstaff A.J., Ormrod D., Spencer C.M.

Tianeptine: a review of its use in depressive disorders.

CNS Drugs, 2001; 15: 231-59

[WAI 00] : Waintraub L., Septien L., Azoulay P.

Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine.

Eur Neuropsychopharmacol, 2000 Apr; 10 Suppl. 2 S51

[WIL 95] : Wilde M.I., Benfield P.

Tianeptine : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the depression and coexisting anxiety and depression.

Drugs, 1995, Mar; 49: 411-39

Annexes

Annexe 1 : L'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg

[GUE 98]

L'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg (MÅDRS) est une échelle d'hétéro-évaluation de la sémiologie dépressive en 10 items (tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide). Chacun des items comporte une définition générale et six degrés de gravité, les degrés 0, 2, 4, 6 étant eux-mêmes définis. La note-seuil de dépression a été fixée à 15. La note de 20-21 est généralement considérée comme la note minimum pour l'inclusion dans un essai.

La MÅDRS est courte et d'un emploi relativement facile. Elle fournit un bon indice de gravité globale de la dépression et elle est sensible aux changements. Mais les espoirs qu'avaient mis en elle ses auteurs n'ont pas été complètement confirmés. Il est nécessaire d'y adjoindre d'autres instruments lorsque l'on veut avoir une étude "exhaustive" de la sémiologie dépressive.

CONSIGNES

La cotation doit se fonder sur l'entretien clinique allant de questions générales sur les symptômes à des questions plus précises qui permettent une cotation exacte de la sévérité. Le cotateur doit décider si la note est à un point nettement défini de l'échelle (0, 2, 4, 6) ou à un point intermédiaire (1, 3, 5).

Il est rare qu'un patient déprimé ne puisse pas être coté sur les items de l'échelle. Si des réponses précises ne peuvent être obtenues du malade, toutes les indications pertinentes et les informations d'autres sources doivent être utilisées comme base de la cotation en accord avec la clinique.

Cocher pour chaque item la case qui correspond au chiffre le plus adéquat.

1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

- 0 Pas de tristesse.
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir.

Coter selon l'intensité, la durée à laquelle l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression ; l'humeur est encore influencée par les circonstances extérieures

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuations.

3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse.

Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
 - 5
 - 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.
-

4- Réduction de sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude.
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel.

Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- 0 Appétit normal ou augmenté.
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit.
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade.

6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer.

Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 Pas de difficultés de concentration.
- 1

- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.
 - 3
 - 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
 - 5
 - 6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.
-

7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités.
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché, de remords ou de ruine.

- 0 Pas de pensée pessimiste.
 - 1
 - 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'auto-dépréciation.
 - 3
 - 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
 - 5
 - 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.
-

10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- 1
- 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Annexe 2 : L'échelle de l'Impression Clinique Globale (CGI)

[GUE 98]

Les Impressions Cliniques Globales, au nombre de trois, concernent l'évaluation ponctuelle de la gravité de la maladie, l'évaluation de l'amélioration globale ainsi que la mesure de l'index thérapeutique. Elles donnent une idée générale mais valide de l'état du patient de même que du rapport bénéfice/risque des psychotropes étudiés. Ces Impressions Cliniques Globales ne sont pas réservées à un type spécifique de pathologie mais ont l'avantage de s'adresser à la majorité des troubles mentaux.

INSTRUCTIONS

Compléter l'item (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

1. Gravité de la maladie

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?

- 0. non évalué
- 1. normal, pas du tout malade
- 2. à la limite
- 3. légèrement malade
- 4. modérément malade
- 5. manifestement malade

6. gravement malade

7. parmi les patients les plus malades

2. Amélioration globale

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

0. non évalué

1. très fortement amélioré

2. fortement amélioré

3. légèrement amélioré

4. pas de changement

5. légèrement aggravé

6. fortement aggravé

7. très fortement aggravé

3. Index thérapeutique

Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament.
Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection.

Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" entourez 06.

Effet
thérapeutique

Effets secondaires

| Aucun | N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient | Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient | Dépassent l'effet thérapeutique |
|-------|---|---|---------------------------------|
|-------|---|---|---------------------------------|

| Important | 01 | 02 | 03 | 04 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes | | | | |

Modéré - 05 06 07 08
amélioration
nette :
disparition
partielle des
symptômes

Minime - 09 10 11 12
très légère
amélioration
qui ne modifie
pas le
fonctionnement
du patient

Nul **ou** 13 14 15 16
aggravation

Non évalué
= 00

Annexe 3 : L'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A)

[GUE 98]

L'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) est un des instruments d'évaluation les plus utilisés pour mesurer l'anxiété. La HAM-A comprend 14 items qui couvrent la totalité des secteurs de l'anxiété psychique, somatique musculaire et viscérale, les troubles cognitifs et du sommeil et, enfin, l'humeur dépressive.

Les items ne sont pas, à proprement parler, définis, mais à chacun d'entre eux correspond une liste de symptômes donnés à titre d'exemples et aboutissant à leur définition par extension. Ils sont évalués à l'aide de 5 degrés de gravité (de l'absence jusqu'à l'intensité invalidante). La note globale va de 0 à 60. Il existe une note d'anxiété psychique (items 1 à 6 et 14) et une note d'anxiété somatique (items 7 à 13). La note d'inclusion pour un essai thérapeutique est généralement au minimum de 20.

INSTRUCTIONS

La période d'évaluation à considérer comprend les 7 jours précédant l'entretien et le jour même de l'entretien. Marquez dans la case située à droite le chiffre (de 0 à 4) définissant l'intensité, tous les items doivent être notés.

Pour chaque item, choisissez la note qui correspond d'après votre expérience, à l'intensité du comportement.

0 Absent
1 Intensité légère
2 Intensité moyenne
3 Intensité forte
4 Intensité maximale (invalidante)

Les définitions qui suivent l'énoncé de l'item sont des exemples servant de guide.

INSTRUCTIONS COMPLEMENTAIRES

Cette échelle, construite pour des patients névrotiques, est constituée de 14 items dont l'intensité est à coter de 0 à 4 (la note 4, impliquant une symptomatologie véritablement invalidante, n'est qu'exceptionnellement justifiée chez des patients ambulatoires).

L'échelle doit être remplie après chaque entretien et une note doit être attribuée à tous les items. Lorsque le patient n'a pas évoqué spontanément tel ou tel secteur de l'anxiété au cours de l'entrevue, quelques questions doivent lui être posées en fin d'entretien.

Chaque item représente un complexe de manifestations ; l'item "PEURS" par exemple, est illustré de 6 exemples. Ces exemples ne représentent que des illustrations non limitatives du complexe en question.

Dans son jugement pour chaque item, le médecin doit donc donner une appréciation globale du secteur concerné : dans l'exemple "PEURS" choisi, il doit coter son appréciation globale du secteur phobique de l'anxiété, en combinant intensité, fréquence et nature des peurs spécifiques. Les exemples donnés à propos de chaque item ne sont donc fournis qu'à titre indicatif, surtout pour aider l'évaluation dans ses premières cotations; pour la suite, la lecture seule du titre de l'item doit suffire pour la cotation.

La cotation doit être déterminée par la **symptomatologie actuelle** du sujet, c'est-à-dire par les manifestations observées au cours même de l'entretien et par les symptômes rapportés par le patient dans le cadre de son épisode actuel. **Le temps évalué par cette technique doit être de sept jours.**

Par exemple, une phobie isolée, ancienne, disparue, ne doit pas être prise en compte dans la cotation.

Il est souhaitable que le remplissage de l'échelle de Hamilton ait lieu dans les minutes suivant l'entretien, après le départ du patient.

COTATION

0 : absent ; 1 : léger ; 2 : moyen ; 3 : fort ; 4 : maximal (invalidant)

1 Humeur anxieuse

Inquiétude - Attente du pire
Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité

2 Tension

Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre -
Réaction de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être
incapable de rester en place

3 Peurs

Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des
gros animaux - De la circulation - De la foule

4 Insomnie

Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes

5 Fonctions intellectuelles (cognitives)

Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire

6 Humeur dépressive

Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée.

7 Symptômes somatiques généraux (musculaires)

Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Grincements des dents - Voix mal assurée.

8 Symptômes somatiques généraux (sensoriels)

Tintement d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements

9 Symptômes cardiovasculaires



Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux - Sensations syncopales - Extra-systoles.

10 Symptômes respiratoires



Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - Sensations d'étouffement - Soupirs - Dyspnée.

11 Symptômes gastro-intestinaux



Difficultés pour avaler - Vents - Dyspepsie : douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation

12 Symptômes génito-urinaires



Aménorrhée - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Ejaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance

13 Symptômes du système nerveux autonome



Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Tendance à la sudation -
Vertiges - Céphalée de tension - Horripilation

14 Comportement lors de l'entretien



Général :

Tendu, non à son aise - Agitation nerveuse des mains, tripote ses
doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir - Instabilité : va-et-
vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu -
Augmentation du tonus musculaire - Respiration haletante - Pâleur
faciale.

Physiologique :

Avale sa salive - Eructations - Tachycardie au repos - Rythme
respiratoire à plus de 20/mn - Réflexe tendineux vifs - Tremblements -
Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des
paupières.

Note d'anxiété psychique :

somme des notes des items 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 14.



Note d'anxiété somatique :

somme des notes des items 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13.



Note totale :

somme des notes de tous les items.



Médicaments (1) ou autres produits : (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

| Nom | Voie d'administration (2) | Posologie (3) | Date de début | Date de fin | Commentaires (4) | Effets recherchés |
|-----|---------------------------|---------------|---------------|-------------|------------------|-------------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)

(4) préciser la forme utilisée (aérosol, ampoule, buvard, comprimé, décoction, feuille, graine, poudre, résine, etc.)

Mode d'obtention :

* * prescription (motif à préciser) : * * autre (à préciser) :

Dosages, recherche de produits éventuellement consommés :

| Date | Produit recherché | Prélèvement biologique | Résultat |
|------|-------------------|------------------------|----------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Tentative(s) antérieures(s) d'arrêt (préciser dates, modalités, évolution) :

Commentaires :

A qui déclarer

Alsace
Département 67 (Bas-Rhin)
Tél. 03 83 31 46 00
Fax. 03 83 31 46 00
mailto:arsa@arsa-alsace.fr

Centre
Département 75 (Paris)
Tél. 01 42 96 46 00
Fax. 01 42 96 46 00
mailto:arsa@arsa-centre.fr

Normandie
Département 76 (Seine-Maritime)
Tél. 02 35 31 46 00
Fax. 02 35 31 46 00
mailto:arsa@arsa-normandie.fr

Paris
Département 75 (Paris)
Tél. 01 42 96 46 00
Fax. 01 42 96 46 00
mailto:arsa@arsa-paris.fr

Provence
Département 13 (Bouches-du-Rhône)
Tél. 04 91 31 46 00
Fax. 04 91 31 46 00
mailto:arsa@arsa-provence.fr

Alsace
Département 67 (Bas-Rhin)
Tél. 03 83 31 46 00
Fax. 03 83 31 46 00
mailto:arsa@arsa-alsace.fr

Centre
Département 75 (Paris)
Tél. 01 42 96 46 00
Fax. 01 42 96 46 00
mailto:arsa@arsa-centre.fr

Normandie
Département 76 (Seine-Maritime)
Tél. 02 35 31 46 00
Fax. 02 35 31 46 00
mailto:arsa@arsa-normandie.fr

Paris
Département 75 (Paris)
Tél. 01 42 96 46 00
Fax. 01 42 96 46 00
mailto:arsa@arsa-paris.fr

Provence
Département 13 (Bouches-du-Rhône)
Tél. 04 91 31 46 00
Fax. 04 91 31 46 00
mailto:arsa@arsa-provence.fr

Définitions (Article R.5219-1 du Code de la santé publique)

Pharmacodépendance : Ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus légal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongant une hospitalisation.

L'obligation de signalement

Article R. 5219-13 du code de la santé publique : "Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-2, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et

Annexe 5 : Fiche remplie à la suite de l'entretien réalisé par le Service Médical de l'Assurance Maladie

Grands consommateurs de tianeptine (STABLON®)

1. Numéro séquentiel du patient.....

Le patient

3. Année de naissance.....

4. Sexe (*masculin = 1 ; féminin = 2*).....

5. Exonération du ticket modérateur (*oui = 1 ; non = 0*)

5.1. Si oui, motif de l'exonération (*en clair*) : Troubles spécifiques de la personnalité.....
.....

Traitement par tianeptine

6. Ancienneté du traitement³.....
(*moins de 1 an = 1 ; de plus de 1 an à 5 ans = 2 ; de plus de 5 à 10 ans = 3 ; plus de 10 ans = 4 ; ne sait pas = 9*)

7. Spécialité du médecin initiateur du traitement :.....
(*omnipraticien = 1 ; psychiatre ou neuropsychiatre = 2 ; autre : en clair ; ne sait pas = 9*)

8. Motif de prescription (*en clair*) : Déficience mentale, alcoolisme

9. Posologie journalière au cours du dernier mois (*en nombre de cps/j*)

10. Traitement associé par hypnotique, anxiolytique ou antidépresseur
(*oui = 1 ; non = 0*)

10.1. Si oui, DCI des médicaments associés :

ALPRAZOLAM 0,5 (7cpr/j remboursés).....

MEPROBAMATE 400 (3,5 cpr/j remboursés).....

EUPHYTOSE (10 cpr/j remboursés).....

9 : L'assuré déclare prendre 4 cpr/j de STABLON

Chaque médecin prescrit 3 cpr/j de STABLON

L'assurance maladie rembourse 7 cpr/j de STABLON (moyenne sur 24 mois)



³ Médicament commercialisé en 1988

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

Présenté par **Anne-Isabelle BIEDERMANN**

Sujet :

Surconsommation de tianeptine.

A propos de 16 cas recensés par le Service Médical de la région du Nord-Est.

Jury :

Président : M. Gérald CATAU
Maître de Conférences

Juges : Mme Claude CHERRIER
Médecin

Mme Valérie GIBAJA
Pharmacien

M. Henri LAMBERT
Professeur

Vu,

Nancy, le 06 avril 2006

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse



M. Gérald CATAU,
Maître de Conférences



Mme Valérie GIBAJA,
Pharmacien



Vu et approuvé,

Nancy, le 7 avril 2006

Doyen de la Faculté de Pharmacie
De l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le 18 AVR. 2006

Le Président de l'Université Henri Poincaré -
Nancy 1



N° d'identification : PH Nancy 06 n° 18

TITRE

SURCONSOMMATION DE TIANEPTINE.

A propos de 16 cas recensés par le Service Médical de la région du Nord-Est.

Thèse soutenue le 9 mai 2006

Par Anne-Isabelle BIEDERMANN

RESUME :

La tianeptine (STABLON®) est un antidépresseur de structure tricyclique non imipraminique. Sa parenté chimique avec l'amineptine (SURVECTOR®), retiré du marché en 1999, et quelques observations rapportées dans la littérature font suspecter un risque d'abus et de pharmacodépendance de ce médicament. Le Service Médical de l'Assurance Maladie du Nord-Est, à la demande du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nancy, a mené une étude sur la surconsommation de tianeptine de mars 2003 à février 2005. Cette étude apporte 16 observations pour 16214 personnes ayant reçu une prescription de tianeptine en Champagne-Ardenne et Lorraine en 2004, soit une prévalence de 1 pour 1000. La majorité des patients ont un comportement de dépendance à d'autres substances et certains satisfont leur surconsommation de tianeptine par nomadisme médical et pharmaceutique. Ces 16 cas viennent confirmer que la tianeptine n'est pas dépourvue d'effets toxicomanogènes. Cette information va à l'encontre de ce qu'affirme le Résumé des Caractéristiques du Produit ; médecins et pharmaciens doivent en être avertis.

MOTS CLES : Tianeptine – Antidépresseur tricyclique – Enquête – Abus

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--------------------|----------------------------|---|
| Mme Valérie GIBAJA | Laboratoire de Toxicologie | Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Travail personnel <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3 |

Thèmes

1-Sciences fondamentales
3-Médicament
5-Biologie

2-Hygiène/Environnement
4-Alimentation-Nutrition
6-Pratique professionnelle