

8

Pharmacodépendances et mésusages en population psychiatrique

Les patients suivis pour des troubles psychiatriques reçoivent plus fréquemment des traitements psychotropes que la population générale. Les indications sont chez ces patients le traitement spécifique de leur trouble mental, mais aussi le traitement symptomatique de symptômes résiduels (anxiété, troubles du sommeil, troubles algiques) dont ils souffrent plus fréquemment.

Parmi les patients traités pour une affection psychiatrique, la proportion de ceux qui présentent un mésusage ou une dépendance à un traitement psychotrope prescrit est supérieure à celle retrouvée en population générale. Cette prévalence plus élevée est décrite de façon consensuelle dans toutes les études réalisées. Ces études utilisent le plus souvent l'usage hors prescription ou le nomadisme médical pour définir l'abus et les critères diagnostiques des classifications internationales (DSM IV ou CIM 10) pour définir la dépendance. Cette prévalence plus élevée peut être expliquée par une plus grande sensibilité des patients souffrant de troubles psychiatriques, à la fois aux effets renforçants de ces médicaments et aux symptômes de sevrage. De ce fait, ces patients sont plus à risque d'entrer dans des comportements d'usage abusif et également de les maintenir. Ceci a notamment été bien décrit pour les patients schizophrènes (Potvin et coll., 2003). Les patients souffrant de trouble psychiatrique seraient également plus susceptibles à certains effets secondaires comme l'effet paradoxal des benzodiazépines. L'occurrence de l'effet paradoxal d'une augmentation de l'agressivité voire d'actes médico-légaux hétéro-agressifs a été évaluée à moins de 1 % de l'ensemble des prescriptions de benzodiazépines. Mais les auteurs ont souligné la différence existant entre un effet paradoxal « accidentel » et la recherche délibérée de désinhibition par certains patients. Ceux-ci étaient plus fréquemment consommateurs de fortes doses, en association avec de l'alcool ou d'autres drogues illicites et présentaient plus fréquemment des traits de personnalité pathologique marqués par l'hostilité, l'impulsivité, une mauvaise gestion des frustrations (Michel et Lang, 2003).

Il est difficile de quantifier précisément chez les patients souffrant de pathologies psychiatriques le « sur-risque » d'abus et de dépendance à des traitements

psychotropes par rapport à la population générale. En effet, ce risque varie en fonction du trouble psychiatrique considéré mais également à l'intérieur d'un même trouble en fonction des échantillons de population étudiés. Les déterminants de l'abus et de la dépendance sont multiples et comprennent des facteurs liés à la sévérité du trouble psychiatrique, mais aussi des facteurs sociologiques voire sociétaux qui vont des habitudes des prescripteurs à la législation et aux modalités de délivrance des médicaments psychotropes. De ce fait, il est possible que des études internationales soient difficilement généralisables à la situation qui pourrait être observée en France.

Il convient de souligner que, bien que la prévalence de l'abus et de la dépendance aux traitements psychotropes soit plus élevée qu'en population générale, ces phénomènes ne concernent malgré tout qu'une minorité des patients souffrant d'affections psychiatriques qui se voient prescrire ces traitements. Parmi ces patients, la prévalence de dépendance actuelle aux médicaments psychotropes toutes classes confondues (tranquillisants, stimulants et antalgiques opiacés) serait ainsi d'environ 15 %, mais avec de grandes variations selon les études. Un diagnostic vie entière de dépendance ou mésusage de traitements psychotropes serait dans une fourchette de 5 à 50 % dans des études rétrospectives chez les patients traités pour des affections psychiatriques. À titre de comparaison, la prévalence de dépendance actuelle à des traitements psychotropes est évaluée à 30 à 75 % chez des patients toxicomanes.

Il existe une association constamment retrouvée entre sévérité des troubles psychiatriques et prévalence de l'abus et de la dépendance aux traitements psychotropes. Ceci signifie que les patients définis comme plus sévères (échantillons de patients hospitalisés plutôt qu'ambulatoires, et/ou ayant des épisodes plus récidivants, et/ou ayant une moins bonne compliance aux soins psychiatriques, et/ou ayant des épisodes plus symptomatiques, et/ou ayant plusieurs affections psychiatriques comorbides, et/ou ayant plus de problème d'abus/dépendance à l'alcool ou aux drogues illicites) présentent plus fréquemment un mésusage et ou une dépendance aux traitement psychotropes. Ceci ne préjuge pas du sens de cette association. Un trouble psychiatrique plus sévère pourrait favoriser le développement d'une dépendance aux médicaments psychotropes prescrits. À l'inverse, le mauvais usage chronique de psychotropes pourrait favoriser l'apparition ultérieure de troubles psychiatriques plus sévères. Enfin, il se peut également que cette association ne soit que le fait de facteurs confondants. Ceci signifierait que la sévérité et la dépendance aux psychotropes partagent des facteurs de risque communs, biologiques ou sociaux. La temporalité de l'association (est-ce le trouble psychiatrique qui pré-existait à la dépendance médicamenteuse ou l'inverse ?) est un élément d'orientation, mais se révèle en pratique impossible à déterminer dans des études transversales où les sujets sont évalués une fois alors que les deux troubles sont déjà installés. Pour ajouter à la complexité, il est très probable que le sens de l'association entre sévérité du trouble psychiatrique et

dépendance aux psychotropes varie en fonction du trouble considéré. Là encore, les études réalisées dans une catégorie diagnostique de trouble psychiatrique ne sont pas systématiquement généralisables à l'ensemble des troubles.

Dans ce chapitre sont présentées successivement les études réalisées dans des échantillons de patients psychiatriques puis les études évaluant l'association entre troubles psychiatriques et dépendance aux traitements psychotropes dans des échantillons suivis en médecine de ville ou issus d'enquêtes en population générale. Enfin, quelques données sur l'association entre troubles et symptômes psychiatriques et mésusage de médicaments psychotropes sont rapportées chez des patients usagers de drogues illicites.

Mésusage et pharmacodépendance dans des populations de patients traités pour des affections psychiatriques

On peut regretter qu'il n'existe pas d'étude de prévalence du mésusage et/ou de la dépendance aux traitements psychotropes dans des échantillons sélectionnés de patients français traités pour des affections psychiatriques. De ce fait, la prévalence de ces phénomènes n'est pas précisément connue et les facteurs de risque ou de protection associés n'ont pas été étudiés dans le contexte français (large accès aux médecins prescripteurs, remboursement des soins, voire gratuité dans le système public de soins psychiatriques, dispositif de soins en addictologie développé).

Dans les études internationales qui suivent, la prévalence de l'abus ou de la dépendance actuelle à des médicaments psychotropes est variable, mais le plus souvent estimée à 15 %. La prévalence de l'abus ou de la dépendance vie entière a pu être évaluée à des taux pouvant aller jusqu'à 50 % dans certains troubles, là encore avec une grande variabilité en fonction des typologies de patients évalués. Les classes de médicaments pouvant être abusées sont le plus fréquemment les sédatifs-anxiolytiques, les stimulants et les antalgiques opiacés.

Beaucoup d'études portent sur les seuls anxiolytiques de la classe des benzodiazépines. Pour estimer l'importance du mésusage et de la dépendance à ces molécules, il faut garder à l'esprit que leur prescription reste très fréquente dans l'ensemble des pathologies psychiatriques. En Angleterre, malgré une prescription de benzodiazépines très restrictive depuis 1988, une enquête auprès de médecins psychiatres a étudié les prescriptions de 412 patients hospitalisés dans des services de psychiatrie. Près de 20 % des patients recevaient des prescriptions de benzodiazépines, parmi lesquelles 4 % dépassaient le délai légal de 4 semaines de prescription et dont 95 % étaient hors AMM. Les patients qui recevaient ces prescriptions étaient les patients les plus

sévères parmi ceux traités pour troubles liés à des lésions cérébrales traumatiques, pour trouble schizophrénique et troubles de la personnalité. Les symptômes ainsi traités étaient l'anxiété, l'agressivité et l'agitation. La dépendance et le mésusage n'étaient pas précisément évalués dans cette étude (Haw et Stubbs, 2007).

De même, une étude des prescriptions a été menée dans l'État du New Hampshire sur la période 1995-1999 chez 10 000 sujets américains bénéficiaires de l'assurance santé Medicaid et recevant des soins pour une schizophrénie, un trouble bipolaire, une dépression majeure ou un autre trouble psychiatrique. Les patients étaient divisés entre ceux présentant ou non un diagnostic associé d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à d'autres substances (à l'exclusion du tabac). La prévalence de la prescription de benzodiazépine était élevée dans le groupe ne présentant pas d'abus ou de dépendance associé (schizophrénie 54 %, trouble bipolaire 58 %, dépression majeure 49 %, autre diagnostic 40 %) mais elle était statistiquement supérieure en cas de trouble addictif associé (schizophrénie 63 %, trouble bipolaire 75 %, dépression majeure 66 %, autre diagnostic 48 %) (Clark et coll., 2004). Ceci souligne la fréquence de prescription de ces traitements.

D'autres études ont estimé la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines chez des patients traités pour des affections psychiatriques à des taux s'élevant de 13 à 46 %. Nous ne donnons ici que les études les plus récentes.

Une étude prospective a ainsi été menée chez 203 patients suivis dans le système de psychiatrie publique américain et présentant à la fois un trouble psychiatrique et un abus ou une dépendance aux drogues. Les troubles psychiatriques chez ces patients étaient pour 75 % un trouble schizophrénique ou schizo-affectif et pour 25 % un trouble bipolaire. Les diagnostics d'abus de substance étaient pour 71 % un trouble lié à l'alcool et pour 43 % des troubles liés à des drogues illicites (cannabis, cocaïne ou les deux). Les évaluations ont été menées de façon prospective à trois reprises sur une durée de 6 ans. Les auteurs ont montré que 43 % de ces patients comorbides avaient reçu une prescription de benzodiazépines (dont 13 sujets soit 15 % abusaient) dans cet intervalle de temps, et 6 % déclaraient en prendre hors prescription (Brunette et coll., 2003). Cette étude confirmait par ailleurs que les patients qui développaient un abus de benzodiazépines avaient des scores de symptômes plus élevés à l'évaluation initiale.

Une étude italienne a retrouvé des prévalences à peu près équivalentes chez des patients psychotiques. Cette étude rétrospective évaluait 108 patients suivis dans un centre psychiatrique et ayant présenté des symptômes psychotiques. Plus précisément, le diagnostic était pour 30 % un trouble du spectre schizophrénique, 60 % un trouble bipolaire, et 10 % une dépression avec symptômes psychotiques. Elle retrouvait 14 sujets (13 %) ayant un diagnostic d'abus ou de dépendance vie entière aux sédatifs de type benzodiazépines.

200 Cette étude retrouvait également 6 sujets (5 %) présentant une dépendance

vie entière aux stimulants (pouvant inclure des médicaments ou des drogues psychostimulantes à l'exclusion de la cocaïne), et 5 sujets (4 %) une dépendance aux opiacés (pouvant inclure des drogues illicites ou des traitements opioïdes détournés) (Bizzarri et coll., 2009).

Dans une étude américaine, le taux d'abus de traitements psychotropes vie entière a été rapporté supérieur à 46 %. Il s'agissait de mettre en évidence que les patients réunissant les critères de trouble de la personnalité de type border-line (émotionnellement labile) étaient plus à risque que les autres de présenter un abus de médicaments vie entière. L'étude a été conduite dans trois échantillons (soins psychiatriques, médecine générale, médecine interne). Les *odds ratio* retrouvés étaient de 2 à 6, ceci en dépit d'une prévalence élevée d'abus de médicaments dans les trois populations (46, 46 et 11 %) (Sansone et Wiederman, 2009).

Une revue réalisée par Kollins retrouve un risque supérieur d'usage de drogues licites et illicites chez les patients souffrant de TDAH (trouble déficit attentionnel avec hyperactivité) par rapport à la population générale américaine. Les patients les plus à risque sont ceux qui présentent une comorbidité avec un trouble de personnalité anti-sociale, un trouble bipolaire, un trouble des conduites alimentaires, des symptômes plus sévères, et ont abandonné l'école. Concernant plus spécifiquement l'abus et la dépendance aux traitements psychostimulants prescrits, un facteur de risque supplémentaire apparaissait. Il s'agissait de l'initiation tardive du traitement (durant l'adolescence ou l'âge adulte plutôt que dans l'enfance) (Kollins, 2008). Une des hypothèses avancées pour expliquer ce surcroît d'abus chez des adolescents ou jeunes adultes serait le fait qu'une partie d'entre eux reçoit le diagnostic d'hyperactivité par excès alors qu'ils sont déjà engagés dans des conduites d'abus de substances.

À l'inverse, une autre revue américaine publiée en 2001 suggérait que les patients schizophrènes abusent moins de sédatifs que la population générale. Les auteurs retrouvaient dans la littérature plus d'abus d'alcool et de drogues illicites mais moins d'abus d'opiacés et de sédatifs que la population générale américaine. Ils insistent sur le fait que les résultats étaient contrastés et que des différences nationales étaient probables (Phillips et Johnson, 2001).

Outre les anxiolytiques-sédatifs, les psychostimulants et les antalgiques opiacés, le mésusage de quelques autres familles de médicaments psychotropes a fait l'objet de rapports de cas chez des patients traités pour des affections psychiatriques. Ce sont le plus souvent des médicaments neuroleptiques sédatifs ou antidépresseurs qui font l'objet de prises massives pour produire une sédation ou une ivresse. Les médicaments atropiniques ont fait l'objet d'études spécifiques. Il s'agit de médicaments qui agissent comme antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et dont l'action clinique est anti-parkinsonnienne. Ils sont habituellement prescrits pour leur effet correcteur des symptômes neurologiques parkinsonniens (akinésie, rigidité, tremblements) qui surviennent comme un effet secondaire bien connu des traitements neuroleptiques (qui sont indiqués dans la schizophrénie, mais aussi

dans d'autres conditions psychiatriques). Les médicaments atropiniques font l'objet d'un abus du fait de leurs propriétés hallucinogènes quand ils sont pris à forte dose. Cet abus peut être observé chez des sujets toxicomanes qui n'ont pas d'indication médicale à recevoir ce traitement. Il est également observé chez des patients schizophrènes traités au long cours par neuroleptiques et chez qui ce traitement peut être légitimement indiqué. La prévalence de l'abus actuel d'atropinique a ainsi été estimée à 6,5 % d'un échantillon de 214 patients schizophrènes hospitalisés dans une étude israélienne, sans facteur associé se détachant clairement (Zemishlany et coll., 1996).

Mésusage et pharmacodépendance en population clinique suivie en soins généraux

L'association entre abus de traitements psychotropes et troubles ou symptômes psychiatriques est constamment retrouvée chez les patients suivis en soins généraux. Là encore, l'association entre abus de médicaments psychotropes et sévérité est la règle. Les mésusages et la dépendance sont le plus souvent évalués pour les anxiolytiques, les opiacés et les stimulants.

Mésusage et dépendance aux benzodiazépines

C'était notamment le cas dans une étude française qui cherchait à caractériser les patients suivis en médecine générale et recevant des prescriptions de benzodiazépines en continu depuis plus de 6 mois. Plus de 4 000 patients adultes ont été évalués à l'aide de questionnaires diagnostiques standardisés dont le MINI¹²⁵ (qui permet de générer des diagnostics psychiatriques selon le DSM IV) : 80 % d'entre eux présentaient des affections psychiatriques (troubles dépressifs, troubles anxieux) avec des niveaux de handicap importants (retentissement sur la vie sociale et le fonctionnement général noté 5 sur une échelle de 7). Parmi l'ensemble de ces sujets atteints de troubles psychiatriques, la dépendance actuelle aux benzodiazépines était de 50 % (Pélissolo et coll., 2007).

Une autre étude réalisée en Italie a évalué les troubles psychiatriques chez plus de 1 000 patients âgés de 65 à 84 ans recevant des prescriptions de benzodiazépines en médecine générale (Balestrieri et coll., 2005). Il s'est avéré que 65 % présentaient des diagnostics psychiatriques (troubles dépressifs et troubles anxieux principalement). Les prescriptions duraient depuis plusieurs années chez 90 % des patients ayant des troubles psychiatriques.

Une étude allemande a quant à elle évalué la prévalence de la dépendance à des médicaments prescrits dans un échantillon représentatif de 952 patients

pris en charge dans un hôpital général de la ville de Lübeck. Elle retrouvait une prévalence de 4,7 % dont 1,4 % de dépendance à un sédatif, 1,2 % à un hypnotique, 1,3 % à un antalgique et 0,9 % à deux médicaments ou plus (Fach et coll., 2007).

Une équipe américaine a évalué 154 patients déprimés de plus de 60 ans actuellement en traitement. Elle a retrouvé un abus de sédatifs (défini comme l'usage hors prescription) dans le mois précédent chez 16 % des hommes et 9 % des femmes (Satre et coll., 2010).

Mésusage et dépendance aux opiacés

Les études réalisées en population clinique de patients traités par des antalgiques retrouvent là encore que l'abus ou la dépendance aux antalgiques opiacés est associée à l'existence de troubles ou de symptômes psychiatriques du registre anxieux et dépressif.

Dans une étude réalisée en population générale norvégienne sur environ 9 000 sujets, les auteurs trouvaient ainsi un risque d'abus ou dépendance aux médicaments opiacés et tranquillisants multiplié par 5 environ chez des sujets ayant reçu des ordonnances régulières de médicaments opiacés pour des douleurs chroniques non cancéreuses par rapport à des sujets n'ayant pas reçu de prescription régulières d'opiacés. Néanmoins, dans des modèles multivariés, cette multiplication du risque était expliquée par l'existence de troubles psychiatriques (principalement troubles anxieux caractérisés et dépression majeure) (Edlund et coll., 2007).

Dans un échantillon de 228 patients recevant des opiacés pour des douleurs chroniques, une étude américaine a trouvé qu'environ la moitié (55 %) des patients pouvaient être classés comme ayant une comorbidité psychiatrique sur la base de questions de dépistage simples¹²⁶. Le groupe de patients avec symptômes psychiatriques se caractérisait par un âge plus jeune, une plus longue durée de prescription d'antalgiques opiacés et un mésusage plus fréquent du traitement opiacé mesuré par un score composite, le SOAPP (*Screening and Opioid Assessment for Pain Patients*) (Wasan et coll., 2007).

Le même type de méthodologie a été utilisé dans une étude américaine, avec les mêmes résultats. Celle-ci évaluait les patients se présentant aux urgences pour renouvellement d'ordonnance d'antalgiques opiacés prescrits pour douleurs chroniques : 81 % de l'échantillon présentait une tendance à l'abus du traitement (définie par un score élevé sur le même questionnaire composite de dépistage SOAPP) ; 38 % de la variance sur ce score composite était expliqué

126. « Avez-vous déjà été évalué comme ayant un problème psychiatrique ou psychologique ? » ; « Avez-vous souffert de problèmes psychologiques ou psychiatriques avant le début de vos douleurs (anxiété, dépression, difficultés de concentration) ? » ; « Quelqu'un a-t-il déjà suggéré que vos douleurs pouvaient être liées à un problème psychologique ou psychiatrique ? »...

par des symptômes psychiatriques (anxiété, attaques de panique et trouble de personnalité) (Wilsey et coll., 2008).

Mésusage et pharmacodépendance en population générale : association avec le niveau de symptômes psychiatriques

Les études réalisées sur de grands échantillons en population générale retrouvent de façon consensuelle que le mésusage et la dépendance aux médicaments psychotropes sont associés à un plus haut niveau de symptômes psychiatriques. Les prévalences sont variables mais tournent autour de 5 % des sujets qui présentent un abus de chacune des classes médicamenteuses évaluées (anxiolytiques-sédatifs, psychostimulants et antalgiques opiacés le plus souvent).

Il existe peu d'études s'intéressant spécifiquement à la question du mésusage et de la dépendance en population générale en France et en Europe.

Nous disposons uniquement de données sur l'usage de benzodiazépines dans les 12 derniers mois, qui a été évalué à 9 % des sujets en population générale dans 6 pays européens dont la France (Demyttenaere et coll., 2008). Dans le sous-groupe de 3 000 sujets représentatifs de la population générale de l'échantillon français de cette étude, la prévalence de l'usage était plus élevée (18 %) et l'association avec le niveau de symptômes dépressifs et anxieux était retrouvée (Gasquet et coll., 2005).

Davantage d'éléments peuvent être extraits des études américaines qui se sont intéressées à la question du mésusage, de l'abus et de la dépendance aux sédatifs, aux stimulants et aux opiacés. Du fait de l'importance de la dépendance aux antalgiques opiacés aux États-Unis, cette dernière famille de médicaments reçoit une attention toute particulière.

Dans l'étude épidémiologique NESARC (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*) portant sur 40 000 sujets représentatifs de la population américaine, la prévalence vie entière de l'usage non médical d'une part, de l'abus ou de la dépendance d'autre part a été décrite pour plusieurs types de médicaments psychotropes. Les définitions utilisées pour l'abus et la dépendance étaient celles du DSM IV. Les taux de prévalence vie entière retrouvés étaient : sédatifs (4 % d'une part et 1 % d'autre part), tranquillisants (3 % et 1 %), antalgiques opiacés (5 % et 1,4 %), amphétamines (5 % et 2 %). Les facteurs de risque identifiés pour l'abus/dépendance étaient le sexe masculin, d'appartenir au groupe *Native Americans*, d'être interviewé plus jeune et d'être séparé/divorcé. Les abus/dépendances à chacun de ces produits étaient corrélés entre eux et avec l'usage de drogues illicites. Parmi les troubles psychiatriques, le trouble bipolaire, le trouble panique et le trouble personnalité antisociale étaient les plus fortement corrélés à l'abus/dépendance aux médicaments psychotropes (Huang et coll., 2006). Une

étude plus précise de la même population concernant les antalgiques opiacés s'est focalisée sur l'usage non médical dans l'année écoulée. La prévalence retrouvée était de 1,8 %. Parmi ces sujets, 53 % avaient utilisé ces traitements pendant moins d'un mois, mais 20 % réunissaient les critères d'abus ou de dépendance et 13 % avaient présenté un usage quotidien sur l'année. Les facteurs associés à cet usage non médical étaient l'existence de douleurs et de troubles psychiatriques. Les facteurs associés à la dépendance aux antalgiques non prescrits étaient l'existence de douleurs, de troubles psychiatriques, d'abus et de dépendance à l'alcool et l'usage de drogues illicites (*odds ratio* entre 1,5 et 3) (Novak et coll., 2009).

Dans une autre analyse des données de cette même étude, la relation temporelle entre troubles psychiatriques (principalement troubles de l'humeur et troubles anxieux) et usage d'antalgiques opiacés non prescrits ainsi que dépendance aux antalgiques opiacés a été étudiée. La relation est bidirectionnelle : les troubles psychiatriques préexistants apparaissent comme un facteur de risque d'apparition ultérieure d'usage non médical d'antalgiques opiacés et inversement, l'usage non médical de ces traitements est un risque de survenue ultérieure de troubles psychiatriques en contrôlant les variables démographiques et la prise de drogues illicites (*odds ratio* entre 2 et 4). De même pour la relation temporelle entre dépendance aux antalgiques opiacés résultant de l'usage non médical et troubles psychiatriques. La relation est bidirectionnelle avec une multiplication du risque comprise entre 5 et 10. Les auteurs en concluent que ces troubles partagent des facteurs de vulnérabilité communs (Martins et coll., 2009).

Dans l'étude épidémiologique NSDUH (*National Survey on Drug Use and Health*) portant sur la population générale aux États-Unis (91 823 sujets âgés de 18 ans et plus), l'usage non médical de médicaments opiacés dans l'année écoulée était retrouvé avec une prévalence de 4,5 %, parmi lesquels 12,9 % des sujets présentaient les critères d'abus ou de dépendance. Le premier médicament cité par les sujets était l'hydrocodone (68 %). Les facteurs associés à l'usage non médical étaient des troubles psychiatriques : le trouble panique, la dépression majeure et les symptômes phobiques. La présence d'un abus ou d'une dépendance était associée à la présence d'un trouble panique et de symptômes phobiques. Les autres facteurs associés identifiés étaient un moins bon état de santé, un antécédent d'abus à un autre traitement prescrit, un usage passé d'héroïne, et un âge précoce d'initiation des substances (inférieur à 13 ans) (Becker et coll., 2008).

Les autres études internationales disponibles sur ce sujet ont été réalisées en Australie et au Japon.

Dans une étude de cohorte rétrospective australienne réalisée en population générale sur 8 841 adultes âgés de 18 à 85 ans, la présence de troubles affectifs de type dépression majeure et trouble bipolaire ainsi que de troubles anxieux était associée à la survenue ultérieure d'abus et de dépendance aux drogues en

général, y compris à l'abus et à la dépendance aux sédatifs, psychostimulants et opiacés (Liang et coll., 2011).

Une étude réalisée en population générale au Japon (N=887 ; âge ≥ 20 ans) a trouvé une prévalence de l'usage non médical de médicaments (tranquillisants, stimulants et analgésiques) de 6,4 % sur la vie entière et de 1,9 % sur les 12 derniers mois (Tominaga et coll., 2009). Cet usage non médical était significativement associé à l'existence d'un diagnostic de trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble explosif intermittent ou d'un trouble de type abus ou dépendance à l'alcool vie entière chez ces sujets.

Mésusage et dépendance dans des sous-groupes

D'autres études se sont intéressées à des sous-groupes de la population générale : sujets âgés, femmes, adolescents ou étudiants. Les prévalences de mésusage ou de dépendance médicamenteuse dans ces sous-groupes semblent plus élevées que dans la population générale prise dans son ensemble, pouvant atteindre 9 %.

Dans un échantillon d'environ 3 000 personnes de plus de 65 ans interrogées à leur domicile au Canada (Voyer et coll., 2009), la prévalence sur les 12 derniers mois de l'usage de benzodiazépines (prescrit) était de 25 %. La prévalence de la dépendance était quant à elle de 9 % chez ces sujets. Les facteurs associés à la dépendance étaient le sexe féminin, les troubles cognitifs et les difficultés à trouver de l'aide pour des problèmes émotionnels ou psychologiques (*odds ratio* de 2 à 3). Une étude portant sur 3 000 femmes (âgées de 18 à 86 ans) en population générale américaine retrouvait une prévalence de l'usage non médical de médicaments dans l'année écoulée de 5,5 %. Les auteurs définissaient l'usage non médical comme usage non prescrit ou à dose supérieure à la dose prescrite ou en dehors de l'indication pour laquelle il était prescrit. Les médicaments évalués étaient les tranquillisants (benzodiazépines), sédatifs (hypnotiques apparentés aux benzodiazépines), stimulants (amphétaminiques), stéroïdes, antalgiques opiacés. Les facteurs associés étaient un syndrome de stress post-traumatique vie entière (PTSD, qui correspond à un trouble anxieux spécifique), d'autres abus de substances, des antécédents de viol dans des contextes d'alcoolisation (avec des *odds ratio* entre 2 et 3) (McCauley et coll., 2009).

La même équipe a conduit une étude sur 3 000 adolescents dans la tranche d'âge 12-17 ans représentatifs de la population générale américaine. Elle a retrouvé une prévalence de l'usage hors prescription de médicaments de 6,7 %. Les facteurs associés à ce mésusage étaient des antécédents de conduites délictueuses, d'autres usages de substances, avoir été témoin de violence et présenter un PTSD (avec des *odds ratio* autour de 2 ; sauf pour l'usage d'autres substances *odds ratio* à 8) (McCauley et coll., 2010).

Une équipe américaine a évalué la prévalence dans le dernier mois de l'usage non prescrit de psychostimulants et amphétamines dans un échantillon de

300 étudiants d'une université. La prévalence était de 7 %. Cet abus était associé à des symptômes de détresse psychologique et d'impulsivité et de distractibilité (Weyandt et coll., 2009).

Toujours dans cette population spécifique, une autre étude américaine a évalué par des questionnaires sur Internet la prévalence sur les 12 derniers mois de l'usage non prescrit de stimulants et amphétamines chez 3 700 étudiants en premier cycle universitaire. La prévalence était de 6 %. Le facteur associé à cet usage était des symptômes dépressifs, d'autant plus en cas d'usage fréquent et d'usage intraveineux (*odds ratio* de 2 environ) (Teter et coll., 2010).

Deux études ont par ailleurs été menées aux États-Unis sur une population particulière : des jeunes placés en foyer pour des troubles du comportement. Cette population constitue un intermédiaire entre la population générale et des populations psychiatriques puisque beaucoup de ces jeunes remplissaient les critères diagnostiques de trouble de la personnalité antisociale. L'usage de drogues illicites et de psychotropes est fréquent dans cette population. Les auteurs ont évalué chez 723 sujets la prévalence d'un usage hors prescription vie entière de médicament psychotrope à 43,4 %, de médicaments opiacés à 33,7 %, de benzodiazépines à 32 %, et de barbituriques à 11,2 %. Ce mésusage était associé à un âge plus élevé, au fait d'être caucasien, à l'usage vie entière de solvants, de cannabis, de LSD et à des scores d'impulsivité élevés (Hall et coll., 2010a). Une autre étude menée sur 247 sujets issus de cette même population soulignait l'hétérogénéité des abuseurs : seul un sous-groupe présentait un fort niveau de symptômes psychiatriques et de comportement antisocial, rendant compte des scores élevés d'impulsivité et pouvant répondre aux critères diagnostiques de personnalité antisociale. L'association avec l'usage de drogues restait valide pour l'ensemble des sujets (Hall et coll., 2010b).

Mésusages et pharmacodépendances chez les patients toxicomanes : association avec la sévérité des symptômes psychiatriques¹²⁷

Les patients toxicomanes présentent plus fréquemment un mésusage ou une dépendance aux traitements psychotropes prescrits que la population générale (avec des prévalences d'au moins 50 % selon les études). Dans cette population à haut risque, l'association avec la sévérité soit de la toxicomanie, soit des troubles psychiatriques est également retrouvée de façon consensuelle dans

127. La terminologie de « toxicomane » a été remplacée par « usager problématique de drogues » (UPD ; en anglais PDU pour *Problematic Drug User*) dont la définition opérationnelle retenue par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) est la suivante : usager de drogues par voie intraveineuse ou usage régulier d'opiacés, cocaïne ou amphétamines durant l'année passée pour le groupe d'âges de 15-64 ans (EMCDDA, 1997 et 2004).

les études. Ici encore, le sens de l'association peut être bidirectionnel : les troubles psychiatriques favorisant la dépendance aux traitements psychotropes d'une part et la prise chronique de ces médicaments étant à l'origine d'une apparition ou d'une aggravation des symptômes psychiatriques d'autre part. La dépendance aux benzodiazépines a été particulièrement étudiée. Elle a de plus été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic dans le suivi des traitements de substitution dans plusieurs études (revue par Laqueille et coll., 2009). En effet, si les benzodiazépines ont davantage d'effets sédatifs chez des patients traités par méthadone que par buprénorphine (Lintzeris et coll., 2006), elles entraînent, à fortes doses, des effets appétitifs dans les deux groupes (Lintzeris et coll., 2007).

Il existe dans ce domaine un grand nombre d'études européennes et américaines. Ne seront mentionnées que les plus récentes, publiées après 2000.

L'usage de benzodiazépines a été rapporté pour 43 % des patients sous buprénorphine en médecine de ville en France (2002), mais pour 71,4 % dans le groupe défini comme « déviant » par les auteurs (ayant recours à plus de deux prescripteurs et se faisant prescrire les plus fortes doses, plus de 20 mg par jour d'équivalent Valium[®]) (Thirion et coll., 2002).

Une autre étude française prospective portant sur 114 sujets estimait que 28 % des patients héroïnomanes substitués par buprénorphine, et suivis pour une infection VIH par des médecins de ville, présentaient un mésusage de buprénorphine par injection. L'injection de buprénorphine était associée à davantage d'usage de drogues illicites par voie intraveineuse et de dépression, et à moins de traitement antirétroviral (Carrieri et coll., 2003). Dans une autre étude, la même équipe rapportait que pour des patients suivis en médecine de ville et substitués par buprénorphine, les facteurs associés à l'injection du traitement sont des antécédents de tentative de suicide et l'impression subjective d'être sous-dosé (*odds ratio* 2,7 et 2,6) (Roux et coll., 2008).

Ces chiffres sont comparables à ceux trouvés dans d'autres études européennes, notamment en Norvège. Une étude réalisée en 2004-2005 retrouvait des prescriptions de benzodiazépines chez 40 % des 2 000 patients sous traitements de substitution (buprénorphine ou méthadone) (Bramness et Kornor, 2007).

Dans un groupe de 60 patients sous traitement de substitution par méthadone en Suisse, la fréquence des comorbidités psychiatriques de l'axe I était de 50 %. Ce sous-groupe de patients tendait à abuser plus fréquemment de benzodiazépines (hors prescription) (Wedekind et coll., 2010).

Dans une étude écossaise portant sur 266 femmes toxicomanes suivies dans trois centres ambulatoires de Glasgow dont un programme méthadone et deux structures bas-seuil, la prévalence de l'usage de sédatifs hors prescription dans les 12 derniers mois était de 60 %. La prévalence de la dépendance était de 50 %. Les facteurs associés à la dépendance étaient la polytoxicomanie, des antécédents de comportements auto-agressifs et de tentatives de suicide, des

antécédents d'usage de drogue par voie intraveineuse et enfin l'estimation que ces patientes nécessitaient un traitement pour des symptômes psychiatriques (Gilchrist et coll., 2006).

Plusieurs études ont également été réalisées chez des toxicomanes australiens ou nord-américains. Dans l'une d'elles portant sur 202 patients toxicomanes recrutés par bouche-à-oreille, 25 % présentaient un diagnostic vie entière de dépendance aux benzodiazépines. Les critères de dépendance actuelle étaient présents chez 22 % de ceux recevant actuellement ce type de traitement. La dépendance était associée à l'existence des critères d'un trouble anxieux ou dépressif vie entière (*Odd-ratios* compris entre 2 et 4) (Ross et Darke, 2000).

La prévalence de l'abus de benzodiazépines a été estimée à 33 % dans une étude rétrospective canadienne portant sur 172 sujets sous méthadone évalués de façon rétrospective (Brands et coll., 2008). Cette dépendance était associée à la persistance d'abus de drogues illicites sous traitement et à des antécédents de tentatives de suicide. Par ailleurs, l'usage, non compliqué d'abus, de benzodiazépines concernait un autre sous-groupe de 33 % de l'échantillon. Cet usage simple était associé à des traitements psychiatriques notamment chez les femmes, sans qu'un effet univoque sur la compliance aux soins puisse être mis en évidence.

Seule une étude nuance l'association entre abus de benzodiazépines et sévérité de la toxicomanie ou des symptômes psychiatriques associés. Elle soulignait que l'usage de benzodiazépines est un facteur d'accès aux soins pour des patients toxicomanes américains (Bell et Butler, 2008).

Les études mettant en évidence chez des sujets toxicomanes une association entre troubles psychiatriques et abus de médicaments psychotropes appartenant à d'autres classes médicamenteuses que les benzodiazépines sont moins fréquentes. Elles ont été réalisées essentiellement aux États-Unis.

Dans le volet 2001-2002 de l'étude NESARC (enquête épidémiologique en population générale américaine), le groupe de patients présentant un abus ou une dépendance aux opiacés comprenait 578 sujets. Dans ce groupe, la prévalence d'abus et de dépendance à différents médicaments susceptibles d'être abusés a été mesurée pour les sédatifs et tranquillisants (abus 33 %, dépendance 10 %), ainsi que pour les amphétamines (abus 33 %, dépendance 15 %) (Novak et coll., 2009).

Des patients abuseurs de psychostimulants (cocaïne, crack ou métamphétamine) non suivis en centre de soins et habitant des régions rurales des États-Unis (N=714) ont été évalués quant à la prévalence de l'abus de traitements antalgiques opioïdes (oxycodone ou Oxycotin[®], ou autres antalgiques de classe II) obtenus hors prescription en 2002-2004. La prévalence de cet abus était de 53 % pour les 6 derniers mois. Les facteurs associés à cet abus étaient l'usage d'autres drogues illicites et là encore des symptômes anxieux (Havens et coll., 2009).

Mésusages et pharmacodépendances chez les patients alcoolo-dépendants

Contrairement aux patients toxicomanes, les patients suivis pour une dépendance à l'alcool ont fait l'objet de très peu d'études en ce qui concerne l'abus et la dépendance à des traitements psychotropes. Pourtant, ces deux troubles présentent de nombreux facteurs de risque communs (notamment biologiques) puisqu'il existe une tolérance croisée entre alcool et benzodiazépines, que les troubles addictifs sont fréquemment comorbides entre eux et que la fréquence des troubles psychiatriques est plus importante pour ces patients qu'en population générale. À notre connaissance, il n'y a aucune étude sur la dépendance aux sédatifs, aux psychostimulants, aux antalgiques opiacés ou à d'autres médicaments psychotropes dans des populations cliniques de patients alcoolo-dépendants en France. Par analogie avec ce qui est observé chez des dépendants aux drogues illicites, on peut supposer que les patients alcoolo-dépendants présentant un mésusage ou une dépendance à des traitements psychotropes présenteraient une alcoolodépendance plus sévère et davantage de symptômes et de troubles psychiatriques.

En population générale, une association entre diagnostic de mésusage de médicaments prescrits (tranquillisants, stimulants, antalgiques) et diagnostic vie entière d'abus et de dépendance à l'alcool est fréquemment retrouvée. Le sens de l'association serait bidirectionnel, soulignant la vulnérabilité des patients alcoolo-dépendants à développer une dépendance médicamenteuse et inversement (Tominaga et coll., 2009).

Modalités de traitement de la dépendance médicamenteuse

Une fois la dépendance à un traitement psychotrope installée, son traitement devient un objectif thérapeutique en soi. Plusieurs études ont décrit des stratégies de sevrage pour des dépendances aux benzodiazépines et aux opiacés prescrits. Les principes de traitements proposés sont alors le plus souvent les mêmes que pour des dépendances aux opiacés illicites. Par analogie, ce type de stratégies de traitement de la dépendance médicamenteuse s'inspire des stratégies de décroissance progressive en fin de traitement de substitution par méthadone et buprénorphine de la dépendance à l'héroïne. Ces stratégies sont principalement ambulatoires. Aucun auteur ne recommande de recourir à des stratégies de sevrage hospitalier. En cas d'échec des stratégies de décroissance, les traitements de maintenance ou de substitution sont toujours proposés en derniers recours.

En revanche, ce schéma de décroissance-substitution ne s'applique pas à la dépendance aux psychostimulants. Par analogie aux études de traitements pharmacologiques dans la dépendance aux psychostimulants illicites (cocaïne

et méthamphétamines), il n'y a pas de bénéfice démontré d'une approche substitutive utilisant des amphétamines à demi-vie longue. Il n'y a d'ailleurs pas d'études sur lesquelles se fonder pour recommander cet usage chez des patients dépendants à des traitements psychostimulants prescrits.

Les principes de prise en charge de la dépendance aux sédatifs et aux opiacés prescrits sont consensuels dans les différentes études. Ils se fondent sur quelques idées fortes :

- le changement de classe médicamenteuse quand il est possible ;
- une diminution progressive des doses en cas d'échec d'un sevrage brutal ;
- l'adjonction d'une autre classe (antidépresseur, antiépileptiques) pour traiter les manifestations dépressives ou anxieuses qui peuvent constituer des facteurs de maintien de la dépendance ;
- le traitement de maintenance (ou de substitution) en cas d'échec des stratégies de sevrage progressif ;
- l'adjonction d'un traitement psychothérapique ou d'accompagnement psychosocial est la règle, notamment dans les cas de rechute (Denis et coll., 2006 ; Authier et coll., 2009 ; Lader et coll., 2009 ; Parr et coll., 2009).

Même si elles sont peu nombreuses dans des populations spécifiques, les études existantes chez les patients toxicomanes proposent les mêmes principes généraux de réduction des benzodiazépines (Weizman et coll., 2003 ; Lintzeris et Nielsen, 2009).

Le pronostic de ces stratégies de sevrage est toutefois défavorable dans cette population, avec des taux de succès très limité. Ainsi, il a été rapporté plus de 75 % d'abandon dans des programmes de réduction de dose de 10 % par mois de diazépam chez des polytoxicomanes dans une étude réalisée en Angleterre (Elliott et coll., 2005).

Le pronostic n'est pas meilleur dans les populations de patients dépendants aux benzodiazépines non toxicomanes. Dans une étude réalisée aux Pays-Bas, moins de 10 % des usagers de benzodiazépines au long cours, suivis en médecine de ville et qui n'arrivaient pas à arrêter leur prescription après une simple information, acceptent de participer à un programme de réduction de dose avec accompagnement psychothérapique (Gorgels et coll., 2007).

Parmi ceux qui participent au programme, moins de 30 % réussissent à s'arrêter. Les facteurs associés à l'arrêt sont : une dépendance moindre au départ, pas de dépendance à l'alcool associée, recevoir une psychothérapie, des paliers de décroissance plus petits (Voshaar et coll., 2006).

Bien que les résultats de ces stratégies de sevrage soient décevants, il est à noter que du fait de l'absence de stratégies alternatives, ce sont celles recommandées par les autorités de santé dans la prise en charge des dépendances aux benzodiazépines. Aucune étude à notre connaissance ne compare des stratégies de décroissance ultra-longue à des stratégies de substitution au long cours, ou à des sevrages hospitaliers.

En conclusion, beaucoup d'éléments issus de la littérature scientifique confirment l'association entre troubles psychiatriques et abus/dépendance aux médicaments psychotropes. Les populations cliniques de patients suivis pour des affections psychiatriques, bien qu'hétérogènes en termes de diagnostic et de sévérité du trouble, présentent généralement des prévalences de dépendance aux médicaments psychotropes supérieures à celles retrouvées en population générale. Les classes de médicaments pour lesquelles une dépendance est le plus fréquemment mise en évidence sont les sédatifs, les stimulants, et les antalgiques opiacés. La fréquence actuelle de ces comportements de dépendance est de l'ordre de 15 % dans les échantillons cliniques mais peut atteindre 50 % sur la vie de ces patients, d'autant plus qu'il existe une comorbidité addictive. Il existe un large consensus dans les études pour soutenir l'existence d'une association entre sévérité du trouble psychiatrique et fréquence des dépendances aux médicaments psychotropes, dans les populations cliniques de patients suivis en psychiatrie, mais également dans les populations cliniques de patients toxicomanes. Cette association peut être bidirectionnelle ou n'être que le reflet du partage de facteurs de risque communs.

BIBLIOGRAPHIE

AUTHIER N, BOUCHER A, LAMAISON D, LLORCA PM, DESCOTES J, et coll. Second meeting of the French CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Part II: benzodiazepine withdrawal. *Thérapie* 2009, **64** : 365-370

BALESTRIERI M, MARCON G, SAMANI F, MARINI M, SESSA E, et coll. Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders-a regional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005, **40** : 308-315

BECKER WC, SULLIVAN LE, TETRAULT JM, DESAI RA, FIELLIN DA. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among US adults: Psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend* 2008, **94** : 38-47

BELL J, BUTLER B. Health care utilization and morbidity associated with methadone and buprenorphine treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2008, **10** : 21-26

BIZZARRI JV, RUCCI P, SBRANA A, MINIATI M, RAIMONDI F, RAVANI L, et coll. Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. *Psychiatry Research* 2009, **165** : 88-95

BRAMNESS JG, KORNØR H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend* 2007, **90** : 203-209

BRANDS B, BLAKE J, MARSH DC, SPROULE B, JEYAPALAN R, et coll. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis* 2008, **27** : 37-48

BRUNETTE MF, NOORDSY DL, XIE H, DRAKE RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatric Serv* 2003, **54** : 1395-1401

CARRIERI MP, REY D, LOUNDOU A, LEPEU G, SOBEL A, et coll. MANIF-2000 Study Group. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 2003, **72** : 13-21

CLARK RE, XIE H, BRUNETTE MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2004, **65** : 151-155

DEMYTTENAERE K, BONNEWYN A, BRUFFAERTS R, de GIROLAMO G, GASQUET I, et coll. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMEd). *J Affective Dis* 2008, **110** : 84-93

DENIS C, FATSEAS M, LAVIE E, AURIACOMBE M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **3** : CD005194

EDLUND MJ, SULLIVAN M, STEFFICK D, HARRIS KM, WELLS KB. Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers? *Pain Med* 2007, **8** : 647-656

ELLIOTT L, GLENDAY J, FREEMAN L, AJEDA D, JOHNSTON B, et coll. Reducing diazepam prescribing for illicit drug users: a randomised control study. *Drug Alcohol Rev* 2005, **24** : 25-31

EMCDDA (EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION). Estimating the prevalence of problem drug use in Europe. EMCDDA. 272, Lisbon, 1997

EMCDDA (EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION). EMCDDA recommended draft technical tools and guidelines; key epidemiological indicator: prevalence of problem drug use. EMCDDA, Lisbon, 2004, 47p

FACH M, BISCHOF G, SCHMIDT C, RUMPF HJ. Prevalence of dependence on prescription drugs and associated mental disorders in a representative sample of general hospital patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2007, **29** : 257-263

GASQUET I, NEGRE-PAGES L, FOURRIER A, NACHBAUR G, EL-HASNAOUI A, et coll. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMEd/MHEDEA 2000/ (ESEMEd) en population générale. *L'Encephale* 2005, **31** : 195-206

GILCHRIST G, ATKINSON J, GRUER L. Illicit tranquilliser use and dependence among female opiate users. *Drug Alcohol Rev* 2006, **25** : 459-461

GORGELS WJ, OUDE VOSHAAR RC, MOL AJ, Van de LISDONK EH, MULDER J, et coll. Consequences of a benzodiazepine discontinuation programme in family practice on psychotropic medication prescription to the participants. *Fam Pract* 2007, **24** : 504-510

HALL MT, HOWARD MO, McCABE SE. Prescription drug misuse among antisocial youths. *J Stud Alcohol Drugs* 2010a, **71** : 917-924

HALL MT, HOWARD MO, McCABE SE. Subtypes of adolescent sedative/anxiolytic misusers: A latent profile analysis. *Addict Behav* 2010b, **35** : 882-889

HAVENS JR, STOOPS WW, LEUKEFELD CG, GARRITY TF, CARLSON RG, et coll. Prescription opiate misuse among rural stimulant users in a multivariate community-based study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009, **35** : 18-23

HAW C, STUBBS J. Benzodiazepines--a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2007, **21** : 645-649

HUANG B, DAWSON DA, STINSON FS, HASIN DS, RUAN WJ, et coll. Prevalence, correlates, and comorbidity of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006, **67** : 1062-1073

KOLLINS SH. A qualitative review of issues arising in the use of psychostimulant medications in patients with ADHD and co-morbid substance use disorders. *Curr Med Res Op* 2008, **24** : 1345-1357

LADER M, TYLEE A, DONOGHUE J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009, **23** : 19-34

LAQUEILLE X, LAUNAY C, DERVAUX A, KANIT M. Abus d'alcool et de benzodiazépines lors des traitements de substitution chez l'héroïnomane : une revue de la littérature. *L'Encephale* 2009, **35** : 220-225

LIANG W, CHIKRITZHS T, LENTON S. Affective disorders and anxiety disorders predict the risk of drug harmful use and dependence. *Addiction* 2011, **106** : 1126-1134

LINTZERIS N, NIELSEN S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict* 2009, **19** : 59-72

LINTZERIS N, MITCHELL TB, BOND A, NESTOR L, STRANG J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006, **26** : 274-283

LINTZERIS N, MITCHELL TB, BOND A, NESTOR L, STRANG J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2007, **91** : 187-194

MARTINS SS, KEYES KM, STORR CL, ZHU H, CHILCOAT HD. Pathways between nonmedical opioid use/dependence and psychiatric disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2009, **103** : 16-24

MCCAULEY JL, AMSTADTER AB, DANIELSON CK, RUGGIERO KJ, KILPATRICK DG, RESNICK HS. Mental health and rape history in relation to non-medical use of prescription drugs in a national sample of women. *Addictive Behav* 2009, **34** : 641-648

MCCAULEY JL, DANIELSON CK, AMSTADTER AB, RUGGIERO KJ, RESNICK HS, et coll. The role of traumatic event history in non-medical use of prescription drugs among a nationally representative sample of US adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2010, **51** : 84-93

MICHEL L, LANG JP. Benzodiazepines and forensic aspects. *L'Encephale* 2003, **29** : 479-485

NOVAK SP, HERMAN-STAHM M, FLANNERY B, ZIMMERMAN M. Physical pain, common psychiatric and substance use disorders, and the no-medical use of prescription analgesics in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2009, **100** : 63-70

PARR JM, KAVANAGH DJ, CAHILL L, MITCHELL G, McD YOUNG R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009, **104** : 13-24

PELISSOLO A, MANIERE F, BOUTGES B, ALLOUCHE M, RICHARD-BERTHE C, CORRUBLE E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. *L'Encephale* 2007, **33** : 32-38

PHILLIPS P, JOHNSON S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001, **36** : 269-276

POTVIN S, STIP E, ROY JY. Schizophrénie et toxicomanie: une relecture du concept d'automédication. *L'Encéphale* 2003, **29** : 193-203

ROSS J, DARKE S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction* 2000, **65** : 1785-1793

ROUX P, VILLES V, BLANCHE J, BRY D, SPIRE B, FERONI I, et coll. Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend* 2008, **97** : 105-113

SANSONE RA, WIEDERMAN MW. The abuse of prescription medications: borderline personality patients in psychiatric versus non psychiatric settings. *Int J Psychiatry Med* 2009, **39** : 147-154

SATRE DD, STERLING SA, MACKIN RS, WEISNER C. Patterns of alcohol and drug use among depressed older adults seeking outpatient psychiatric services. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011, **19** : 695-703

TETER CJ, FALONE AE, CRANFORD JA, BOYD CJ, McCABE SE. Nonmedical use of prescription stimulants and depressed mood among college students: frequency and route of administration. *J Subst Abuse Treat* 2010, **38** : 292-298

THIRION X, LAPIERRE V, MICALLEFF J, RONFLE E, MASUT A, et coll. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend* 2002, **65** : 197-204

TOMINAGA M, KAWAKAMI N, ONO Y, NAKANE Y, NAKAMURA Y, et coll. Prevalence and correlates of illicit and non-medical use of psychotropic drugs in Japan: findings from the World Mental Health Japan Survey 2002-2004. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009, **44** : 777-783

VOSHAAR RC, GORGELS WJ, MOL AJ, VAN BALKOM AJ, MULDER J, et coll. Predictors of long-term benzodiazepine abstinence in participants of a randomized controlled benzodiazepine withdrawal program. *Can J Psychiatry* 2006, **51** : 445-452

VOYER P, PREVILE M, ROUSSEL ME, BERBICHE D, BELAND SG. Factors associated with benzodiazepines dependence among community-dwelling seniors. *J Comm Health Nurs* 2009, **26** : 101-113

WASAN AD, BUTLER SF, BUDMAN SH, BENOIT C, FERNANDEZ K, JAMISON RN. Psychiatric history and psychologic adjustment as risk factors for aberrant drug-related behaviour among patients with chronic pain. *Clin J Pain* 2007, **23** : 307-315

WEDEKIND D, JACOBS S, KARG I, LUEDECKE C, SCHNEIDER U, et coll. Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone. *World J Biol Psychiatry* 2010, **11** : 390-399

WEIZMAN T, GELKOPF M, MELAMED Y, ADELSON M, BLEICH A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of

two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust NZJ Psychiatry* 2003, **37** : 458-463

WEYANDT LL, JANUSIS G, WILSON KG, VERDI G, PAQUIN G, et coll. Nonmedical prescription stimulant use among a sample of college students. Relationship with psychological variables. *J Attention Dis* 2009, **13** : 284-296

WILSEY BL, FISHMAN SM, TSODIKOV A, OGDEN C, SYMRENG I, ERNST A. Psychological comorbidities predicting prescription opioid abuse among patients in chronic pain presenting to the emergency department. *Pain Med* 2008, **9** : 1107-1117

ZEMISHLANY Z, AIZENBERG D, WEINER Z, WEIZMAN A. Trihexyphenidyl (Artane) abuse in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996, **11** : 199-202