

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 15 Février 2017
Par Mme Hélène PELUFFE-VALMINOS**

**Le rôle du pharmacien d'officine dans le mésusage et la dépendance
aux médicaments codéinés**

Membres du jury :

Président :

Professeur Delphine ALLORGE

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Praticien Hospitalier, CHRU, Lille

Assesseur :

Docteur Anne GARAT

Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille
Praticien Hospitalier, CHRU, Lille

Membres extérieurs :

Docteur Bernard MANTEL

Pharmacien d'officine, Roubaix

Docteur Anne-Sylvie CAOUS

Pharmacien au CEIP-Addictovigilance, Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
(03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie

Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Au Professeur Allorge Delphine, vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Madame Garat Anne, merci de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse. Pour votre investissement, votre gentillesse et votre rigueur, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame Caous Anne-Sylvie, merci pour votre aide qui m'a été bien utile pour l'aboutissement de ce travail.

A Monsieur Mantel Bernard, merci de vous être rendu disponible pour participer au jury de cette thèse.

A mes parents, qui m'ont toujours tout donné afin que je réussisse. J'espère que vous êtes fiers de moi, je ne vous remercierais jamais assez pour avoir fait de moi la jeune femme que je suis aujourd'hui.

A Florent, mon mari. Merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années d'études, merci pour ta présence, pour ton amour, je t'en serais toujours reconnaissante. J'arrêterais enfin de t'embêter avec cette thèse et on pourra se consacrer entièrement à notre nouvelle vie de parents.

A Lise, ma fille. Tu remplis ma vie d'un amour indescriptible. C'est grâce à toi que j'ai trouvé la motivation pour finaliser ce projet afin que je m'investisse pleinement dans mon rôle de maman. C'est un travail que je te dédie.

A ma sœur Pascale et mon frère Philippe qui ont contribué à ma réussite scolaire et universitaire.

A Amandine, ma nièce. Pas un seul jour ne passe sans que je pense à toi. Je te dédie également ce travail.

A Madame Desmettre, à Madame Willot et à Madame Milot, qui m'ont fait confiance en m'engageant en tant que pharmacien dans leur officine. Merci pour tout.

A mes collègues des pharmacies de l'Ecaillon et du Rôleur, qui m'ont également encouragé durant l'écriture de cette thèse.

A ma famille, ma belle-famille, mes amis.

Sommaire

I. Introduction	17
II. Généralités sur la codéine	19
A. Historique	19
B. Obtention de la codéine	20
1. Structure et synthèse de la codéine	21
2. Extraction de la codéine	21
a) A partir de l'opium.....	21
b) A partir de la paille de pavot.....	22
3. Actualités.....	23
C. Fabrication et consommation au niveau mondial	24
D. Pharmacologie de la codéine	26
1. Les peptides opiacés endogènes et les récepteurs opioïdes	26
a) Les récepteurs opioïdes dans l'organisme	26
b) Les peptides opiacés endogènes.....	28
c) Mode d'action des opioïdes	28
2. Activité pharmacologique de la codéine.....	31
a) Effet antalgique.....	32
b) Effet antitussif.....	33
3. Les doses usuelles.....	33
a) Chez l'adulte	33
b) Chez l'enfant	33
c) Facteurs physiologiques à prendre en compte.....	35
4. Les effets indésirables.....	37
a) Aux doses thérapeutiques	37
b) Aux doses suprathérapeutiques	37
c) En cas d'intoxication aiguë	38
5. Les contre-indications	39
E. Pharmacocinétique de la codéine	40
1. Absorption	40
2. Distribution	40
3. Métabolisme	40
4. Élimination.....	41
F. Spécialités, formes galéniques, indications en France	42
1. Spécialités antalgiques.....	42
2. Spécialités antitussives	42
G. Législation	42
III. Mésusage et dépendance à la codéine	43
A. Définitions et généralités	43
1. Les différents outils	43
a) Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM).....	43
b) La Classification Internationale des Maladies (CIM)	43
c) Le Code de la Santé Publique (CSP)	43
2. Les différents comportements de consommation d'une substance psychoactive.....	44
a) Mésusage d'une substance	44
b) Abus et usage nocif d'une substance.....	44

c) Trouble de l'utilisation d'une substance.....	46
d) Dépendance à une substance.....	46
3. L'addictovigilance, surveillance des abus et des mésusages.....	49
a) Le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).....	50
b) Leurs missions.....	52
c) Les outils permettant le recueil des données.....	53
d) Autres acteurs nationaux de lutte contre les conduites addictives.....	57
4. La dépendance à la codéine.....	59
a) De l'usage simple à la dépendance : notions de neurobiologie.....	59
b) Caractéristiques du syndrome de sevrage.....	70
c) Facteurs favorisants liés à la dépendance.....	70
B. Usages détournés de la codéine.....	71
1. Modes d'usage détourné de la codéine.....	71
2. Situation dans le Nord-Pas-de-Calais.....	72
3. Exemples d'usage détourné de la codéine.....	72
a) Néo-Codion® : la substitution à portée de main des héroïnomanes.....	72
b) La désomorphine ou drogue du crocodile.....	85
c) Le « purple drank » : crainte autour d'un phénomène émergent chez les jeunes.....	90
C. Mésusage de la codéine : association avec d'autres substances ou molécules et conséquences.....	95
1. Les substances psychoactives : polyconsommation.....	95
a) Alcool.....	95
b) Benzodiazépines et autres médicaments dépresseurs du SNC.....	96
2. Les analgésiques.....	96
a) Le paracétamol.....	96
b) L'ibuprofène.....	108
D. Traitement de la dépendance à la codéine.....	112
1. Généralités.....	112
2. Les traitements substitutifs aux opiacés.....	113
a) Historique et objectifs de la substitution.....	113
b) La méthadone.....	116
c) La buprénorphine haut dosage : Subutex®.....	120
d) La buprénorphine en association : Suboxone®.....	123
e) Arrêt du TSO.....	125
f) Le choix du TSO : méthadone ou buprénorphine ?.....	125
g) Changement de traitement.....	126
3. Le sevrage par diminution progressive des doses.....	126
IV. Place du pharmacien dans la lutte du mésusage et de la dépendance à la codéine.....	128
A. Dispensation de médicaments codéinés sur prescription.....	128
1. Le dossier pharmaceutique (DP).....	128
a) Rôle du dossier pharmaceutique.....	128
b) Fonctionnement du dossier pharmaceutique.....	129
c) Intérêt pour les pharmaciens.....	129
2. Analyse de l'ordonnance et conseils associés.....	130
3. Le refus de vente.....	131

B. Rôle du pharmacien dans la dispensation de traitements substitutifs aux opiacés.....	132
1. Collaboration médecin-pharmacien.....	133
2. L'accueil du patient.....	133
3. L'initialisation du traitement.....	134
4. Le suivi du traitement.....	135
5. L'arrêt du traitement.....	135
C. Dispensation de médicaments codéinés sans ordonnance.....	136
1. Les différentes recommandations.....	136
a) Accueillir.....	136
b) Collecter.....	137
c) Rechercher.....	137
d) Ordonner.....	137
e) Préconiser.....	137
f) Optimiser.....	138
g) Libeller.....	138
h) Entériner.....	138
2. Le devoir de conseil au comptoir.....	139
a) Prise en charge de la douleur.....	139
b) Prise en charge de la toux.....	140
3. Le refus de vente.....	141
D. Le dispositif de prise en charge en addictologie en France.....	141
1. Le volet sanitaire : les structures hospitalières et les différents niveaux....	142
a) Le niveau I.....	142
b) Le niveau II.....	142
c) Le niveau III.....	143
2. Le volet médico-social.....	143
a) Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).....	143
b) Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD).....	144
3. Le volet « ville ».....	144
a) Place du médecin généraliste.....	145
b) Les réseaux de santé.....	145
4. Place du pharmacien d'officine dans les phénomènes de dépendance	146
a) La loi HPST et le pharmacien d'officine.....	146
b) Le pharmacien d'officine au cœur des addictions.....	148
V. Conclusion.....	150
Bibliographie.....	152
Annexes.....	161

Table des figures

Figure 1: <i>Papaver Somniferum</i>	20
Figure 2: Structure chimique de la codéine et de la morphine	21
Figure 3 : Synthèse de morphine et codéine à partir de levures modifiées.....	24
Figure 4: Fabrication, stocks, utilisation et consommation de la codéine au niveau mondial	26
Figure 5: Action des opiacés sur l'organisme	31
Figure 6: Mécanismes génétiques entraînant une anomalie du métabolisme de la codéine	35
Figure 7: Répartition, en pourcentage, des substances identifiées lors des intoxications mortelles	39
Figure 8 : Voies métaboliques de la codéine.....	41
Figure 9: Présentation du réseau des CEIP	51
Figure 10: Fonctionnement du réseau d'addictovigilance en France	57
Figure 11: Le neurone et son fonctionnement.....	60
Figure 12: Fonctionnement du circuit de la récompense.....	63
Figure 13: La préférence de place conditionnée	64
Figure 14: L'auto-administration intraveineuse.....	65
Figure 15: Effet des opioïdes au niveau cérébral	66
Figure 16: Evaluation du risque de dépendance aux opioïdes.....	68
Figure 17: Répartition des sevrages par substance et par lieu d'exercice des médecins	69
Figure 18: Structure de la désomorphine	86
Figure 19: Synthèse de la désomorphine à partir de la codéine	87
Figure 20: Résultat de l'enquête sur le "purple drank" menée aux USA en 2011-2012	92
Figure 21: Elimination et toxicité du paracétamol.....	99
Figure 22: Pourcentage des patients ayant répondu au questionnaire en fonction des molécules étudiées.....	105
Figure 23 : Packaging du Nurofen Plus®	110
Figure 24: Stratégie de sevrage en fonction du type de molécule et de la spécialité du médecin.....	112

Table des graphiques

Graphique 1: Spécialités codéinés vendues le 25 mai 1994 dans l'échantillon de pharmacie.....	75
Graphique 2: Nombre de boîtes de Néo-Codion® vendues en France entre 1992 et 1996	76
Graphique 3: Sollicitation des pharmacies pour une demande de Néo-Codion®	78
Graphique 4: Profil du demandeur de Néo-Codion®.....	78
Graphique 5: Demande de Néo-Codion® selon l'âge du consommateur	79
Graphique 6: Usage détourné du Néo-Codion®	79
Graphique 7: Nombre de notifications par années pour l'association paracétamol-codéin.....	100
Graphique 8: Contexte de consommation de l'association paracétamol-codéine ...	101
Graphique 9: Evolution du nombre de signalement par spécialité et par année	102
Graphique 10: Evolution du nombre de citations par spécialité selon le dispositif OPPIDUM.....	103
Graphique 11: Evolution du nombre de citations par spécialité selon le dispositif OSIAP	104
Graphique 12: Quantités de TSO consommés entre 1995 et 2013	115

Table des tableaux

Tableau 1: Principales caractéristiques des peptides opiacés endogènes	28
Tableau 2: Les différents paliers antalgiques définis par l'OMS.....	33
Tableau 3: Les principaux neurotransmetteurs et leurs effets.....	61
Tableau 4: Données des 5 enquêtes sur la délivrance de Néo-Codion® depuis 1992	80
Tableau 5: Signalements rapportés en fonction de la dose de paracétamol ingéré	102
Tableau 6: Type de consommation de codéine.....	106

Liste des annexes

Annexe 1: Biosynthèse de la morphine et de la codéine.....	161
Annexe 2: Utilisation de la codéine chez l'enfant en cas de toux.....	162
Annexe 3 : ATU pour la spécialité Nalscuc® dans la prise en charge des intoxications aux opioïdes	164
Annexe 4 : Fiche pratique concernant l'utilisation et la délivrance de Nalscuc®	166
Annexe 5 : Spécialités antalgiques contenant de la codéine disponibles en France	167
Annexe 6 : Spécialités antitussives contenant de la codéine disponibles en France	168
Annexe 7 : Résultats de l'enquête actualisée d'addictovigilance sur la prométhazine et l'association prométhazine/codéine publiés par l'ANSM	169
Annexe 8 : Mise en garde publiée par l'ANSM sur l'usage détourné de certains antitussifs et antihistaminiques par la jeune population	172
Annexe 9 : Retrait du marché français du dextropropoxyphène	174
Annexe 10 : Exemple d'une ordonnance sécurisée	175
Annexe 11 : Fiche à remettre au patient sur le risque d'une intoxication par la méthadone sirop chez l'enfant.....	176
Annexe 12 : Fiche à remettre au patient sur le risque d'une intoxication par la méthadone gélule chez l'enfant.....	177
Annexe 13 : Brochure d'information sur le dossier pharmaceutique	178

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
A.N.P.A.A : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CiFAD : Centre interministériel de Formation Anti-Drogue
CIM : Classification Internationale des Maladies
CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP : Code de la Santé Publique
DP : Dossier Pharmaceutique
DSM : Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux
ELSA : Equipe de Liaison et Soins en Addictologie
EMA : Agence Européenne d'Evaluation du Médicament
EPPM : Enquête Permanente sur la Prescription Médicale
MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PMF : Prescription Médicale Facultative

I. Introduction

Les effets de l'opium sont probablement connus depuis plus de 4000 ans avant Jésus-Christ. Il contient, en effet, de nombreux alcaloïdes naturels dont la codéine, qui fait l'objet de cette Thèse. Cette molécule fut découverte par Robiquet au XIX^{ème} siècle.

La codéine est utilisée de nos jours en thérapeutique pour son effet antalgique et son action antitussive.

La codéine a également la propriété d'entraîner une dépendance psychique et physique, certes moindre que celle liée à la consommation de morphine et d'héroïne, mais bien réelle. Sa facilité d'accès en pharmacie d'officine constitue un problème majeur, puisqu'elle rentre dans un certain nombre de spécialités disponibles sans ordonnance. De ce fait, depuis quelques années, on voit apparaître un mésusage de produits codéinés comme cela fut par exemple le cas avec le Néo-Codion®.

De nos jours, on constate toujours un usage détourné des médicaments codéinés en particulier chez les patients algiques, chez les toxicomanes ou chez les jeunes adolescents.

La codéine peut également être associée à d'autres principes actifs, eux même susceptibles d'entraîner des effets indésirables en cas d'utilisation à des doses excessives.

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer pour éviter ce phénomène de mésusage en étant en étroite relation avec les centres de pharmacodépendance mais surtout en communiquant avec les patients concernés sur les risques encourus.

Cette Thèse a été motivée par mon passage en tant que stagiaire au Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) de Lille durant la 5^{ème} année de mes études où j'ai pu côtoyer des patients dépendants à la codéine. Dans un premier temps, des généralités concernant la codéine vont être exposées telles que sa synthèse, ses propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques ainsi que les spécialités disponibles sur le marché français.

Puis, nous évoquerons, dans une deuxième partie, les différents organismes qui permettent de suivre les phénomènes de dépendance des médicaments, les exemples d'usage détournés de la codéine seule ou en association avec d'autres

molécules ainsi que les traitements possibles pour traiter la dépendance à la codéine.

Enfin, nous verrons en quoi le pharmacien peut jouer un rôle clé dans la lutte contre le mésusage et la dépendance aux médicaments codéinés.

II. Généralités sur la codéine

A. Historique

L'opium, suc laiteux et desséché issu du pavot, a fait son apparition dans l'ouest de l'Europe il y a environ 4000 ans avant Jésus-Christ. Ainsi, au Sumer, au sud de l'Irak actuel, les propriétés du pavot étaient déjà connues à cette période. Cette plante était surnommée, à l'époque, « plante de la joie ».

1600 ans avant Jésus-Christ, les égyptiens utilisaient certaines formules contenant de l'opium afin de soulager insomnies, maux de tête et douleurs.

Les assyriens connaissaient également les vertus sédatives du pavot 1000 avant Jésus-Christ.

L'opium, au fil du temps, a été utilisé par de nombreux peuples (grecs, arabes, asiatiques, occidentaux...), par des « savants » reconnus de l'époque et est entré dans la composition de multiples remèdes.

Au fur et à mesure, on a constaté, à partir du XVI^{ème} siècle, une surconsommation chronique d'opium à l'origine de toxicomanie. Ce phénomène de dépendance n'est donc pas récent, c'est une problématique reconnue depuis des siècles (1,2).

Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle que les différents principes actifs de l'opium furent isolés. Parmi eux, la codéine, objet de cette Thèse, fut découverte par un pharmacien français, membre de l'académie royale des sciences, Pierre-Jean Robiquet.

Notons que le principal alcaloïde contenu dans l'opium, la morphine, fut isolé en 1816 par un pharmacien allemand au nom de Sertürner de Hanovre (3).

C'est à partir de cette période que les alcaloïdes purs furent utilisés afin de soulager certains symptômes tels que douleur, diarrhée et toux principalement mais accompagnés de certains effets indésirables que l'on abordera par la suite.

De nos jours, ces alcaloïdes, utilisés en thérapeutique, font l'objet d'usage détourné et d'une surveillance très étroite par les professionnels de santé.

Il est important, pour la suite de cette Thèse, de rappeler quelques définitions.

Le terme « opioïde » est utilisé pour définir toute substance endogène ou synthétique qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloqué par un antagoniste.

Un « opiacé », terme plus ancien, fait référence aux substances morphiniques synthétiques qui ont une structure non peptidique (4).

B. Obtention de la codéine

Il existe différentes variétés de pavot mais le pavot blanc, encore appelé le pavot à opium, *Papaver Somniferum*, est celui qui contient la plus forte concentration en alcaloïdes. En effet, l'opium contenu dans la capsule du pavot contient plus de deux douzaines d'alcaloïdes dont les principaux sont la morphine (environ 10%), la noscapine (6%), la codéine (de 2,5 à 5%), la papavérine (1%) et la thébaine (0,2%). L'opium peut renfermer de 10 à 15% d'eau. Les sucres sont abondants (20%) ainsi que les acides organiques : acides lactique, fumarique, oxaloacétique et surtout acide méconique (2,5). Afin d'obtenir l'opium, une légère incision des capsules est nécessaire. On obtient alors un suc laiteux qui séché, s'oxyde à l'air et prend une couleur brune. Après malaxage, cette substance constitue l'opium. La *Figure 1* nous montre la morphologie de la plante (1).

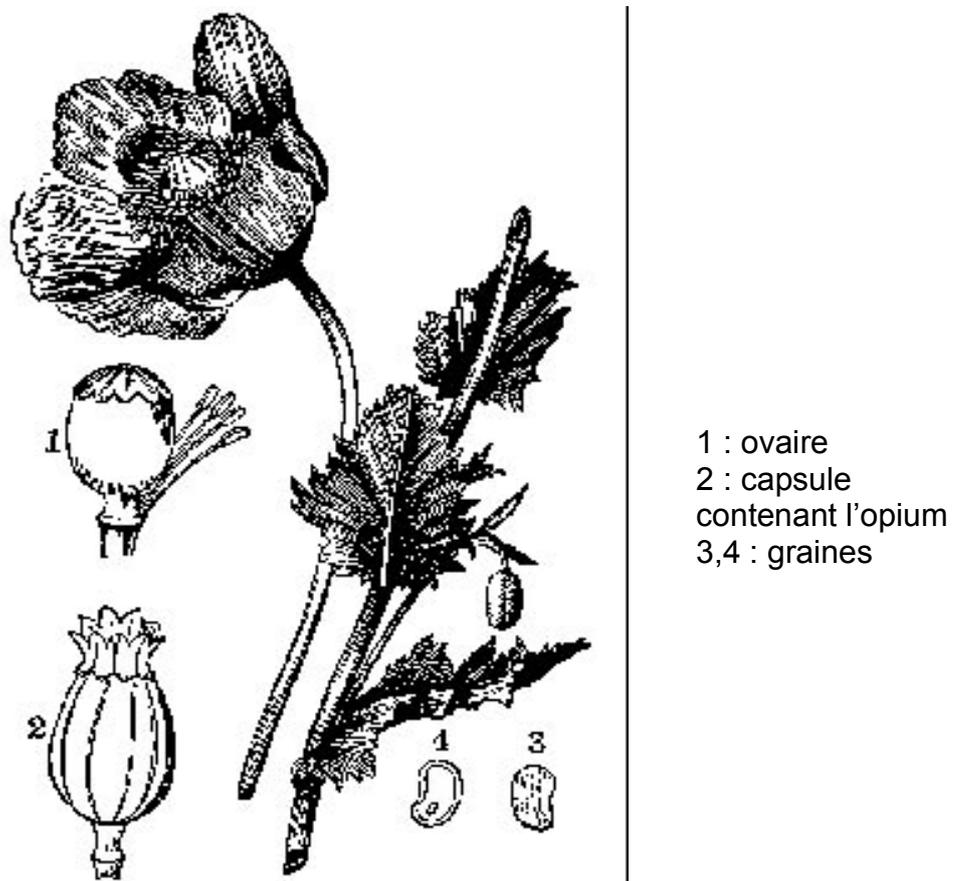


Figure 1: *Papaver Somniferum* (1)

1. Structure et synthèse de la codéine

Il faut distinguer la codéine base de la codéine sous forme de sels hydrosolubles que l'on retrouve plus souvent dans les spécialités officielles.

On s'intéresse, ici, à la codéine base.

La codéine a pour formule chimique $C_{18}H_{21}NO_3$. Elle a un poids moléculaire de 317,4 g/mol.

Elle se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou de cristaux incolores. Elle est soluble dans l'eau bouillante et facilement soluble dans l'éthanol à 96% (6).

La *Figure 2* montre la structure de la codéine et de la morphine. Ces deux molécules ne diffèrent que par la nature d'un groupement en position 3 sur le cycle phényle. Pour la morphine, on observe un groupe hydroxy tandis que pour la codéine, il s'agit d'un groupe méthoxy. Autrement dit, la codéine est l'éther méthylique en C-3 de la morphine.

L'*Annexe 1* présente la biosynthèse de la morphine et de la codéine (2).

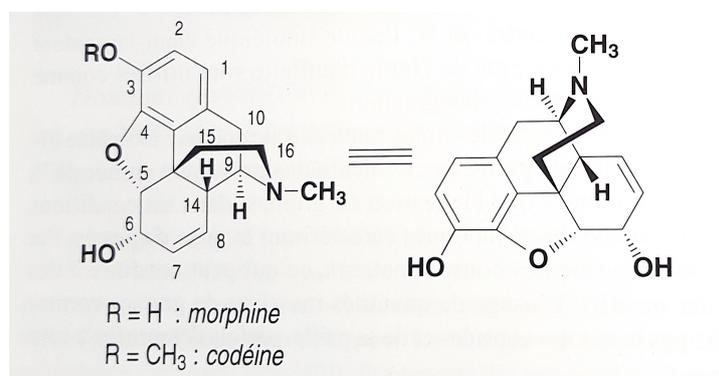


Figure 2: Structure chimique de la codéine et de la morphine (2)

2. Extraction de la codéine

La codéine ainsi que les autres alcaloïdes sont extraits à partir de l'opium ou de la paille de pavot.

a) A partir de l'opium

Dans certaines régions de l'Inde, les graines de pavot sont semées à la fin de l'automne. Après la levée, les pieds sont éclaircis. La floraison a lieu en avril-mai et les capsules, au nombre de 6 à 8 par pied, sont formées en mai-juin. Leur maturation est marquée par un changement de couleur ; d'abord vert-bleuté, elles finissent par

jaunir. C'est à ce stade, avant le dessèchement, que se pratique la collecte du latex. Les capsules sont incisées avec précaution, une à une : l'incision, simple ou multiple, doit être suffisante pour sectionner les laticifères, canaux spécialisés. Les capsules peuvent être incisées à plusieurs reprises. Le latex blanc qui s'écoule coagule et brunit rapidement. Le matin suivant l'incision, les écoulements de latex sont recueillis par raclage, agglomérés et séchés à l'air libre. Après plusieurs jours de séchage, l'humidité résiduelle est de l'ordre de 10%. Finalement, le produit est façonné en pains d'environ 5 kg.

Le procédé traditionnel, afin d'extraire les alcaloïdes de l'opium, débute par une macération aqueuse de l'opium qui solubilise tous les alcaloïdes sauf la noscapine. La solution de sels est ensuite additionnée de chlorure de calcium qui précipite les acides organiques sous forme de sels calciques alors que les alcaloïdes, transformés en chlorhydrates, restent en solution. Par concentration de la solution aqueuse, des cristaux se forment, mélange de chlorhydrate de morphine et de chlorhydrate de codéine (sel de Grégory), les autres alcaloïdes restant en solution. Le sel de Grégory est redissout dans l'eau et la morphine est précipitée sélectivement, la codéine se trouvant dans le surnageant.

Les procédés actuels font appel à l'utilisation des résines échangeuses d'ions et aux précipitations sélectives (2).

b) A partir de la paille de pavot

Afin d'obtenir la paille de pavot, il existe deux possibilités de récolte : soit la récolte à maturité complète, lorsque les feuilles sont desséchées et les graines riches en huiles (on obtient alors la « paille de pavot »), soit la récolte en vert, trois semaines environ après la floraison. Ce « pavot vert » est riche en alcaloïdes, mais doit être déshydraté rapidement. Lorsque les capsules sont récoltées mûres ou presque mûres, elles peuvent être séchées par simple ventilation. La paille de pavot est exclusivement destinée à l'extraction d'un produit intermédiaire, le « concentré de paille de pavot », puis à la séparation des alcaloïdes contenus dans ce concentré. Des méthodes industrielles permettent la préparation des alcaloïdes à partir de la paille de pavot *via* le concentré de paille de pavot obtenu par extraction solide-liquide à l'aide d'un solvant. En France, le pavot est cultivé dans la Marne, l'Aube et la région Poitou-Charentes (2).

3. Actualités

Des études publiées en 2015 par des chercheurs américains et canadiens ont montré que la production de morphine et de codéine, à partir de certains sucres et de levures génétiquement modifiées, est un phénomène émergent et bien réel. Cette technique de synthèse, simple à effectuer, devient un problème de plus concernant les détournements d'usage de ces opioïdes. En effet, les narcotrafiquants peuvent ainsi établir une fabrication « maison » de la codéine et de la morphine en utilisant cette nouvelle technique de synthèse (7).

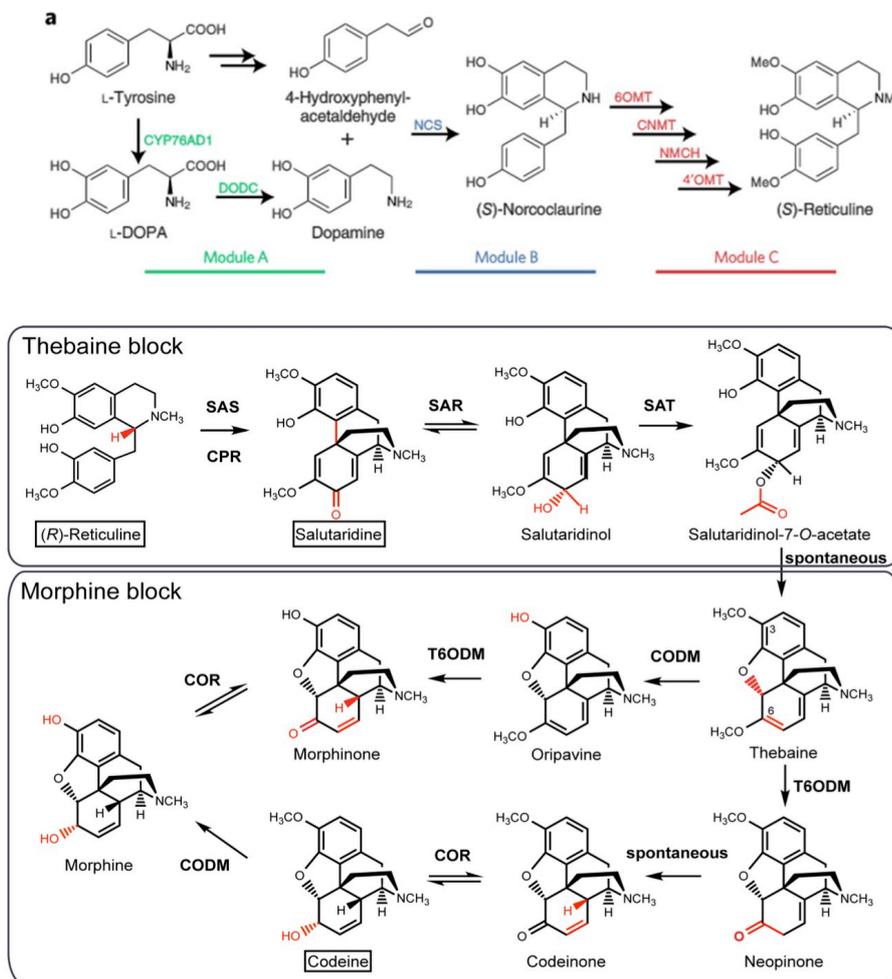
Les différentes étapes nécessaires à cette production de morphine et de codéine sont les suivantes :

- La tyrosine, acide aminé dérivé du glucose, est transformée, sous l'action de certaines enzymes, en (S)-Réticuline.
- La (S)-Réticuline est modifiée en (R)-Réticuline, ces deux molécules étant des isomères.
- La dernière étape de cette synthèse aboutit à la production de morphine et de codéine.

La *Figure 3* illustre les principales étapes de cette synthèse.

Les scientifiques redoutent donc que cette production, à portée de main des narcotrafiquants, s'étende dans le milieu industriel en utilisant simplement des cuves de brassages. Ils travaillent sur le sujet afin d'encadrer la production de morphine et de codéine en établissant diverses stratégies telles que :

- Insérer des gènes dans les levures nécessitant des réactifs spécifiques tenus secret pour activer la production des opioïdes.
- Limiter le nombre de centres qui manipulent ces micro-organismes.
- Introduire des gènes condamnant les levures à une mort programmée après quelques cycles de reproduction.
- Renforcer les mesures de sécurité dans les centres de production de ces levures.
- Inclure ces souches dans les listes de substances contrôlées par les lois américaines et internationales.



DODC, DOPA décarboxylase ; NCS, norcolaurine synthase ; 6OMT, 6-O-méthyltransferase ; CNMT, (S)-coclaurine N-méthyltransferase ; NMCH, N-méthylcoclaurine 3'-hydroxylase ; 4'OMT, 3'-hydroxy N-méthylcoclaurine 4'-O-méthyltransferase ; SAS, salutaridine synthase; CPR, cytochrome P450 reductase; SAR, salutaridinol reductase; SAT, salutaridinol acetyltransferase ; T6ODM, thebaine 6-O-deméthylase; COR, codeinone reductase; CODM, codeine-O-deméthylase.

Figure 3 : Synthèse de morphine et codéine à partir de levures modifiées (7)

C. Fabrication et consommation au niveau mondial

La codéine est l'opiacé le plus consommé dans le monde en termes de nombre de pays consommateurs. En 2013, la consommation s'est élevée à 249 tonnes, soit un niveau inférieur au record enregistré en 2011 (283 tonnes) (8).

La fabrication mondiale de codéine a atteint la quantité record de 414 tonnes en

2012, pour redescendre en 2013 à 361 tonnes, troisième niveau le plus élevé jamais enregistré. La France était le principal fabricant (77,4 tonnes, soit 21,4% du total mondial), suivie par le Royaume-Uni (74,4 tonnes, soit 20,6 %), l'Australie (50 tonnes, soit 13,9 %) et les États-Unis (49,3 tonnes, soit 13,7 %).

Malgré la chute de la fabrication, les stocks disponibles dans le monde ont continué d'augmenter pour atteindre 275,9 tonnes en 2013. Les pays détenant de grandes quantités de codéine étaient l'Inde (49,6 tonnes, soit 18 %), le Royaume-Uni (43,9 tonnes, soit 15,9%), les États-Unis (35,3 tonnes, soit 12,8 %), l'Australie (31,7 tonnes, soit 11,5 %) et la France (23,6 tonnes, soit 8,5 %).

Au niveau mondial, l'utilisation de codéine anhydre issue de concentré de paille de pavot s'est établie en 2013 à 24,6 tonnes, quantité minime comparée à celle de l'utilisation de morphine (374 tonnes). En 2013, les principaux pays ayant déclaré une utilisation étaient l'Inde (45 tonnes), le Royaume-Uni (32,4 tonnes), la France (23,7 tonnes), le Canada (22,9 tonnes), la République islamique d'Iran (13,3 tonnes) et les États-Unis (11,5 tonnes), qui ont représenté ensemble 60% de l'utilisation mondiale. Les autres utilisateurs importants ont été, par ordre décroissant des quantités considérées, le Viet Nam, la Chine, l'Allemagne, l'Espagne, la Hongrie, l'Australie et l'Afrique du Sud.

La fabrication, la consommation, l'utilisation et les stocks de codéine dans le monde au cours de la période 1994-2013 sont présentés dans la *Figure 4* (8).

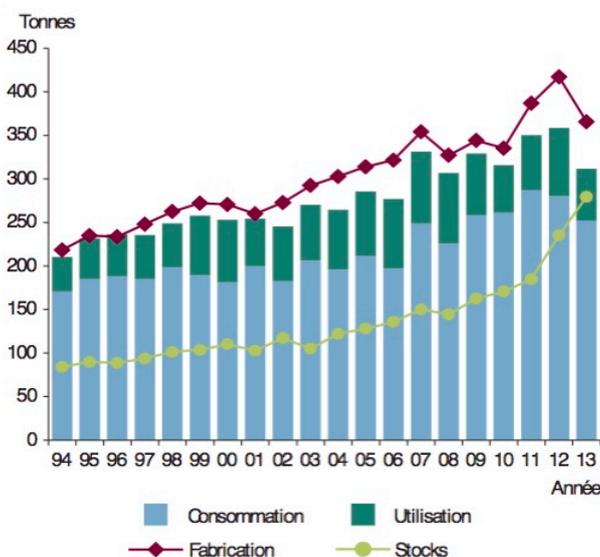


Figure 4: Fabrication, stocks, utilisation et consommation de la codéine au niveau mondial (8)

D. Pharmacologie de la codéine

1. Les peptides opiacés endogènes et les récepteurs opioïdes

a) Les récepteurs opioïdes dans l'organisme

C'est en 1973 qu'a été présentée pour la première fois l'existence de récepteurs membranaires spécifiques des opiacés dans le cerveau. Les récepteurs opioïdes font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ils ont tous une partie C-terminale intracellulaire et N-terminale extracellulaire. Ils forment 7 boucles transmembranaires et possèdent des sites de phosphorylation qui permettront de moduler l'activité. L'activation de ces récepteurs induit dans les cellules des effets inhibiteurs tels que la diminution de la synthèse d'AMPc, la diminution de l'activité des canaux Ca^{2+} voltage-dépendant et l'ouverture des canaux K^+ . Ils sont largement distribués dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) ainsi que dans des cellules endocrines et immunitaires, d'où des actions physiologiques très variées (4,9).

On distingue 4 types de récepteurs qui ont des effets physiologiques différents lorsqu'ils sont activés :

- Les **récepteurs μ ou *mu*** situés dans le thalamus, le striatum, le *locus coeruleus* et le noyau du tractus solitaire. Il existe deux sous types de ces récepteurs : μ_1 et μ_2 .
- Les **récepteurs κ ou *kappa*** ont été identifiés au niveau de l'hypothalamus, du noyau accumbens, de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et du noyau du tractus solitaire. Il existe trois sous types de ces récepteurs : κ_1 , κ_2 et κ_3 .
- Les **récepteurs δ ou *delta*** sont retrouvés au niveau du cortex, du striatum et du noyau du pont. Il existe deux sous types de ces récepteurs : δ_1 et δ_2 .
- Les **récepteurs *opioid receptor like I* ou ORL1** sont présents au niveau du cortex, de l'amygdale, de l'hippocampe postérieur, du thalamus, de

l'hypothalamus, des noyaux mamillaires du *locus coeruleus* et du noyau du raphé dorsal.

Il a fallu attendre les années 1990 pour arriver au clonage et à la caractérisation moléculaire des récepteurs μ , κ et δ . Les récepteurs ORL 1 ont été clonés en 1994.

Après activation, on observe différents effets physiologiques :

- La liaison d'un agoniste au récepteur μ entraîne une analgésie centrale. Il engendre également, à moindre mesure, une analgésie spinale. On observe aussi une dépression respiratoire, un myosis, une diminution de la diurèse, une diminution de la contraction intestinale entraînant une constipation, une perturbation du système immunitaire, une augmentation de la locomotion, une bradycardie, de l'euphorie et une dépendance physique.
- La liaison d'un agoniste au récepteur κ entraîne une analgésie centrale et spinale faible, un effet sédatif, une dépression respiratoire modérée, un myosis, une hyperthermie, de l'euphorie et un effet psychomimétique (hallucinations, catatonie...).
- La liaison d'un agoniste au récepteur δ entraîne une analgésie centrale et spinale faible voire absente, des convulsions, un effet antidépresseur/anxiolytique, une excitation comportementale, une dépression respiratoire et une altération de la mobilité intestinale.
- La liaison d'un agoniste au récepteur ORL 1 inhibe l'effet analgésique lié à l'activation des récepteurs opioïdes, faisant considérer ORL comme un récepteur anti opioïde. Un effet anxiolytique et une altération de la mémoire et de l'apprentissage sont également observés (4,9).

En 1996, une revue a décrit les récepteurs impliqués dans les phénomènes d'addiction. Pour cela, des expériences ont été faites sur des souris génétiquement modifiées *knock-out*. Quand il y a absence des récepteurs μ mais présence des récepteurs κ et δ chez ces souris, la morphine administrée n'a aucun effet analgésique. A l'inverse, quand les récepteurs κ et δ sont absents chez ces souris, la morphine exerce bel et bien son effet analgésique en se fixant sur les récepteurs μ (10).

En conclusion, morphine, codéine et tout autre agoniste opioïde agissent préférentiellement sur les récepteurs μ et dans une moindre mesure sur les récepteurs κ et δ . Les récepteurs μ sont donc les principaux responsables du développement de la tolérance et de la dépendance physique induite par les opiacés bien que les récepteurs δ semblent jouer un rôle modulateur de cette réponse (4,9).

b) Les peptides opiacés endogènes

Plusieurs précurseurs des peptides opioïdes endogènes ont été mis en évidence : les proenképhalines, les prodynorphines et les proopiomélanocortines. Ces précurseurs entraînent la formation de divers peptides opioïdes qui sont détaillés dans le *Tableau 1*. Un autre peptide endogène, le peptide N/OFQ, a été découvert tardivement par rapport à ceux qui étaient déjà connus. Tous ces peptides, hormis le peptide N/OFQ, ont la même séquence N-terminale qui semble être indispensable pour l'activité sur les récepteurs opioïdes (4,9).

Précurseur	Peptide opioïde	Localisation dans l'organisme	Affinité pour les récepteurs
Proenképhaline	Met-enképhaline Leu-enképhaline	Largement distribués dans le cerveau : - Striatum +++ - Noyaux hypothalamiques ++	μ : ++ κ : - δ : +++ ORL 1 : -
Prodynorphine	Dynorphine A et B Néoendorphine	Largement distribués dans le cerveau : - Hippocampe - Substance noire - Noyau accubens - Hypophyse	μ : ++ κ : +++ δ : + ORL 1 : -
Proopiomélanocortine	Endorphine de type β ACTH	- Lobe intermédiaire de l'hypophyse - Neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral	μ : +++ κ : +++ δ : +++ ORL 1 : -
	Peptide N/OFQ (nociceptine/orphanine FQ)	- Diencéphale - Tronc cérébral	μ : - κ : - δ : - ORL 1 : +++

Tableau 1: Principales caractéristiques des peptides opiacés endogènes (4)

c) Mode d'action des opioïdes

Les opioïdes peuvent être classés selon différents critères :

- **Leur origine** : ils peuvent être naturels (morphine, codéine, noscapine...), semi-synthétiques (héroïne, dihydromorphone...) ou synthétiques (fentanyl, péthidine, méthadone...).

- **Leur mode d'action** : ils peuvent être agoniste pur (morphine, codéine, tramadol, fentanyl, hydromorphone...), agoniste partiel (buprénorphine, nalbuphine...) ou antagoniste (naloxone, naltrexone...). Les agonistes purs, en se liant aux récepteurs opioïdes, reproduisent les principaux effets de la morphine. Les agonistes partiels sont des molécules à propriétés morphiniques propres qui possèdent un effet plafond c'est-à-dire que si on augmente la posologie, on constate une stabilisation voire une diminution de l'effet morphinique. De plus, ils peuvent se comporter comme un antagoniste s'ils sont administrés après un agoniste pur. Les antagonistes s'opposent aux effets de la morphine, ils se lient aux récepteurs opioïdes mais n'ont aucun effet biologique après la liaison au récepteur.
- **Leur activité** : ils peuvent avoir une activité forte (morphine, fentanyl...), intermédiaire (buprénorphine, nalbuphine...) ou faible (codéine, tramadol) (4).

(1) Sur le système nerveux central

On observe (4):

- Une **analgésie** : elle est caractérisée par une double action. En effet, une action spinale est remarquée car les dérivés morphiniques reproduisent l'action des opiacés endogènes notamment celles des enképhalines en se fixant sur les récepteurs opioïdes. Une diminution de la libération des neuromédiateurs en particulier la substance P et le glutamate est alors constatée. La deuxième action est celle observée au niveau du tronc cérébral. Les dérivés morphiniques vont renforcer le contrôle inhibiteur monoanergique (sérotoninergique et noradrénergique) qui s'exerce sur la transmission du message douloureux au niveau spinal.
- Une **hyperalgésie** ou une augmentation de la sensibilité à la douleur. Cette notion, apparue dans les années 2000, a été confirmée par plusieurs études menées sur l'animal, le volontaire sain et dans le cadre de la recherche clinique. Il en ressort que les opioïdes peuvent avoir un effet pronociceptif par une action de sensibilisation du système nerveux. Cette hyperalgésie semble exister pour tous les opioïdes. Pour éviter cet effet, en prévention, la rotation d'opioïdes ou encore la réduction des doses morphiniques en utilisant le

principe de l'association aux analgésiques non morphiniques ou aux anesthésiques locaux pourraient être des alternatives.

- Un **effet sédatif** que l'on observe surtout en début de traitement. C'est l'effet secondaire des opioïdes le plus fréquent après les nausées et vomissements.
- Un **effet psychoaffectif**. On observe une stimulation du psychisme avec euphorie, sentiment de bien-être avec dépression de l'émotivité et de l'agressivité. Plus rarement, les opioïdes peuvent provoquer une dysphorie avec une impression de malaise, d'angoisse et d'hallucinations.
- Une **tolérance** ou accoutumance et une **dépendance physique**. Cette notion, appliquée à la codéine, sera largement détaillée dans la suite de cette Thèse.
- Un **prurit**. Il est observé quelle que soit la voie d'administration mais l'incidence est plus élevée en cas d'administration spinale.

Ces effets sont variables selon l'opioïde administré.

Les opioïdes ont également des effets sur le reste de l'organisme (4) :

(2) Sur le système respiratoire

On note un effet dépresseur respiratoire. Les opioïdes entraînent une réduction de la sensibilité des centres bulbaires avec une augmentation de la pression partielle en gaz carbonique. Ils conduisent aussi à une bronchoconstriction et une dépression du centre de la toux.

(3) Sur le système cardiovasculaire

Les opioïdes diminuent la fréquence cardiaque et aboutissent à une hypotension orthostatique.

(4) Sur le système digestif

Les nausées et vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents lors de la prise d'opioïdes (incidence moyenne de 30%). Le mécanisme du à ces effets est double : on observe une action centrale avec stimulation de l'*area postrema* et une action périphérique avec retard de la vidange gastrique et hypertonie du pylore. Les opioïdes ont aussi une action sur le transit se traduisant par de la constipation.

(5) Sur l'œil

On constate l'apparition d'un myosis.

(6) Sur l'appareil urinaire et les voies biliaires

Les opioïdes favorisent la rétention d'urine et entraînent une hyperpression des voies excrétrices biliaires.

La *Figure 5* illustre les principales actions des opiacés au niveau du corps humain (12).

Tout comme les différents effets répertoriés au niveau du SNC, on note une variabilité des effets sur le reste de l'organisme, selon l'opioïde administré.

Nous verrons, par la suite, les effets principaux liés à la prise de codéine.

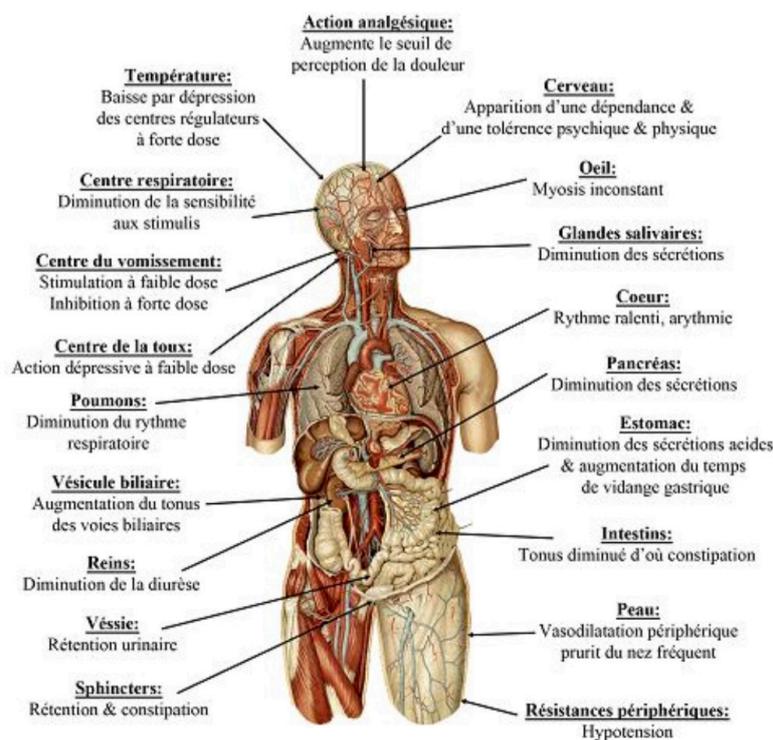


Figure 5: Action des opiacés sur l'organisme (12)

2. **Activité pharmacologique de la codéine**

La codéine est employée, de nos jours, pour son effet antalgique et son action antitussive.

a) Effet antalgique

Selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), la douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». La douleur peut être aiguë (symptôme d'une lésion) ou chronique (présente depuis plus de 3 mois même après la mise en place d'un traitement antalgique). La codéine peut aussi bien être utilisée dans une douleur aiguë que chronique. On distingue différents types de douleurs :

- **Nociceptive** : les nocicepteurs, récepteurs de la douleur, sont activés suite à une agression tissulaire avec libération de substances algogènes telles que les prostaglandines, la bradykinine, l'histamine. L'influx nerveux algique se propage vers la moelle épinière puis vers le thalamus et le cortex.

Pour traiter ce type de douleur, on a recours à des analgésiques périphériques qui bloquent la libération des molécules responsables de la douleur, ou encore à des analgésiques centraux comme la codéine, qui inhibent la transmission médullaire et cérébrale du message douloureux.

Afin de savoir quel analgésique utiliser en fonction de l'intensité de la douleur, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place une échelle de décision thérapeutique, partagée en 3 paliers, rapportée dans le *Tableau 2*.

- **Neuropathique** : il s'agit de lésions nerveuses ou d'un dysfonctionnement du SNC ou SNP.

Pour traiter ce type de douleur, on utilise des antidépresseurs (Laroxyl®, Prozac®, Cymbalta®...) ou des antiépileptiques (Tégrétol®, Neurontin®, Lyrica®...). En règle générale, ce genre de douleurs n'est pas atténué par la codéine et par les opioïdes.

La codéine est donc un antalgique agoniste morphinique pur de faible activité de niveau 2 selon l'échelle de décision thérapeutique de la douleur de l'OMS (13).

Niveau 1	Douleurs légères Analgésiques périphériques non opioïdes Exemple : Paracétamol
Niveau 2	Douleurs modérées à intenses Analgésiques centraux mineurs, Opioïdes faibles Exemple : Codéine, Tramadol
Niveau 3	Douleurs intenses Analgésiques centraux majeurs, Opioïdes forts Morphine et ses dérivés

Tableau 2: Les différents paliers antalgiques définis par l'OMS (13)

b) Effet antitussif

La toux est un phénomène réflexe de défense de l'organisme. Elle permet d'évacuer les sécrétions bronchiques, les particules inhalées et les corps étrangers donc elle doit être respectée. Néanmoins, elle a pour inconvénient de disséminer les agents infectieux et d'affecter la qualité de vie du malade et de son entourage. Il s'agit de soulager le malade en calmant la toux pour la rendre moins irritante et épuisante.

Les opiacés (codéine, codéthyline, dextrométhorphan, pholcodine...) ont une indication dans la prise en charge des toux sèches. En agissant sur les récepteurs μ au niveau central, ils dépriment le centre de contrôle de la toux. La codéine est l'opioïde analgésique le plus utilisé pour la prise en charge d'une toux sèche (14).

3. Les doses usuelles

a) Chez l'adulte

La codéine est commercialisée sur le marché pharmaceutique français uniquement par voie orale. La dose usuelle est de 20 milligrammes par prise à raison de 3 prises maximum sur 24 heures, soit une dose usuelle maximale de 60 milligrammes par 24 heures.

La dose maximale par prise est de 100 milligrammes et de 300 milligrammes par 24 heures (15).

b) Chez l'enfant

De récentes recommandations ont vu le jour concernant l'utilisation de la codéine chez l'enfant.

Avant 2013, la codéine pouvait être utilisée chez le nourrisson à partir d'un an. Mais, six cas de dépression respiratoire ayant entraîné 3 décès, suite à l'ablation des amygdales chez des enfants, ont remis en cause l'utilisation de la codéine chez l'enfant et sont à l'origine de nouvelles mises en garde.

On distingue deux indications :

- **La douleur** : la codéine était prescrite chez l'enfant à partir d'un an dans les douleurs modérées à intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier I. Les décès et événements indésirables graves rapportés après son administration, principalement en post-amygdalectomie, ont conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à recommander en Avril 2013 (16):
 - de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), car l'utilisation de la codéine peut engendrer un risque de dépression respiratoire.
 - de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans.
 - de ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie et adénoïdectomie du fait du risque additionnel que représente le syndrome d'apnée du sommeil.
 - de ne pas utiliser la codéine chez les enfants ayant des troubles respiratoires.

Dans le cas où la codéine peut être utilisée chez l'enfant, c'est-à-dire à partir de 12 ans, sans aucune contre-indication et compte tenu des mises en gardes, elle doit être instaurée à la dose minimale efficace et ce pour une durée la plus courte possible.

La dose usuelle chez l'enfant est de 0,5 milligrammes par kilo par prise à répartir en plusieurs prises (4 à 6 prises sur 24 heures) (15).

- **La toux** : les mises en gardes concernant l'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux chez l'enfant sont les mêmes que celles dans le traitement de la douleur. Il y a une contre-indication pour les antitussifs codéinés chez les enfants de moins de 12 ans. Par ailleurs, l'utilisation de la codéine, dans le traitement de la toux, n'est pas recommandée chez les

enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans ayant une fonction respiratoire altérée.

Cette information, que l'on retrouve en *Annexe 2*, a été transmise par l'ANSM à tous les professionnels de santé en décembre 2015.

c) Facteurs physiologiques à prendre en compte

(1) Les métaboliseurs ultra rapides des substrats du CYP2D6

La codéine est métabolisée au niveau du foie par le CYP2D6 et est partiellement transformée en morphine. Certains sujets dits métaboliseurs ultra-rapides sont exposés à de fortes concentrations de morphine pouvant induire des effets indésirables toxiques telle qu'une dépression respiratoire. C'est pourquoi les patients connus comme étant des métaboliseurs ultra-rapides ne devraient pas utiliser la codéine.

La *Figure 6* nous expose les différents mécanismes à l'origine d'une variabilité inter-individuelle du métabolisme.

2% des européens du Nord, 10% de la population du bassin méditerranéen et 30% des éthiopiens sont dit métaboliseurs ultra-rapides (17).

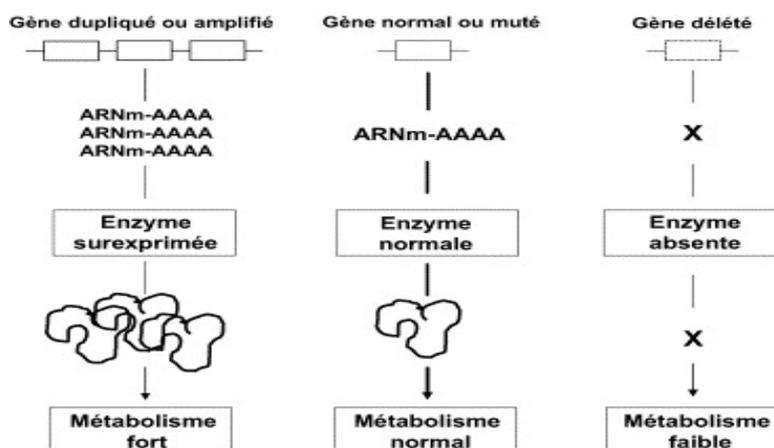


Figure 6: Mécanismes génétiques entraînant une anomalie du métabolisme de la codéine (17)

Néanmoins, au comptoir, il est improbable de reconnaître ce type de sujets. Le patient indiquera que la codéine lui est contre-indiquée, s'il en a connaissance, après

que le pharmacien lui ait posée la question. De plus, le pharmacien peut également conseiller l'arrêt du traitement en cas d'apparition de signes de surdosage qui seront évoqués dans la suite de cette Thèse.

Le métabolisme de la codéine sera vu en détail dans la partie II.E.3.

(2) La grossesse et l'allaitement

Durant toute la grossesse, la codéine est une molécule qui, selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes chez la femme enceinte (CRAT), peut être utilisée aux doses usuelles données précédemment (site internet consulté le 9 novembre 2016). En revanche, employée à des doses supratherapeutiques chez la femme enceinte, la codéine peut produire un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Il se traduit par, entre autre, une irritabilité, des tremblements, un cri aigu et une hypertonie, survenant à distance de la naissance. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament ingéré par la maman. Plus la demi-vie est longue, plus le délai est important (18).

A l'inverse, la prise de codéine est contre-indiquée chez la femme qui allaite (16,18). En effet, la codéine passe dans le lait maternel bien que la quantité de codéine retrouvée dans le lait reste faible : l'enfant reçoit jusqu'à 7% de la dose maternelle ingérée. Comme la codéine est métabolisée en morphine, l'enfant reçoit également de la morphine dans le lait maternel.

Lors de traitements brefs en suites de couches, à raison en moyenne de 4 prises de 60 mg de codéine, les concentrations plasmatiques de morphine chez les enfants allaités, peuvent atteindre 20% des concentrations analgésiques.

Quelques effets transitoires (cyanose et/ou apnée, bradycardie) ont été rapportés chez des nouveaux-nés allaités dans la première semaine de vie par des mères traitées.

De plus, un nouveau-né est décédé à 13 jours de vie d'une intoxication à la morphine. La mère a reçu 120 mg de codéine le lendemain de l'accouchement puis 60 mg par jour les 2 semaines suivantes. Les mesures effectuées dans le lait le dixième jour et dans le plasma de l'enfant en post-mortem, ont mis en évidence des taux de morphine très élevés. Il s'est avéré que le génotypage a montré que la mère présentait un métabolisme ultra-rapide pour la codéine.

On préconise la prise d'un autre antalgique chez la femme allaitante.

(3) La personne âgée

L'élimination de la codéine étant principalement rénale, il faut prendre en compte l'état de la fonction rénale lors de l'administration de la codéine chez la personne âgée. Cela permet d'éviter un surdosage et donc l'apparition d'effets indésirables.

L'élimination de la codéine sera vue en détail dans la partie II.E.4.

4. Les effets indésirables

a) Aux doses thérapeutiques

La codéine peut conduire à une **constipation** en cas d'usage prolongé. Pour pallier à cette effet, il est utile d'axer notre conseil, en tant que pharmacien d'officine, sur des mesures hygiéno-diététiques simples : augmentation de l'apport hydrique, augmentation d'une alimentation riche en fibres, pratique régulière d'une activité sportive... Dans le cas où cela ne suffirait pas, le recours à un laxatif doux peut être envisagé.

On observe également des **nausées et vomissements**.

La prise de codéine occasionne aussi une **sédation** donc une baisse de la vigilance qui peut être problématique notamment en cas de conduite d'un véhicule ou lors d'une activité où il est nécessaire d'être attentif. L'influence sur la conduite est assez faible à dose thérapeutique et maximale au pic plasmatique. Notons que la durée de cette influence peut varier entre 4 et 6 heures après administration d'une dose thérapeutique. En cas de prise concomitante avec des dépresseurs du SNC (benzodiazépine, alcool...), il y a une majoration de l'effet sédatif et donc une dangerosité accrue en cas de conduite. La codéine à la dose codéine-base inférieure à 20 mg par unité de prise est matérialisée un pictogramme de niveau 1 tandis que la codéine à la dose codéine-base supérieure ou égale à 20 mg par unité de prise, par un pictogramme de niveau 2 depuis mars 2009 (19).

Ces effets précédemment cités ne sont pas à négliger et à rappeler à chaque délivrance de codéine par le pharmacien.

b) Aux doses suprathérapeutiques

Si la codéine est renouvelée de manière trop rapide ou s'il y a surdosage apparaissent des effets indésirables plus importants : rash cutané, démangeaisons, picotements, hypersudation, myosis, troubles gastriques, rétention urinaire,

dépression des centres respiratoires. Administrée de manière répétitive, on constate une dépendance physique et psychique (19).

c) En cas d'intoxication aiguë

L'utilisation abusive de la codéine par les toxicomanes est la première cause d'intoxications volontaires ou accidentelles par surdosage massif parfois en association à d'autres dépresseurs du SNC comme les benzodiazépines, l'alcool... Lors d'une intoxication à la codéine, on observe dépression respiratoire, somnolence, vomissements, prurit, ataxie, œdème. Chez l'adulte, les concentrations sanguines toxiques de codéine vont de 300 à 1000 µg/L. Les concentrations mortelles sont supérieures à 1600-1800 µg/L (20).

En cas d'intoxication à la codéine et aux opiacés en général, on utilise un antidote qui est un antagoniste morphinique pur spécifique des opioïdes, la naloxone, qui peut être administrée sous forme injectable, Narcan®, ou sous forme de pulvérisation nasale, Nalscue®.

Le Narcan® est administré à raison de 2mg chez l'adulte et de 0,1 mg/kg chez l'enfant. Une administration par voie intramusculaire est également envisageable dans le cas où les veines sont impraticables, chez le toxicomane, par exemple (19).

Nalscue® est une solution pour pulvérisation nasale contenant de la naloxone à 0,9 mg pour 0,1 mL. Une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) a été accordée par l'ANSM pour cette spécialité qui est indiquée chez l'adulte comme chez l'enfant pour la prise en charge connue ou suspectée aux opioïdes. C'est un médicament non soumis à prescription médicale qui peut être dispensé par les pharmaciens des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) à toute personne à risque. Auparavant, le patient doit être inscrit dans l'ATUc par un médecin habilité. Une formation sur l'utilisation du produit ainsi que les conduites à tenir devant un surdosage en opioïdes est également faite auprès du patient (21).

On retrouve, en *Annexe 3*, la lettre envoyée aux professionnels de santé par l'ANSM concernant Nalscue®. En *Annexe 4*, on retrouve les recommandations de l'ANSM concernant les conditions de prescription, de délivrance et d'administration.

Le laboratoire de toxicologie médico-légale de Strasbourg a publié une enquête, en 2011, visant à étudier la fréquence des intoxications mortelles aux opioïdes et aux opiacés. Plusieurs critères ont été analysés : le sexe de la victime, son âge, les molécules incriminées et leur nombre, le lieu de l'intoxication, les concentrations des différents métabolites retrouvées dans le sang... 450 intoxications mortelles ont été rapportées sur la période étudiée (2000 à 2009). Ce qui nous intéresse ici, c'est que 38 intoxications à la codéine (à des doses létales) ont été observées sur la totalité des victimes ce qui représente 8,4% des intoxications aux opiacés. La *Figure 7* nous montre le pourcentage des différentes molécules retrouvées dans l'organisme des victimes.

Bien que cette étude n'ait été établie que sur une petite portion du territoire français, elle montre que les intoxications à la codéine ne sont donc pas un phénomène rare (22).

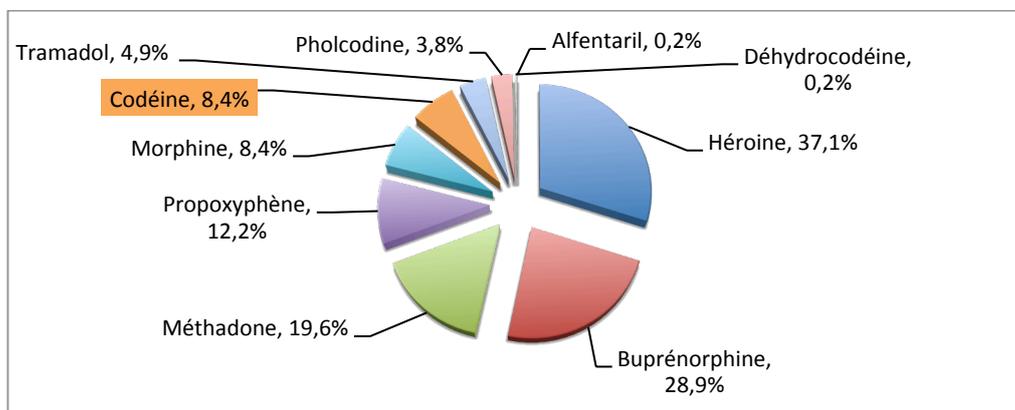


Figure 7: Répartition, en pourcentage, des substances identifiées lors des intoxications mortelles (22)

5. Les contre-indications

L'utilisation de la codéine est à proscrire chez (15):

- Les enfants de moins de 12 ans (partie II.D.3.b).
- Les patients insuffisants respiratoires de part l'effet dépresseur respiratoire.
- Les patients asthmatiques.
- Les patients hypersensibles à la codéine.
- Les femmes qui allaitent (partie II.D.3.c).

E. Pharmacocinétique de la codéine

En France, les spécialités contenant de la codéine sont réservées à la voie orale. C'est donc à cette voie d'administration que nous allons nous intéresser. Cependant, on peut noter que la codéine est quelque fois administrée par d'autres voies que nous détaillerons ultérieurement (20).

1. Absorption

L'absorption de la codéine se fait par voie orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint en une heure. La demi-vie de la codéine est de 3 heures (17).

2. Distribution

La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 25%, et largement distribuée dans les tissus. Elle traverse le placenta et est retrouvée dans le lait maternel (17).

3. Métabolisme

Le métabolisme de la codéine se fait principalement au niveau du foie mais également dans d'autres tissus comme le SNC.

La *Figure 8* illustre les différentes voies métaboliques de la codéine.

La principale voie du métabolisme de la codéine (60%) correspond à une glucuroconjugaison en position 6 ce qui entraîne la formation de la codéine-6-glucuronide.

Une deuxième voie (20%) permet la transformation de la codéine en norcodéine grâce à une N-déméthylation *via* le CYP3A4. Cette voie peut être inhibée ou induite par l'association à d'autres médicaments tels que les macrolides ou encore les antifongiques imidazolés.

Enfin, la codéine peut subir une O-déméthylation *via* le CYP2D6 ce qui aboutit à la formation de morphine. Cette voie métabolique représente 10% du métabolisme de la codéine. Suite à une glucuroconjugaison, la morphine est transformée en deux composés : la morphine 3-glucuronide et la morphine 6-glucuronide (17).

Compte tenu des polymorphismes affectant les gènes codant pour le cytochrome CYP2D6, la transformation de codéine en morphine peut amener à des concentrations différentes d'un individu à un autre. A ce jour, 80 variants alléliques

ont été identifiés et la fréquence des différents phénotypes métaboliques est variable selon l'origine ethnique des individus:

- Certains de ces variants codent pour une activité enzymatique normale. La concentration en morphine est donc normale.
- D'autres de ces variants codent pour le cytochrome CYP2D6 qui est inactif voire absent ce qui est à l'origine du phénotype « métaboliseur faible ». Ces sujets ne produisent pas ou peu de morphine. L'action antalgique de la codéine est alors peu efficace. Ce phénotype se retrouve chez 5 à 10% des caucasiens, 20% des africains et afro-américains et moins de 1% des asiatiques.
- Pour conclure, certains individus sont dits « métaboliseurs ultra-rapides » car ils possèdent une duplication ou amplification des gènes codant pour le cytochrome CYP2D6. Ils sont donc exposés à des doses élevées de morphine ce qui engendre à un risque accru des effets indésirables des opiacés.

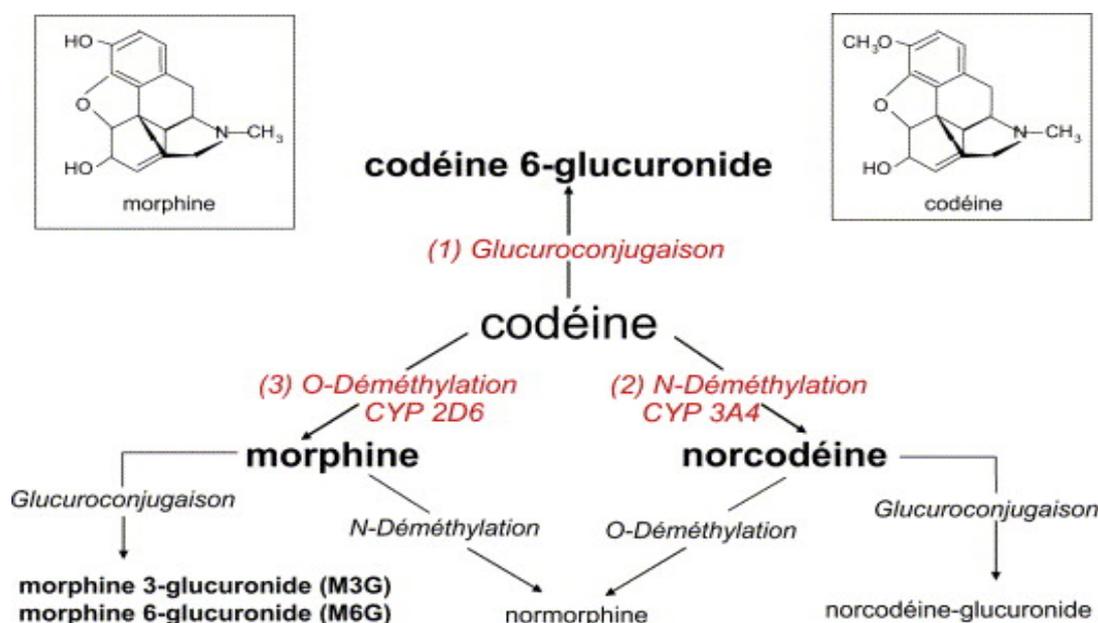


Figure 8 : Voies métaboliques de la codéine (17)

4. Elimination

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se fait par voie urinaire. En effet, on retrouve 80% de la dose administrée dans les urines en 24 heures. On peut noter

que la morphine est éliminée plus lentement que la codéine et ses autres métabolites (17).

F. Spécialités, formes galéniques, indications en France

En septembre 2016, on retrouve la codéine dans 43 spécialités antalgiques et antitussives selon la base de données Thériaque (23). Parmi celles-ci, certaines sont disponibles sans ordonnance et, par conséquent, sont très faciles à obtenir pour un mésusage. Selon la quantité de codéine présente dans la spécialité, il y a nécessité ou non d'une prescription médicale. On constate également que, dans la plupart des médicaments, la codéine est en association avec une autre molécule.

1. Spécialités antalgiques

Il existe 27 spécialités contenant de la codéine. Elles sont répertoriées dans l'*Annexe 5*. La plupart des formes antalgiques contenant de la codéine sont une association avec le paracétamol.

2. Spécialités antitussives

16 spécialités contenant de la codéine ont une action antitussive et sont listées dans l'*Annexe 6*. Les formes majoritaires sont des sirops. Comme pour les spécialités antalgiques, un bon nombre sont une association avec d'autres composés expectorants, antiseptiques des voies respiratoires ou opioïdes.

G. Législation

La codéine pure est classée sur la liste des stupéfiants selon l'arrêté 133 du 22 février 1990. Elle est inscrite sur la liste I selon l'arrêté du 18 novembre 1969 pour les préparations et sur la liste II selon l'arrêté du 22 janvier 1957 pour les sirops. Elle bénéficie d'une exonération, par l'arrêté du 17 décembre 1984, pour une quantité maximum de 300 mg par boîte et 20 mg par prise remise au public (24).

III. Mésusage et dépendance à la codéine

A. Définitions et généralités

1. **Les différents outils**

a) Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)

Le DSM est le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux. Il s'agit d'une classification établie par l'Association Américaine de Psychiatrie (*American Psychiatric Association* ou APA). Depuis la première édition en 1952 avec le DSM-I, plusieurs éditions se sont succédées. En effet, ce manuel est évolution constante en fonction des contraintes scientifiques et sociétales. La dernière édition date de mai 2013 avec le DSM-5. Le but de cet ouvrage est de procurer des descriptions claires concernant les troubles mentaux afin de permettre aux cliniciens d'établir un diagnostic (25).

b) La Classification Internationale des Maladies (CIM)

La Classification Internationale des Maladies (CIM) est l'outil de diagnostic standard utilisé par l'OMS. Cette classification a divers objectifs :

- La classification des maladies, les problèmes de santé qui y sont liés et les causes externes de maladies.
- L'analyse de la santé générale des groupes de population.
- La surveillance de l'incidence et la prévalence des maladies.

Elle est utilisée, depuis 1994, par un grand nombre de professionnels de santé des états membres de l'OMS.

La CIM-10 est celle utilisée de nos jours. La sortie de la 11^{ème} édition de la CIM est prévue en mai 2018 (26,27).

c) Le Code de la Santé Publique (CSP)

Le Code de la Santé Publique (CSP) illustre le droit de la santé publique. Il est divisé en deux parties, une partie législative et une partie réglementaire. Chacune de ces parties étant scindées en six parties, la 5^{ème} faisant référence aux produits de santé (28).

2. Les différents comportements de consommation d'une substance psychoactive

Grâce aux outils énumérés précédemment, nous allons passer en revue les différents comportements de consommation d'une substance psychoactive.

a) Mésusage d'une substance

Le médicament peut faire l'objet d'un détournement, c'est-à-dire que son utilisation est prévue à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu. Ces détournements concernent à la fois les médicaments vendus avec et sans ordonnance (29).

Le CSP définit, dans l'article R.5121-152, le mésusage comme étant l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (30).

b) Abus et usage nocif d'une substance

D'une manière générale et d'un point de vue médical, l'abus est une utilisation volontaire et en quantité excessive d'une substance pharmaceutique. Cette pratique, qui progresse auprès des adolescents et des jeunes adultes, concerne en particulier les analgésiques, les stimulants et les tranquillisants. Elle implique généralement un détournement des indications thérapeutiques. Cependant, si l'objectif est de renforcer l'effet attendu de la molécule, comme pour la codéine par exemple, le dosage est alors augmenté. Les finalités sont multiples : recherche de sensations, voire de « défonce », et pouvant même mener à la tentative de suicide (29).

(1) DSM

La notion d'abus et de dépendance a été définie pour la première fois en 1980 dans le DSM -III (31). L'abus d'une substance était caractérisé par le principe suivant :

- A- Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées 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.
- 2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
- 3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance.
- 4) Utilisation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance.

B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de dépendance à une substance (32).

Cependant, cette notion d'abus a été abandonnée dans la dernière version du DSM. En effet, les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance retrouvés dans le DSM-IV-TR, version révisée du DSM-IV, sont regroupés en un seul diagnostic de « trouble d'utilisation de substance ». On ne parle donc plus d'abus dans le DSM-5 (25).

(2) CIM

Dans la CIM-10 a été décrite la notion d'utilisation nocive d'une substance psychoactive et non d'abus d'une substance psychoactive. Cette utilisation nocive pour la santé correspond à un mode de consommation d'une substance active qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple une hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (apparition d'épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool) (33).

(3) CSP

L'abus est considéré, selon l'article R.5121-152, comme étant un usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R.5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (30).

L'article R.5132-97 aborde la notion d'« abus de substance psychoactive » comme étant l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (34).

En résumé, le concept d'abus n'existe plus dans la dernière version du DSM. D'autre part, on parle d'utilisation nocive dans le CIM-10 et d'abus dans le CSP, mais dans les deux cas, les définitions insistent sur l'impact physique et psychique lié à la consommation d'une substance.

c) Trouble de l'utilisation d'une substance

Comme il a été dit antérieurement, la notion de d'abus et de dépendance du DSM-IV-TR a été abandonnée pour laisser place à celle de « trouble d'utilisation de substance » dans le DSM-5. Pour chaque substance ont été listés des critères d'intoxication de sevrage et de troubles induits par celle-ci. Les critères diagnostiques de troubles d'utilisation de substance sont presque équivalents à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV-TR classés en une seule liste. De plus, le seuil pour le diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-5 est fixé à deux critères ou plus.

On note aussi que la sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés :

- 2 ou 3 critères indiquent un trouble léger.
- 4 ou 5 critères indiquent un trouble modéré.
- Au delà de 5 critères, il s'agit d'un trouble sévère.

Un nouveau critère a été rajouté dans cette nouvelle version du DSM : le *craving* ou besoin irrésistible de consommer la substance (35).

d) Dépendance à une substance

(1) DSM (36)

Nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux critères diagnostiques d'addiction aux opioïdes.

L'Association Américaine de Psychiatrie (APA) considère qu'il y a un trouble d'utilisation des opioïdes quand celui-ci conduit à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- 1) Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévue.

- 2) Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes.
- 3) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets.
- 4) *Craving* ou envie intense de consommer des opioïdes.
- 5) L'utilisation d'opioïdes est répétée conduisant à l'incapacité de remplir des obligations, au travail, à l'école ou à la maison.
- 6) L'utilisation d'opioïdes est poursuivie malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes.
- 7) Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes.
- 8) L'utilisation d'opioïdes est renouvelée dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
- 9) L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
- 10) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a) Besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - b) Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes.
- 11) Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a) Syndrome de sevrage aux opioïdes caractéristique.
 - b) Les opioïdes ou une substance proche sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Ainsi, on parle d'une addiction légère lorsqu'il y a la présence de 2 à 3 critères. Une addiction modérée est caractérisée par la présence de 4 à 5 critères. Et enfin, la présence de 6 critères ou plus signe d'une addiction sévère.

(2) CIM (37)

C'est en 1964 que l'OMS a introduit le terme de « dépendance » en remplacement des termes « d'addiction et d'accoutumance ». L'OMS décrit le syndrome de dépendance comme étant 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 de prendre une substance psychoactive.

Dans la CIM, les critères pour déterminer le syndrome de dépendance sont rassemblés dans la définition suivante :

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

- 1) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
- 2) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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 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.

(3) CSP

La terme de « pharmacodépendance » a été éclairci dans l'article R.5132-97 comme étant l'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'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Dans ce même article, la notion « pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive » est traitée. Elle est caractérisée comme étant « soit létale, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale » (34).

Pour conclure, les critères du DSM-5 et celui de la CIM-10 se rejoignent sensiblement. Néanmoins, le DSM-5, avec 11 critères et une spécificité aux opioïdes, est plus étoffé et plus précis. La CIM-10 définit la dépendance selon 6 critères et de manière plus générale. En effet, on ne retrouve pas dans cette classification, une définition propre aux opioïdes. Quant au CSP, il n'aborde pas les notions de tolérance ou de sevrage contrairement au DSM-5 et à la CIM-10. Il insiste sur le désir de se procurer et de prendre une substance psychoactive, sur les modifications comportementales et physiques et des conséquences liés à la prise de la substance.

3. L'addictovigilance, surveillance des abus et des mésusages

L'addictovigilance consiste à surveiller les cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac.

Cette surveillance repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer ces cas que sont les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Ce dispositif permet ainsi aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique. Il sert aussi à l'information des autorités sanitaires, des professionnels de santé et du grand public.

L'addictovigilance a pour rôle principal :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés.
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs.
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes.
- La diffusion d'alertes (38).

Nous évoquerons donc dans cette partie les objectifs et les moyens du réseau d'addictovigilance en France puis nous exposerons ses objectifs et ses outils afin de recueillir les informations nécessaires.

a) Le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)

(1) Au niveau national

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance (*Figure 9*) a été créé en 1990 de manière officieuse (Circulaire DPHM/03/09/90/1 du 1^{er} octobre 1990 relative à la mise en place des CEIP). Il a été défini et officialisé dans le CSP en 1999 (articles R.5132-97 à R.5132-116) et modifié le 5 février 2007 (34).

La France est le seul pays européen à disposer d'un réseau d'addictovigilance indépendant du dispositif de pharmacovigilance, coordonné par l'ANSM et mis en œuvre par des médecins et des pharmaciens formés à la pharmacologie ou à la toxicologie clinique.

Les centres recueillent les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné liés à la prise de substances psychoactives et notifiés par les professionnels de santé. Ils les évaluent grâce à des outils adaptés que nous développerons par la suite. Leurs enquêtes préparent les travaux de la Commission Nationale des

Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) dont le secrétariat est assuré par l'ANSM.

La CNSP envoie ces conclusions au Directeur général de l'ANSM ou au Ministre chargé de la Santé sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la pharmacodépendance et de l'abus.

Le réseau des CEIP est complémentaire à celui de la pharmacovigilance qui ne s'applique qu'aux médicaments.

Les CEIP participent à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue Et les Conduites Addictives (MILDECA) et notamment dans le cadre d'un partenariat étroit avec l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Les rôles de ces organismes seront approfondis ultérieurement.

Ces centres sont implantés dans les principales villes de France au sein de centres hospitalo-universitaires : Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Poitiers, Paris et Toulouse. Chaque centre couvre une zone géographique bien précise (38).

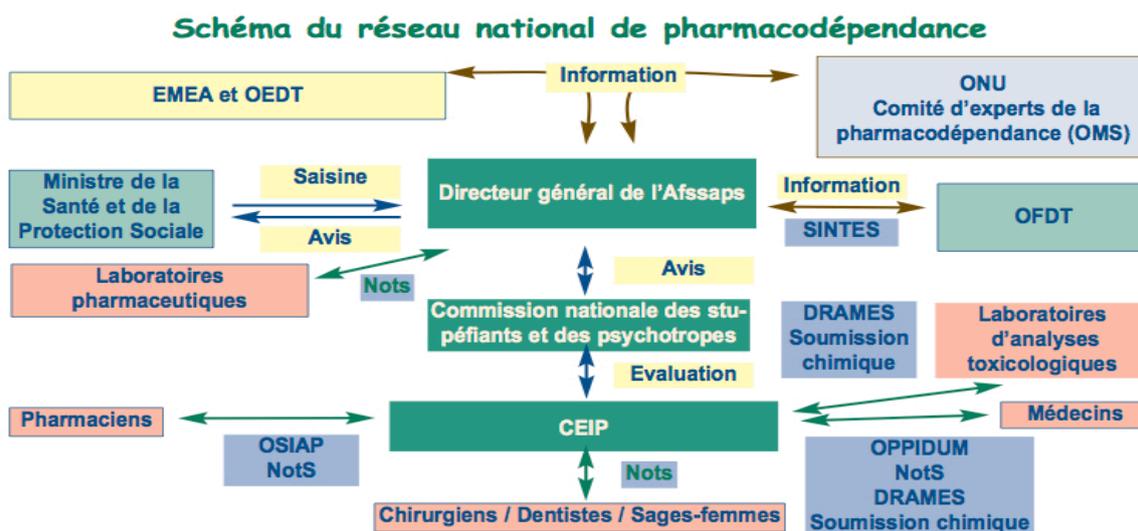


Figure 9: Présentation du réseau des CEIP (39)

(2) Au niveau européen

L'ANSM transmet à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP. Elle transmet également à l'Agence Européenne du Médicament, l'EMA, les cas d'abus concernant les spécialités pharmaceutiques. Elle évalue également le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne.

(3) Au niveau international

L'ANSM travaille également en étroite collaboration avec l'OMS dans le cadre de la lutte internationale contre la toxicomanie et le trafic de drogues (40).

b) Leurs missions

Les CEIP ont trois grandes missions qui sont définies dans le CSP (41) :

- **Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives :**

Les données traitées par les CEIP proviennent d'outils spécifiques à la pharmacodépendance qui seront développées ci-après, des notifications spontanées, des enquêtes ponctuelles, des études expérimentales chez l'animal.

Les éventuels risques pour la santé publique peuvent ainsi être évalués par ces travaux.

- **Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus :**

Les CEIP ont comme mission de contribuer à l'information sur le risque d'abus et de pharmacodépendance. Ils répondent aux interrogations des professionnels de santé et du public.

La communication des CEIP passe également par la rédaction de bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance, l'organisation de réunions régionales et nationales avec les partenaires de santé et le site Internet des CEIP.

De plus, les CEIP participent à la formation des différents partenaires de santé et des étudiants (médecins, pharmaciens, infirmiers, personnels des centres de soins aux toxicomanes et services d'addictologie ...).

- **La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus :**

Des travaux de recherche fondamentale (études chez l'animal, études pré-cliniques, mise au point de techniques analytiques pour le dosage des substances dans les milieux biologiques ...) ou de recherche appliquée (développement de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance, enquêtes épidémiologiques...) peuvent être entrepris.

c) Les outils permettant le recueil des données

Les CEIP assurent le suivi au niveau national par le biais d'enquêtes pharmaco-épidémiologiques. Nous allons expliquer en détail ces différentes enquêtes (42–44). Les enquêtes sont menées auprès des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), des services médicaux pénitentiaires, des toxicologues, des médecins hospitaliers, légistes et généralistes, des pharmaciens d'officine...

(1) L'enquête « Soumission chimique »

Ce dispositif d'observation, mis en place en 2003, a pour but de recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique, c'est-à-dire l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime, avec identification et dosage des substances en cause.

L'objectif de cette enquête est d'identifier les substances impliquées dans les contextes d'agression afin de comprendre le mode opératoire des agresseurs.

(2) L'enquête « NotS »

L'acronyme « NotS » signifie notification spontanée. Ce système permet le recueil en continu des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus ayant été transmises à l'ANSM.

En effet, les professionnels de santé, notamment les pharmaciens, ont une obligation de déclaration aux CEIP des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit sur le territoire duquel ces cas ont été constatés. Tout cas d'abus de pharmacodépendance ou usage détourné, notamment ceux

présentant un caractère de nouveauté ou des cas groupés, toute consommation jugée problématique par le professionnel de santé peuvent faire l'objet d'une notification. Cette enquête permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration et d'associations potentiellement dangereuses.

(3) L'enquête « OSIAP »

L'acronyme « OSIAP » signifie Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Ce dispositif permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes présentées en pharmacie d'officine. Ceci permettra par la suite de déterminer quels sont les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de ventes. Ce système est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants. Le rôle du pharmacien dans cette mission est donc fondamental.

Les pharmaciens des réseaux ont la responsabilité d'identifier toutes les ordonnances suspectes durant deux périodes de quatre semaines s'étalant de mai à novembre.

(4) L'enquête « ASOS »

Ce système de recueil « Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées » a pour but de collecter l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Ce dispositif est piloté par le CEIP de Bordeaux, qui sollicite une semaine par an 1 500 pharmaciens tirés au sort. Le pharmacien, au cours de la semaine d'étude, pour chaque présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant, remplit un questionnaire spécifique. A la fin de la semaine d'étude, les pharmaciens retournent les questionnaires à leur centre d'addictovigilance. L'ensemble des questionnaires est centralisé à Bordeaux afin d'être traité et analysé. Le pharmacien d'officine est donc également au centre de ce système.

Les objectifs de cette enquête sont divers :

- Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques.
- Evaluer le respect des règles de prescription.

- Voir l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants.

(5) L'enquête « DRAMES »

L'acronyme « DRAMES » signifie Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Ce système de recueil national et anonyme, mis en place depuis 2002, permet de déterminer les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées, qu'elles soient licites ou non, d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus en France dans ce contexte. Les informations sont relevées auprès de toxicologues, analystes volontaires et CEIP.

(6) L'enquête « OPEMA »

Ce système permet l'Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Ce programme, dont le centre responsable est celui de Marseille, a été mis en place dès 2008. Il est mené grâce à un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP.

Son objectif principal est de recueillir des informations sur les caractéristiques socio-démographiques, les consommations de produits et l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, usagers de substances actives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

Cette enquête complète les dispositifs déjà existants et a lieu tous les ans en novembre pendant 4 semaines.

(7) L'enquête « OPPIDUM »

L'acronyme « OPPIDUM » équivaut à l'Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuses. Cette étude est renouvelée chaque année au mois d'octobre durant quatre semaines et ceci depuis 1995. Ce système permet de recueillir des cas de dépendance dans différentes structures de soins chez des patients hospitalisés ou ambulatoires sous traitement de substitution ou présentant une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances (sauf tabac et alcool). Le recrutement des patients a donc lieu dans des centres de soins spécialisés en addictologie et concernent les consommations de substances psychoactives dans les 7 jours précédent l'entretien.

Ce dispositif de surveillance et de veille sanitaire sur les produits psychoactifs médicamenteux ou non permet notamment de :

- Dégager des tendances évolutives sur leurs modalités de consommation et d'obtention.
- Décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés.
- Contribuer à l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance des produits.
- Décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques.

(8) L'enquête «SINTES»

SINTES est un Système d'Identification National des Toxiques et Substances. C'est un dispositif de recueil national et anonyme de décès en relation avec l'usage de substances ayant fait l'objet d'abus ou de dépendance, en cours de réalisation. La collecte est effectuée à partir des observations des CEIP. Les informations visent à apporter une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites à travers un volet observation (synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis, mise en œuvre de recueils spécifiques auprès d'usagers) et un volet veille avec notamment l'analyse toxicologique de produits nouveaux ou à l'origine d'effets inattendus. On peut aussi noter que ce système est un des composants du dispositif TREND (dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) mis en place par l'OFDT.

La *Figure 10* résume le fonctionnement du réseau d'addictovigilance en France.

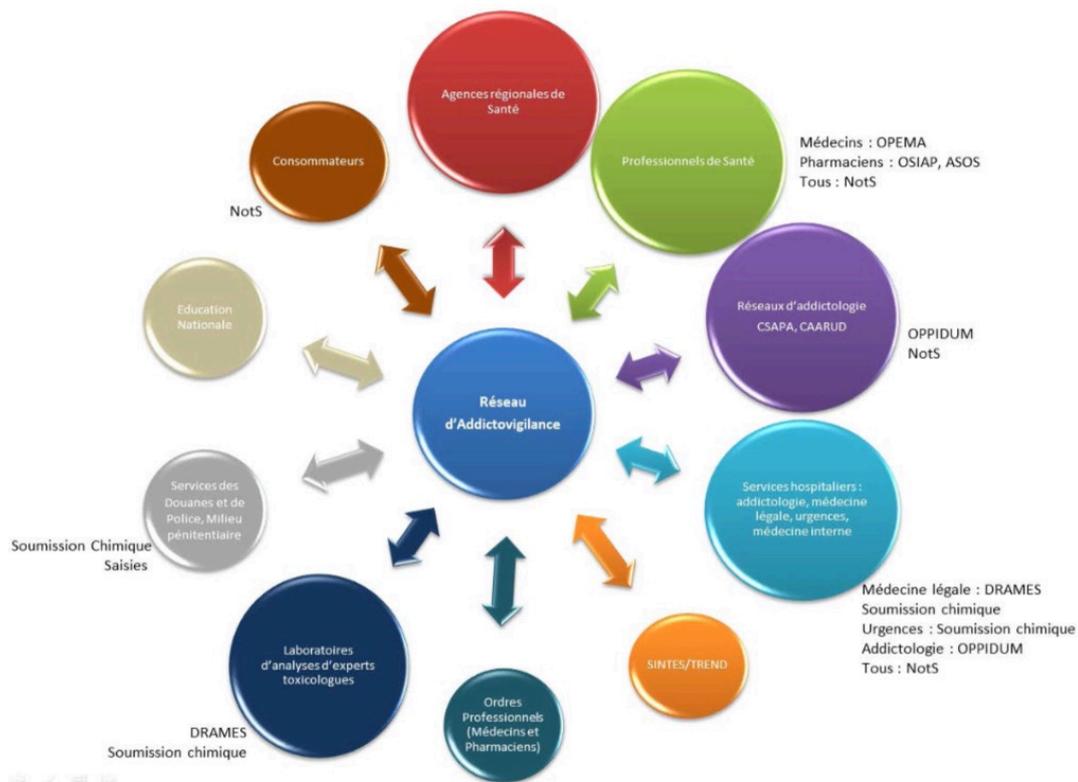


Figure 10: Fonctionnement du réseau d'addictovigilance en France (45)

d) Autres acteurs nationaux de lutte contre les conduites addictives

(1) La MILDECA

La MILDECA ou « Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives » a été créée en 1982 (anciennement la MILDT).

La MILDECA est composée de professionnels de tous horizons qui apportent leur savoir faire et leurs connaissances : professionnels de santé, policiers, gendarmes, magistrats, conseillers diplomatiques...

Ses missions sont diverses mais ciblées :

- Elle anime et coordonne l'action du gouvernement en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Elle élabore à ce titre le plan gouvernemental et veille à sa mise en œuvre.
- Elle s'intéresse à l'ensemble des addictions.
- Elle a un rôle dans l'accompagnement des partenaires publics, institutionnels et associatifs de la politique publique pour la mise en œuvre des orientations, en leur apportant un soutien méthodologique ou financier.

- Sur le plan international, la MILDECA contribue, en lien étroit avec le secrétariat général des affaires européennes et le ministère des affaires étrangères, à l'élaboration des positions françaises en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Elle fait valoir à l'étranger l'approche globale et intégrée de la France.

La MILDECA passe également par deux opérateurs pour appuyer son action, l'OFDT et le CiFAD, qui sont développés ci-après (46).

(2) L'OFDT

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a vu le jour en 1993. Il s'agit d'un groupement d'intérêt public qui a pour mission d'éclairer les pouvoirs publics, les professionnels de santé et le grand public sur le phénomène des drogues et des addictions. Il rassemble des informations provenant de sources différentes et scientifiquement validées sur les substances licites ou illicites grâce son dispositif permanent d'observation et d'enquêtes. Ce dernier est caractérisé par de grandes enquêtes menées auprès de la population générale mais aussi par un dispositif national de veille (dispositif TREND). L'OFDT renseigne sur de multiples questions dans le domaine des substances psychoactives et des dépendances.

Toutes les études de l'OFDT donnent lieu à des publications et/ou des mises en ligne sur son site internet. L'OFDT travaille en collaboration avec l'OEDT, basé à Lisbonne, qui a pour mission de fournir des informations objectives fiables et comparables au niveau européen sur le phénomène de drogues illicites et des toxicomanies et leurs conséquences (47).

(3) Le CiFAD

Le Centre interministériel de Formation Anti-Drogue (CiFAD) a été créé le 30 septembre 1992. Implanté à Fort-de-France en Martinique, le CiFAD a pour mission de renforcer la coopération internationale dans la lutte contre la drogue ainsi que d'échanger les savoir-faire avec les Etats de la Caraïbe et d'Amérique latine situés le long de la route de la cocaïne vers l'Europe.

Le CiFAD mène trois types d'actions spécialisées en matière de lutte contre les narcotrafics et de prévention des conduites addictives :

- Des formations en techniques antidrogues policière, douanière et judiciaire.
- Des actions de prévention des conduites addictives et de sensibilisation sur

les stupéfiants.

- Des séminaires et l'accueil de délégations étrangères (48).

(4) L'A.N.P.A.A

L'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie a été fondée en 1872. On lui reconnaît une utilité publique. Elle est agréée d'éducation populaire, est implantée sur l'ensemble du territoire national avec 89 comités départementaux et 19 comités régionaux coordonnés par son siège national et animée par de nombreux bénévoles et 1400 professionnels.

L'A.N.P.A.A cible toutes les addictions : alcool, tabac, drogues illicites, médicaments, jeu et autres.

Elle a pour objectif de promouvoir une politique globale de prévention des risques et de veiller à l'amélioration et à l'application de la législation (49).

4. La dépendance à la codéine

L'un des objectifs principaux de la thérapeutique est de traiter les souffrances de l'homme à moindre risque. C'est pourquoi quand on parle d'une molécule, on parle toujours de son rapport bénéfice-risque. Il ne suffit pas d'être efficace, il faut aussi qu'il y ait une certaine sécurité pour l'Homme, ce qui passe par des effets indésirables gérables. Comme nous l'avons vu, la codéine présente parmi ces effets indésirables, une dépendance physique ainsi que psychique. Nous allons donc voir plus en détail comment se crée cette dépendance à cette molécule, quelles en sont les conséquences et comprendre les facteurs quels qu'ils soient qui engendrent ce phénomène.

a) De l'usage simple à la dépendance : notions de neurobiologie

(1) Généralités

Afin de comprendre la manière dont les opiacés agissent sur le corps humain et entraînent ce phénomène de dépendance physique, il est nécessaire de faire un rappel sur les communications nerveuses établies au niveau du système nerveux.

(a) Anatomie du système nerveux : notion de base

D'un point de vue anatomique, on peut distinguer le système nerveux central (SNC), comprenant l'encéphale et la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP) rassemblant tous les nerfs rayonnant dans l'ensemble de l'organisme à partir du SNC. Le système nerveux ressemble à une « boîte noire » de notre organisme. Il reçoit des informations de l'environnement *via* les cinq sens, les intègre et permet la réalisation d'un comportement adapté.

Dans le système nerveux, on note la présence de cellules gliales qui permettent, entre autres le soutien des autres cellules, l'approvisionnement en matière première de celles-ci, la défense du système nerveux ou les réparations en cas de lésions. Les neurones, cellules excitables électriquement, sont au nombre d'une centaine de milliards. Ce sont des cellules polarisées. Les informations arrivent du côté des dendrites puis toutes les informations sont intégrées au niveau du corps cellulaire *via* un signal ou potentiel d'action et les réponses électriques partent le long de l'axone vers les cellules suivantes. Lorsque le signal atteint l'extrémité du neurone, il déclenche la libération de molécules, les neurotransmetteurs, caractéristiques du neurone émetteur. La libération des neurotransmetteurs s'effectue dans l'espace qui sépare deux neurones consécutifs, la synapse. Au final, c'est la liaison des neurotransmetteurs sur des sites spécifiques du neurone récepteur qui signe le passage de l'information d'une cellule à une autre (50,51). Tout ceci est schématisé à travers la *Figure 11*.

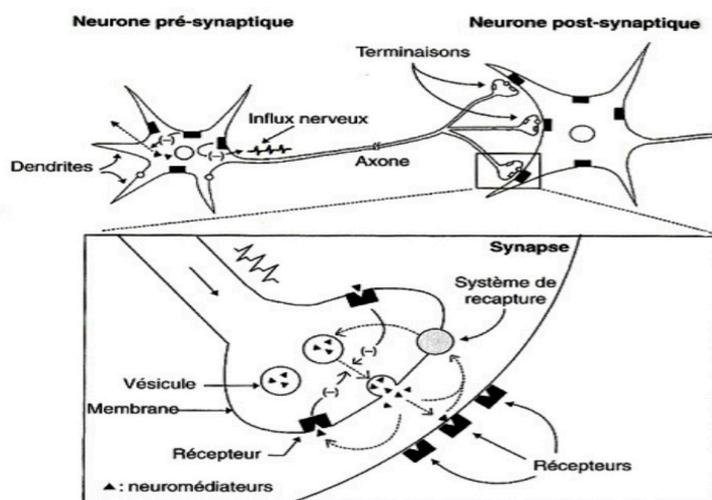


Figure 11: Le neurone et son fonctionnement (50)

Il existe à l'heure actuelle, plus d'une soixantaine de neuromédiateurs identifiés. Les plus répandus ainsi que leurs principaux effets sur le système nerveux sont répertoriés dans le *Tableau 3* (50,51).

Neurotransmetteur	Effet sur le système nerveux
Dopamine	Contrôle de l'activité locomotrice Contrôle des processus cognitifs Régulation des états émotionnels (dont le plaisir)
Glutamate	Principal neurotransmetteur activateur du SNC Participe aux phénomènes de plasticité cérébrale
GABA	Principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC Régulation locale des différentes aires cérébrales Rôle fondamental dans le mode d'action de nombreuses drogues
Noradrénaline	Rôle majeur dans les mécanismes attentionnels Régulation des états émotionnels Régulation du cycle veille/sommeil
Sérotonine	Rôle dans le sommeil, l'apprentissage, la mémoire Régulation des affects et de l'humeur Contrôle de l'impulsivité, de l'agressivité, de la douleur, des comportements sexuels et alimentaires
Endorphine	Contrôle de la respiration, du système cardiovasculaire, des fonctions gastro-intestinales Régulation de certaines sécrétions hormonales Régulation des émotions

Tableau 3: Les principaux neurotransmetteurs et leurs effets (50)

(b) Le circuit de la récompense

Les drogues ont toutes une même cible dans le cerveau, le circuit dit « de la récompense », un ensemble de structures qui participent conjointement à la sensation de bien-être de l'individu (*Figure 12*). D'ailleurs, des études récentes d'imagerie ont permis de confirmer l'existence de ce circuit chez l'Homme. La notion de bien-être, voire de plaisir, n'est a priori pas simple à définir en neurobiologie. Pourtant, elle a pu être mesurée expérimentalement depuis déjà quelques années. Deux physiologistes américains, J. Olds et P. Milner, ont fait des expériences d'autostimulation intracrânienne chez l'animal en 1954. Ils ont constaté que des rats à qui des électrodes avaient été implantées dans certaines régions cérébrales apprenaient à appuyer sans discontinuer sur une pédale délivrant un courant électrique de faible amplitude à la pointe de l'électrode. Ils ont interprété ce comportement comme la preuve que la stimulation de certaines aires cérébrales avait une vertu récompensante. Deux sites dans le cerveau se sont avérés particulièrement impliqués: l'hypothalamus et une région profonde du mésencéphale,

l'aire tegmentale ventrale (ATV). Une dizaine d'années après cette expérience, l'ATV fut caractérisée comme la zone de localisation des neurones à dopamine. Ces cellules innervent de façon divergente différentes structures du cortex et des zones plus profondes, corticales et sous corticales. Dans les années qui ont suivi a donc été mise en évidence cette notion de circuit de récompense, constituée de structures cérébrales en interrelation (noyau accumbens et septum, amygdale, hippocampe, cortex préfrontal) elles-mêmes sous la dépendance de neurones dopaminergiques. On parle de projections méso-corticales quand les neurones issus de l'ATV envoient leurs axones vers le cortex préfrontal. On parle de projections méso-limbiques quand les neurones issus de l'ATV envoient leurs axones vers le noyau accumbens. Le cortex préfrontal est impliqué dans la motivation, l'amygdale est considérée comme le centre des émotions et l'hippocampe serait le régulateur de la mémoire. Quant au noyau accumbens, il jouerait un rôle d'interface entre les émotions et les réponses motrices qu'il sélectionne. Toutes ces structures projettent sur l'hypothalamus qui régule les fonctions dites neuro-végétatives de l'organisme, en produisant et distribuant la plupart des hormones vers l'ensemble de l'organisme. L'ATV reçoit les informations de plusieurs régions cérébrales, dont l'hypothalamus, et transmet ses conclusions jusqu'au noyau accumbens et au reste du circuit de la récompense sous la forme d'une modification de la libération de dopamine. La dopamine a des effets variés sur l'organisme qui dépendent de l'endroit où elle est libérée dans le système nerveux et de la quantité libérée, depuis la décontraction musculaire à la palpitation cardiaque, en passant par le sentiment de plaisir. Ses effets dépendent aussi du type de drogues et de la quantité de drogue absorbée. La dopamine joue donc un rôle clé dans les propriétés addictives des drogues (nicotine, alcool, opiacées, cannabis, stimulants...) (50).

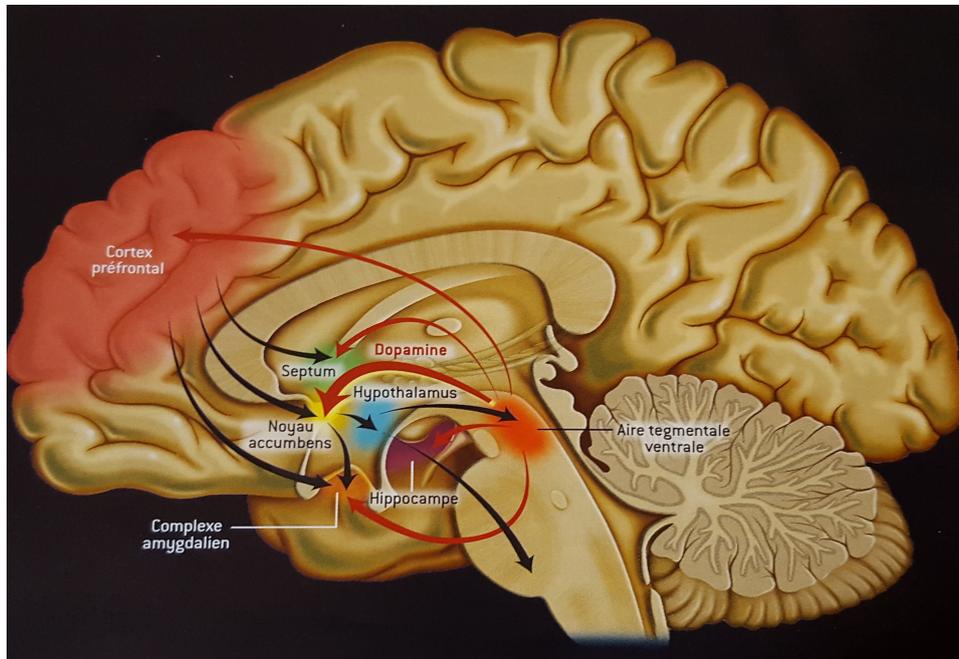


Figure 12: Fonctionnement du circuit de la récompense (50)

(2) Addictologie et études précliniques chez l'animal

Les effets renforçants positifs d'une substance addictive ainsi que l'ensemble des modifications sur le système nerveux qui en découlent ont été mis en évidence chez l'animal, en particulier chez le rat et la souris. En France, l'évaluation de l'installation potentielle d'une pharmacodépendance chez l'animal de laboratoire fait partie des recommandations préconisées pour le développement de toute molécule active sur le SNC. Elle a, notamment, pour but d'estimer le potentiel d'abus. Il y a, principalement, trois modèles qui ont permis l'analyse directe du comportement addictif et des effets renforçants des drogues: la préférence de place, l'auto-administration intraveineuse et la sensibilisation comportementale (51).

(a) La préférence de place

Dans ces expériences, l'animal est placé dans une cage présentant plusieurs compartiments qui se différencient par la couleur des parois, la texture du sol et par différentes odeurs. Au cours d'une première séance, l'animal explore librement les divers compartiments. Dans une deuxième séance, l'animal est confiné dans un compartiment particulier après administration de la substance étudiée. Dans les autres compartiments lui sont injectés d'autres substances connues pour être non

addictives. Cette étape est répétée plusieurs fois. Au cours de la troisième étape, l'animal, ne recevant plus de substance, est réintroduit dans la cage avec libre accès aux différents compartiments. Son choix se tourne spontanément vers le compartiment où lui a été administrée la substance, comme s'il cherchait une nouvelle dose. Ce choix de l'environnement indique une préférence de place conditionnée (*Figure 13*).

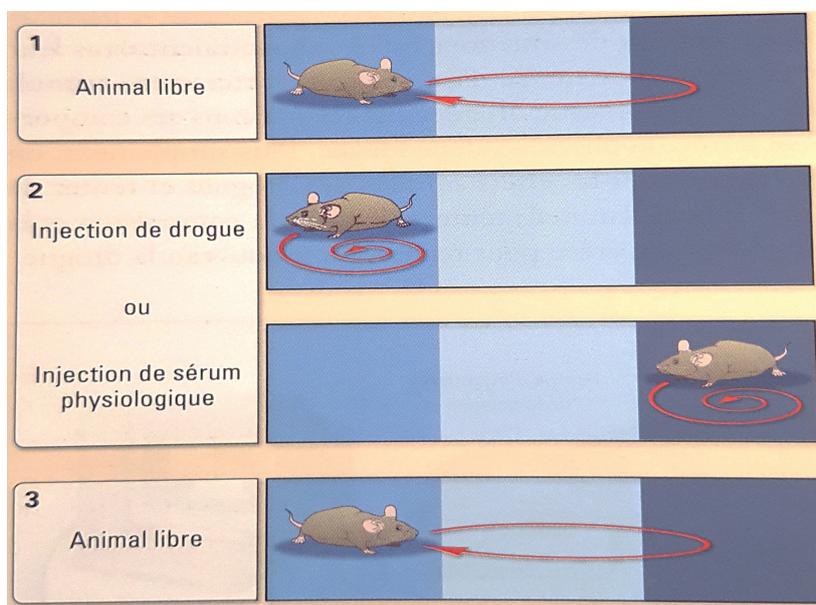


Figure 13: La préférence de place conditionnée (50)

(b) L'auto-administration intraveineuse

Ce modèle permet de voir à quelle fréquence l'animal s'auto-injecte la substance pour laquelle on étudie le potentiel d'addiction. Les substances sont administrées à l'animal *via* un cathéter implanté dans la veine jugulaire. L'animal est placé dans une cage d'expérimentation et relié à un système d'injection qu'il déclenche à volonté par appui sur un levier. Au cours des premières séances, l'animal active, sans hésiter, le levier et reçoit une injection. Si les effets sont agréables, il répète cette action afin de s'injecter de plus en plus de produit. Généralement, ce modèle d'auto-administration d'une substance est un bon indicateur de ses capacités à induire une addiction chez l'Homme (*Figure 14*).

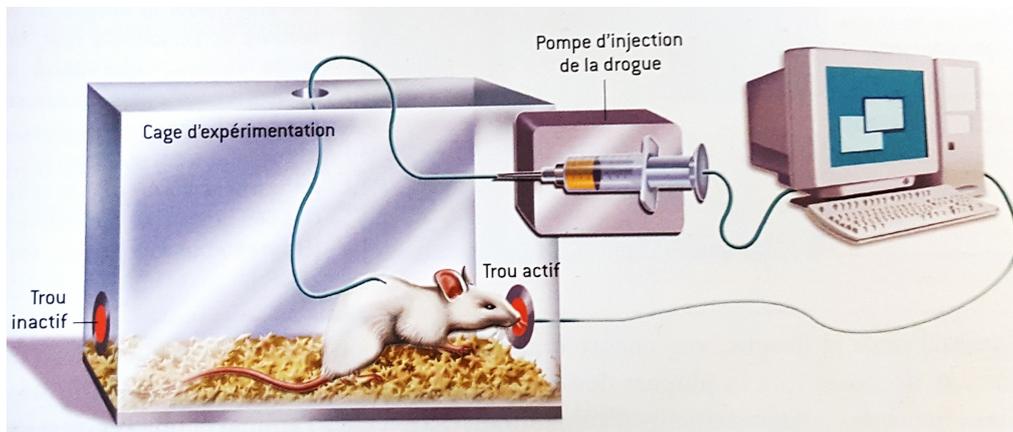


Figure 14: L'auto-administration intraveineuse (50)

(c) La sensibilisation comportementale

Chez l'animal, les opiacés entraînent une exacerbation de la transmission dopaminergique corrélée à un accroissement de l'activité locomotrice. Cette hyperactivité augmente progressivement au cours d'injections successives d'une même quantité de produit. Tout se passe comme si l'organisme réagissait au produit de façon de plus en plus intense au fur et à mesure des différentes injections. Il n'est pas exclu que les modifications entraînées par chaque injection, soient mémorisées, sur le plan cellulaire, de telle façon que l'injection suivante ait davantage d'effet. C'est ce phénomène que l'on nomme sensibilisation comportementale. La sensibilisation peut également être induite par le stress, et intervenir dès la seconde exposition au stress, qui active le système dopaminergique. De plus, il est important de souligner que ces processus de sensibilisation, qui paraissent essentiellement neurobiologiques, sont soumis à des facteurs environnementaux puisqu'ils semblent totalement dépendants des conditions dans lesquelles les différentes injections sensibilisantes ont été réalisées. Par exemple, un animal, qui présente une sensibilisation à la morphine à la suite d'injections répétées dans sa cage habituelle, réagira à une nouvelle injection comme s'il s'agissait de la première si celle-ci est effectuée dans un nouvel environnement.

(3) Application aux opioïdes

(a) Circuit cérébraux impliqués

Les opiacés agissent au niveau cérébral en altérant le fonctionnement du circuit de la récompense. Bien qu'étant sédatifs, ils ne diminuent pas l'activité de toutes les

structures cérébrales. Certes, ils inhibent la douleur, mais entraînent parallèlement des effets complexes comportementaux et récompensants. Il s'avère que les opiacés ont plusieurs cibles dans le circuit de la récompense : au niveau du noyau accumbens, de l'ATV et de l'hypothalamus. Au niveau de l'ATV, la fixation de la morphine ou d'un autre opiacé diminue la libération de GABA dans la synapse et donc son effet inhibiteur sur les neurones dopaminergiques. L'activité électrique de ces derniers augmente ainsi que la libération de dopamine au niveau des terminaisons, d'où la sensation de plaisir créée (*Figure 15*). De plus, au niveau du noyau accumbens, les opiacés augmentent la libération de dopamine dans le système limbique après activation des récepteurs opioïdes (9,50).

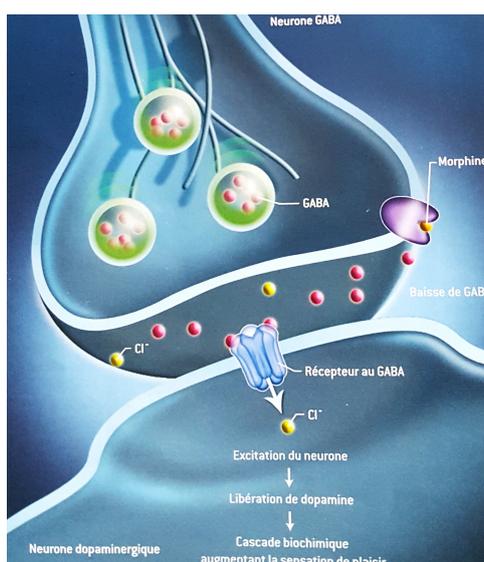


Figure 15: Effet des opioïdes au niveau cérébral (50)

(b) Dépendance et codéine

On peut se demander comment se crée cette dépendance à la codéine, alors que le sujet a parfaitement conscience des effets indésirables engendrés. Est-elle plutôt observée chez des patients souffrant de douleurs qui au long cours ont une certaine addiction à cette molécule ? Est-elle constatée chez des patients toxicomanes à d'autres opioïdes qui n'ont pas d'autres alternatives sur le moment que celle de prendre leur « dose » de codéine pour pallier au manque ?

En tout cas, les premiers cas de toxicomanies à la codéine ont été décrits chez des patients auxquels on l'administrait par voie injectable pour traiter leur dépendance à la morphine (51).

(i) *Dépendance observée en algologie*

La prévalence exacte concernant la dépendance à la codéine et aux opioïdes au sein de la population des patients douloureux reste à ce jour difficile à évaluer. La revue la plus importante concernant l'addiction aux analgésiques opioïdes fut celle de Hojsted publiée en 2007 aux Etats-Unis (52). On apprend qu'une augmentation de la consommation d'opioïdes a été constatée de 1997 à 2002 passant de 5,75% à 9,85%. Elle nous informe aussi que dans le cadre de la douleur non cancéreuse le risque d'addiction aux opioïdes est compris entre 0 et 50%, donc un intervalle extrêmement large. Dans la douleur cancéreuse, le risque étant de 0 à 7,7%. Chez les patients cancéreux, on constate donc qu'il y a une prévalence moins élevée du mésusage des opioïdes. Cependant, cette revue englobe la totalité des opioïdes et n'est donc pas spécifique à la codéine.

Si l'on s'intéresse à la douleur chronique non cancéreuse, on constate qu'elle peut influencer sur le développement et l'évolution d'une conduite addictive. L'utilisation de la codéine et des opioïdes, en règle générale, dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses est associée à l'apparition d'effets indésirables dont le développement d'une addiction.

De plus, on peut répertorier plusieurs facteurs de risque qui favoriseraient une dépendance aux opioïdes dans le cadre du traitement de la douleur chronique non cancéreuse (53) :

- **L'âge** : dans certaines études, l'âge inférieur à 42 ans constitue un facteur de risque d'abus d'opioïdes. En revanche, l'âge supérieur à 65 ans semble être un facteur de risque. De plus, l'exposition aux opioïdes avant 13 ans est aussi un facteur de risque.
- **Le sexe** : chez les femmes, la dépendance aux opioïdes s'inscrit dans un contexte de détresse psychologique. Chez les hommes, elle s'inscrit dans un contexte de poly-consommation.
- **Les pathologies psychiatriques et les troubles de la personnalité.**
- **Les antécédents traumatiques.**

- Les antécédents ou existence de troubles du comportement alimentaire.
- Les antécédents personnels et familiaux d'abus de substances psychoactives.
- Les antécédents d'automédication.
- Le *craving*.
- L'intensité de la douleur.

Des chercheurs canadiens ont mis en place un questionnaire, l'*Opioid Risk Tool* (Figure 16) afin d'évaluer le risque de dépendance aux opioïdes d'un individu. Néanmoins, ceci n'a pas été mis en place pour des études de grandes ampleurs sur des échantillons représentatifs (54).

Table 1. Opioid Risk Tool: Check box if factor applies (0-3 points—low risk, 4-7 points—moderate risk, ≥8 points—high risk).

FACTOR	MALE PATIENTS	FEMALE PATIENTS
Family history of substance abuse		
• Alcohol	<input type="checkbox"/> 3 points	<input type="checkbox"/> 1 point
• Illegal drugs	<input type="checkbox"/> 3 points	<input type="checkbox"/> 2 points
• Prescription drugs	<input type="checkbox"/> 4 points	<input type="checkbox"/> 4 points
Personal history of substance abuse		
• Alcohol	<input type="checkbox"/> 3 points	<input type="checkbox"/> 3 points
• Illegal drugs	<input type="checkbox"/> 4 points	<input type="checkbox"/> 4 points
• Prescription drugs	<input type="checkbox"/> 5 points	<input type="checkbox"/> 5 points
Age between 16 and 45	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 1 point
History of preadolescent sexual abuse	<input type="checkbox"/> 0 points	<input type="checkbox"/> 3 points
Psychiatric disease		
• Attention deficit disorder, obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, schizophrenia	<input type="checkbox"/> 2 points	<input type="checkbox"/> 2 points
• Depression	<input type="checkbox"/> 1 point	<input type="checkbox"/> 1 point

Figure 16: Evaluation du risque de dépendance aux opioïdes (54)

(ii) *Dépendance observée en addictologie*

L'usage de la codéine s'inscrit souvent dans le cadre d'une polytoxicomanie, mais elle a longtemps servi, avant le développement des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO), de drogue d'appoint chez des héroïnomanes en manque ou dans le cadre d'une tentative d'autosubstitution. En effet, sa consommation atténue rapidement les manifestations de manque et il est facile de s'en procurer puisqu'elle est vendue sans ordonnance en pharmacie à un prix abordable. Les usagers en absorbent jusqu'à cinquante à cent fois la dose thérapeutique, de façon à ressentir une certaine euphorie (51).

(iii) Conclusion

En France, une enquête nationale a été menée sur les pratiques des médecins exerçant en algologie et en addictologie (55). Cette enquête datant de 2012 concerne les antalgiques suivants : la codéine, le tramadol et la poudre d'opium.

Cette enquête a été menée par l'ensemble du réseau du CEIP.

La méthodologie qui a été utilisée est l'envoi par e-mail aux différents médecins d'un questionnaire assez court *via* le réseau des CEIP. Dans le domaine de l'addictologie, les médecins exerçaient dans des CSAPA ou dans des Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA). Dans celui de l'algologie, les médecins exerçaient dans des consultations d'évaluation du traitement de la douleur, les unités d'évaluation de traitement de la douleur ou les consultations douleur. 101 médecins ont répondu aux questionnaires, dont 56% exerçaient en addictologie et 44% en algologie.

Les demandes de sevrage (n=152) concernent le plus souvent la codéine puisqu'il s'agit de 47% des demandes (tramadol: 37%; poudre d'opium: 16%), il s'agit de près de la moitié des demandes.

Si l'on s'intéresse à la répartition des sevrages par lieu d'exercice des médecins, il y a plus de demandes de sevrage à la codéine en addictologie qu'en algologie (*Figure 17*), ce qui nous amène à nous demander si la codéine n'échapperait pas à ses actions principales antalgiques et antitussives. Même si l'étude semble limitée, la dépendance à la codéine semble plus être observée dans un cadre d'addictologie que dans le cadre de la prise en charge de douleur.

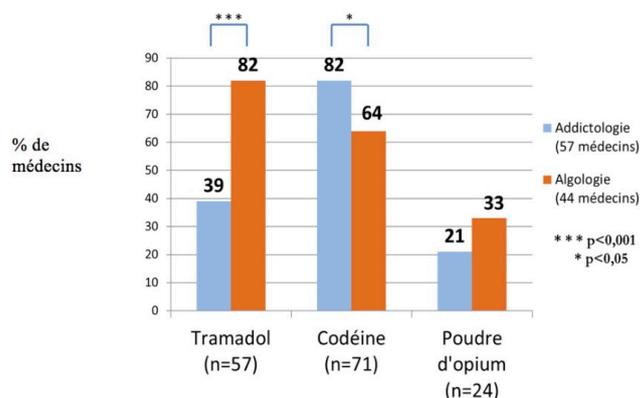


Figure 17: Répartition des sevrages par substance et par lieu d'exercice des médecins (55)

Peu de données propres à la codéine sont disponibles en France actuellement. Les différentes études englobent généralement la totalité des opioïdes.

Nous verrons par la suite les différentes stratégies de sevrage à la codéine.

b) Caractéristiques du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage est caractérisé par un ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable. Les symptômes peuvent survenir lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un phénomène de dépendance. L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation (37).

Le syndrome de sevrage à la codéine est celui rencontré pour tous les opioïdes. Il comprend des symptômes dopaminergiques (le désir de consommer), des symptômes adrénergiques et une composante algique endorphinique. Les signes apparaissent dans les 6 à 10 heures qui suivent la dernière prise. Ils s'aggravent progressivement en 2 à 4 jours, avant de régresser partiellement en une semaine. On observe les symptômes suivants : larmoiements, sueurs, bâillements, tachycardie, crampes abdominales, tremblements, nausées, vomissements, mydriase, agressivité... Ces signes sont variables selon les individus et selon leur degré de dépendance. En règle générale, les symptômes d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de ceux que l'on observe lors d'une intoxication aiguë.

c) Facteurs favorisant liés à la dépendance

L'apparition d'une dépendance repose sur trois critères : l'individu, le produit et l'environnement. Il faut donc la concordance de différents éléments pour entraîner une addiction.

(1) Facteurs individuels

Lorsque l'on consomme une substance psychoactive, on ne devient pas forcément dépendant. Ce qui signifie que chaque individu est plus ou moins vulnérable à

l'addiction et une part de cette vulnérabilité est d'origine génétique. Elle reposerait sur des associations variées d'altérations affectant de nombreux gènes. Parmi ces gènes, certains sont impliqués dans le système dopaminergique. Ainsi, l'allèle A1 du gène du récepteur à la dopamine DRD2 semble constituer, au moins pour certains, un facteur de risque d'addiction *via* la « recherche d'expériences » au sens large et des comportements impulsifs ou compulsifs.

L'âge, le sexe, le vécu personnel, les traits de personnalité, les pathologies psychiatriques sont également des éléments qui ont une influence sur le risque de dépendance. Par exemple, le sexe masculin, l'anxiété ou la faible estime de soi constituent des facteurs de vulnérabilité (53,56).

(2) Facteurs liés au produit

Les caractéristiques de la substance psychoactive consommée peuvent constituer un facteur de risque de dépendance. En effet, les propriétés pharmacologiques et le mode d'administration de celle-ci vont avoir un impact sur son potentiel addictif. D'une manière générale, plus l'action de la substance est rapide, plus le potentiel addictif est important.

La disponibilité du produit ainsi que la réglementation dont il fait l'objet constituent également un facteur de risque de dépendance. Dans le cas de la codéine, on peut observer facilement chez le patient du nomadisme pharmaceutique afin de se procurer la substance (53).

(3) Facteurs environnementaux

Les facteurs de risque environnementaux sont notamment familiaux (consommation familiale, attitude des parents face à la consommation...), socio-économiques (précarité, exclusion sociale...) ou culturels. La volonté d'appartenance à un groupe social (« effet groupe ») a un rôle important, en particulier chez les adolescents (53).

B. Usages détournés de la codéine

1. Modes d'usage détourné de la codéine

L'OFDT a étudié, en 2012, les modes d'usages de la codéine sur le territoire français ainsi que ceux employés pour d'autres substances licites et illicites. Cette enquête fut la quatrième qui ait été menée auprès des usagers fréquentant les CAARUD après celles effectuées en 2006, 2008 et 2010 (57).

Sur 102 sujets, 92 ont utilisés la codéine, au cours du dernier mois avant l'entretien, par voie orale. 6 sujets ont procédé à une injection de codéine. Le sniff est pratiqué chez peu de sujets puisque ce mode d'usage a été rapporté 4 fois. Enfin, l'inhalation de vapeurs n'est réalisée que chez 2 sujets.

Les 3 derniers modes d'usage reste donc marginaux et peu observés. On peut penser également que ce sont des modes d'utilisation de la codéine effectués lors d'une polyconsommation de substances. La voie orale reste majoritairement employée pour la consommation de codéine.

2. Situation dans le Nord-Pas-de-Calais

Dans notre département du Nord-Pas-de-Calais, les médicaments codéinés restent sous haute surveillance. Ils sont toujours très présents en milieu urbain notamment chez les anciens héroïnomanes. Dans les pharmacies de notre région, les ventes de codéine semblent en augmentation significative (58).

3. Exemples d'usage détourné de la codéine

a) Néo-Codion® : la substitution à portée de main des héroïnomanes

(1) Résumé caractéristique du produit

Le Néo-Codion se présente sous plusieurs formes : les comprimés, le sirop pour adulte, le sirop pour enfant et le sirop pour nourrisson. La principale forme de l'usage détourné de ce médicament est la forme comprimé (59). Le sirop pour enfant contient une quantité de codéine insuffisante pour un usage détourné. Enfin, le sirop pour nourrisson ne contient pas de codéine. Toutes les spécialités sont non listées donc disponibles sans ordonnance.

La forme comprimé sera davantage développée dans cette partie, c'est celle qui a fait le plus l'objet de mésusage (60).

Sous forme de comprimé enrobé vert, le Néo-Codion® se présente sous plaquettes thermoformées de 10 et conditionné en boîte de 20.

Dans chaque comprimé, on retrouve comme principes actifs :

- de la codéine camphosulfonate dosée à 25 mg soit un dosage en codéine de 14,93 mg par comprimé.
- du sulfogaïacol dosé à 100 mg.
- de l'extrait hydroalcoolique mou de Grindélia dosé à 20 mg.

Le Néo-Codion® est indiqué dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. La codéine joue ici un rôle antitussif, le sulfogaïacol est un expectorant et l'extrait hydroalcoolique de grindélia a également une visée antitussive.

A noter que les comprimés sont réservés à la forme adulte. Chez les enfants de plus de 12 ans, la forme sirop est privilégiée.

La posologie usuelle est de un comprimé par prise, à renouveler au bout de 6 heures en cas de besoin, sans dépasser 4 prises par jour.

Le traitement symptomatique doit être court à savoir de quelques jours et limité aux moments où survient la toux.

Les effets indésirables du Néo-Codion® sont les mêmes que ceux répertoriés pour la codéine ainsi que l'attitude à adopter en cas de surdosage. Ces items ont été développés dans la partie II.D.4.a b et c.

L'AMM du Néo-Codion® date du 12/08/1996.

Ce médicament n'est pas remboursé par la Sécurité sociale.

Il est commercialisé en France par le laboratoire Bouchara-Recordati.

En France, le Néo-Codion® sous forme comprimé bénéficie des conditions d'exonération de la réglementation des substances vénéneuses de la codéine car la quantité de codéine remise au public par boîte de 20 comprimés est inférieure à 300 mg (298,4 mg) et la quantité de codéine par unité de prise est inférieure à 20 mg (14,92 mg).

Cette spécialité est soumise à un régime de prescription médicale facultative (PMF) c'est-à-dire qu'elle peut être prescrite par un médecin ou alors elle peut être délivrée par un pharmacien.

Elle est donc disponible en vente libre avec limitation de la délivrance à une seule

boite.

Au Luxembourg et en Suisse, le Néo-Codion® est, à l'inverse de la France, délivré sur présentation d'une prescription médicale.

(2) Naissance d'une substitution sauvage

De part sa grande facilité d'accès, le Néo-Codion® constitue depuis longtemps un « dépannage d'urgence » pour les héroïnomanes, du fait de la présence de codéine. La consommation de Néo-Codion® peut avoisiner entre 20 et 40 comprimés en une prise dans ce cas précis. Le Néo-Codion® est dosé faiblement et sa durée d'action est courte car il possède une demi-vie courte. Par conséquent, ceci impose aux gros consommateurs d'héroïne d'absorber des quantités importantes quand ils veulent atténuer les effets du manque ou quand ils décident d'arrêter de manière temporaire leur consommation d'héroïne. Mais il peut servir aussi à « décrocher » : au bout de 4 à 6 jours, le Néo-Codion® permet d'atteindre un état presque normal, une diminution progressive des doses pouvant ensuite être envisagée (61).

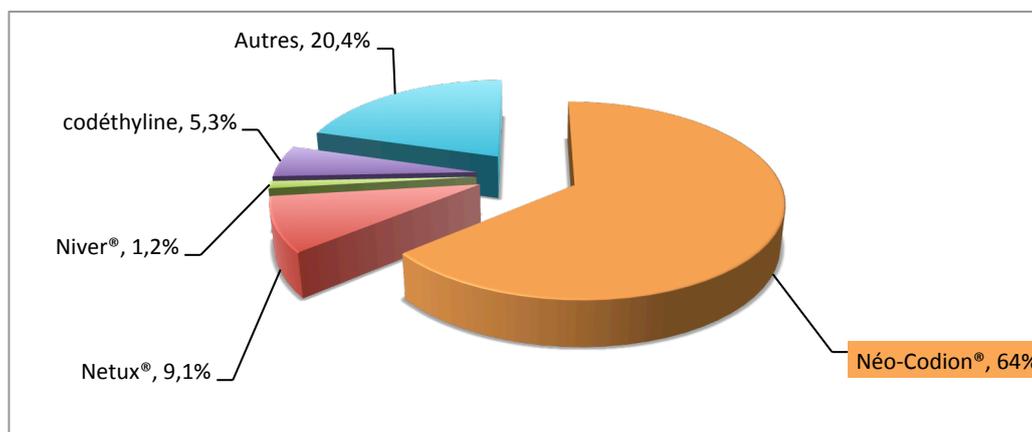
Les effets, assez rapides, se produisent environ 20 minutes après l'absorption des comprimés. Par contre, le fait de se forcer à avaler les comprimés pour pallier au manque provoque souvent une aversion qui impose un gros effort pour ne pas vomir. Lorsque l'absorption du médicament a lieu, au bout de cette vingtaine de minutes, s'ensuit une sensation de chaleur et d'excitation. Puis arrive le soulagement désiré malgré son cortège d'effets désagréables (démangeaisons, état nauséux, ballonnements, flatulence et constipation) plus ou moins importants selon les quantités ingérées. Souvent familiers du Néo-Codion® pour l'avoir ingéré, les usagers d'héroïne s'en méfient néanmoins, car il coupe l'appétit et perturbe le système digestif lorsqu'il est absorbé en grandes quantités. Certains s'inquiètent, par ailleurs, des effets à long terme du produit (62). L'injection peut être également réalisée même si celle-ci reste faible par rapport à la voie orale (63). Le sevrage est également difficile, si l'on en croit l'expérience de ceux qui ont longtemps été dépendants de produits codéinés et en ont été privés brutalement.

Pour pallier au détournement du Néo-Codion®, les autorités sanitaires ont réduit le nombre de comprimés de 24 à 20 par boîte et limité la délivrance sans ordonnance à une boîte par personne.

Le 25 mai 1994 a eu lieu l'enquête « Codéine un jour » mise en place par l'association nationale « Généralistes et toxicomanes ». Cette enquête a été réalisée sur un échantillon de pharmacies réparties sur 18 sites différents sur tout le territoire français, le but étant d'estimer la prévalence de la délivrance de médicaments codéinés en vente libre en un jour donné et d'évaluer les usages détournés de ces médicaments suite à cette délivrance (64).

Plusieurs informations importantes concernant le Néo-Codion® découlèrent de cette étude :

- Sur les 2657 boîtes de produits codéinés vendues ce jour-là, la spécialité prédominante était le Néo-Codion® qui représentait près de 64% des ventes soit 1687 boîtes. Ce dernier chiffre semblait représentatif du comportement global de vente en France en mai 1994. Venait ensuite le Netux® comprimé (retiré du marché en 2005), la codéthyline comprimé (retirée en 1998, la forme sirop est toujours commercialisée en France) et enfin le Niver® comprimé et sirop (retiré du marché en 1997) (*Graphique 1*).



Graphique 1: Spécialités codéinées vendues le 25 mai 1994 dans l'échantillon de pharmacies (64)

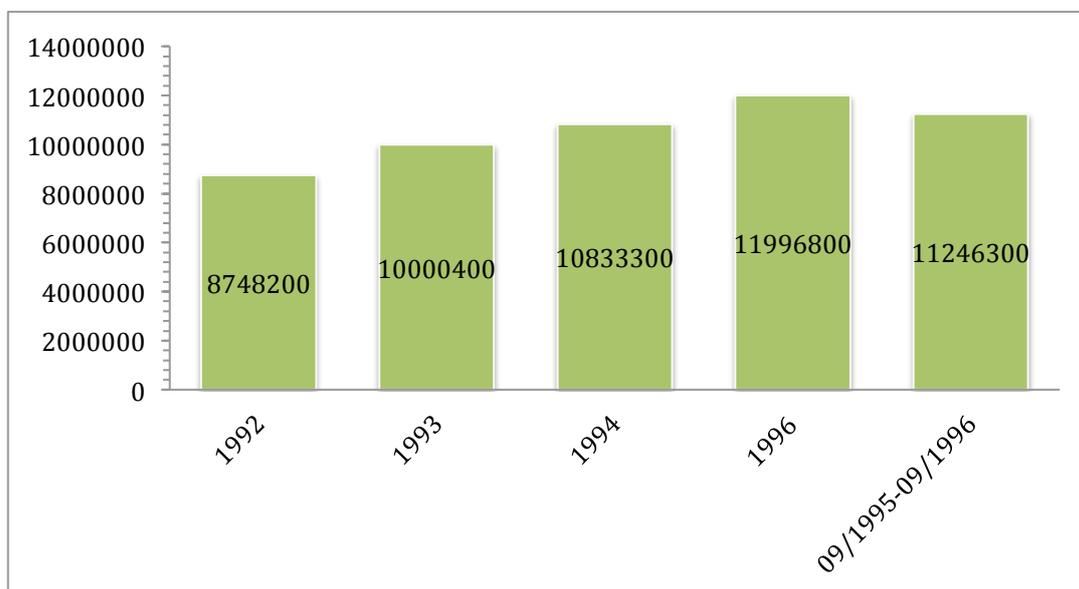
- 1532 boîtes, soit 94% de la vente de Néo-Codion® comprimé, ont été détournées pour un usage toxicomane. Néanmoins, l'enquête ne nous indique pas comment les pharmaciens en sont arrivés à cette conclusion.
- Le Néo-Codion® arrive en tête des produits consommés dans les deux sexes

avec tout de même une prédominance masculine. En effet, 73,3% des personnes ayant acheté du Néo-Codion® en comprimé sont des hommes. Mais on peut être amené à se demander si les « acheteurs » de cette spécialité sont aussi les « consommateurs ».

- Le Néo-Codion® a été délivré suite à une prescription médicale dans 4,5% des achats du jour, ce qui représente une minorité des achats globaux.

D'une manière générale, avant l'apparition des TSO en France, en 1995 avec la mise sur le marché de méthadone sirop puis en 1996 avec la mise sur le marché du Subutex®, on constate une hausse des ventes de Néo-Codion® d'années en années puis une stagnation des ventes en 1996 (*Graphique 2*). Les ventes de cette spécialité ont avoisiné les 10 à 11 millions de boîtes chaque année en France (61).

En résumé, le Néo-Codion® a fait parti des médicaments codéinés les plus détournés de leur usage, durant les années 90, par les sujets pharmacodépendants aux opiacés.



Graphique 2: Nombre de boîtes de Néo-Codion® vendues en France entre 1992 et 1996 (61)

Nous allons voir à travers plusieurs enquêtes comment les ventes de Néo-Codion®

ont évolué sur le marché durant ces dernières années d'une part pour la forme comprimé puis nous verrons brièvement des données concernant les abus de la forme sirop.

(3) Etat des lieux en France

(a) La forme comprimé : résultats des différentes enquêtes

(i) Enquête officinale de 2008

Afin d'étudier l'évolution de la consommation de Néo-Codion®, notamment depuis l'apparition sur le marché des TSO, le réseau des CEIP a mis en place différentes enquêtes depuis 1992. Ces enquêtes permettent de suivre l'usage et le détournement de cette spécialité. La dernière en date a été réalisée en 2008, c'est donc l'enquête la plus récente. Le CEIP responsable de ce suivi est celui de Nancy. Nous verrons donc les différents éléments qui ressortent de l'enquête officinale de 2008 et ferons une comparaison avec l'ensemble des enquêtes menées depuis 1992 (60).

(a) Mise en place de l'enquête

L'enquête a été établie par le biais d'un réseau sentinelle de pharmacies d'officine. Elle a été programmée sur une semaine, du 23 au 28 juin 2008, durant laquelle les participants volontaires ont rempli des questionnaires pré-établis et validés. Les pharmaciens d'officines ont ainsi recueilli différentes données :

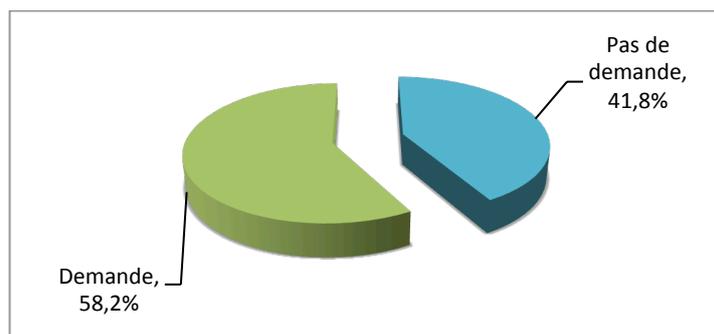
- Le nombre de demandes de Néo-Codion®.
- Le profil du demandeur: âge, sexe, client habituel ou non, demande personnelle ou non...
- Le type de délivrance: forme comprimé, forme sirop, présentation ou non d'une ordonnance...
- L'usage du Néo-Codion®: détourné ou non, non déterminé.

Pour le cas du Néo-Codion®, d'autres enquêtes, antérieures à celle de 2008, ont été conduites : 1992, 1997, 2001 et 2002.

(b) Résultat de l'enquête

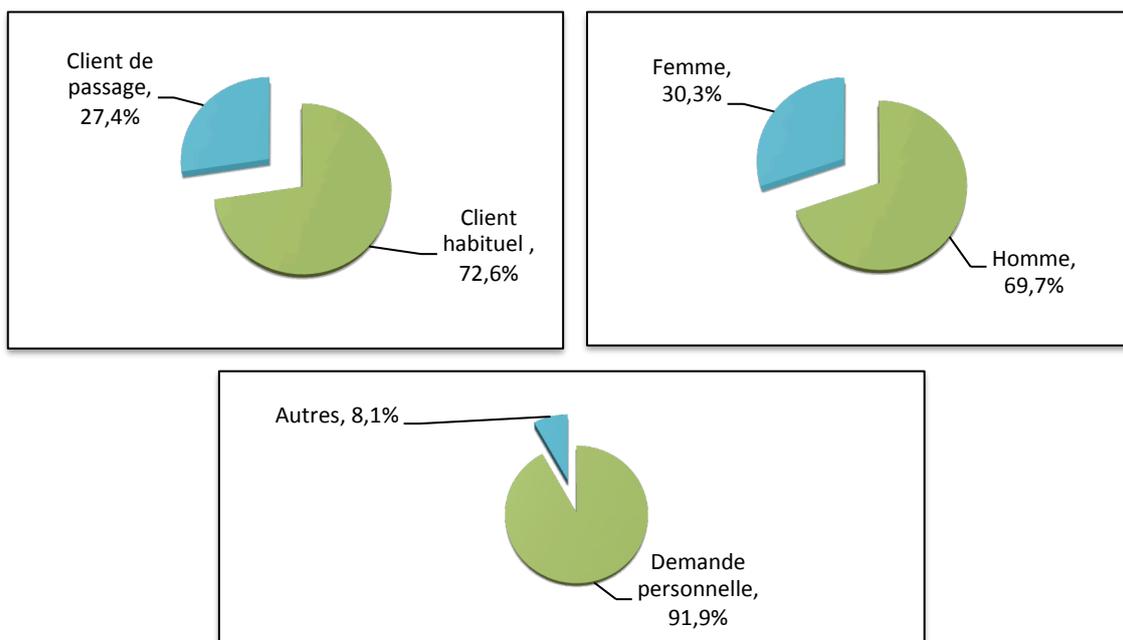
Dans cette enquête, 1907 pharmacies ont été sollicitées. 862 ont répondu soit un

taux de participation de 45,2%. Parmi elles, 502 ont été sollicitées pour des demandes de Néo-Codion® soit 58,2% des pharmacies participantes (*Graphique 3*). 1428 boîtes ont été vendues durant cette semaine d'enquête.



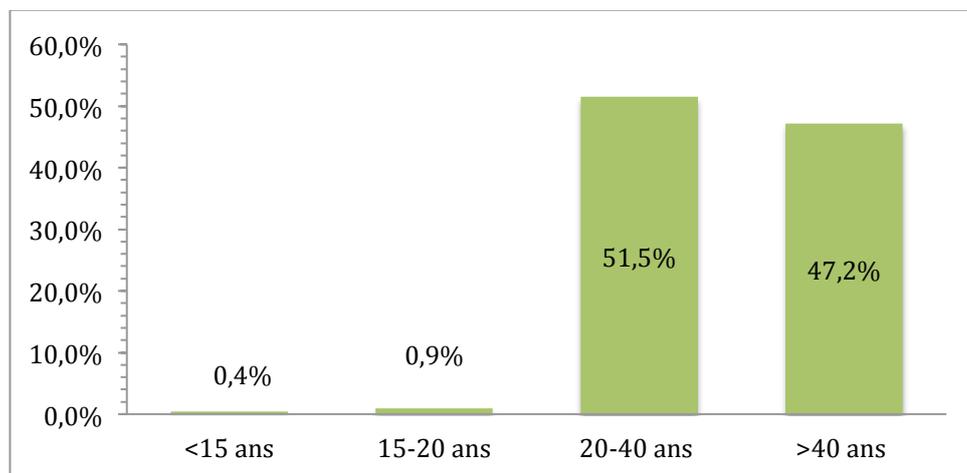
Graphique 3: Sollicitation des pharmacies pour une demande de Néo-Codion® (60)

Dans la plupart des cas, il s'agit d'un client habituel de pharmacie (72,6%) et la demande concerne ses propres besoins (91,9%). Le demandeur est plus souvent un homme qu'une femme. Les hommes représentent 69,7% des demandes contre 30,3% pour les femmes (*Graphique 4*).



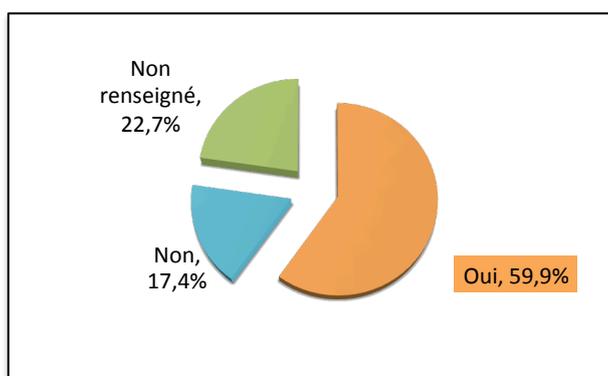
Graphique 4: Profil du demandeur de Néo-Codion® (60)

La tranche d'âge la plus largement représentée est celle des 20-40 ans puisqu'elle s'élève à 51,5%. Celle des plus de 40 ans est également fortement représentée (47,2%). Les tranches d'âges inférieures représentent une proportion négligeable : 0,9% pour les 15-20 ans et 0,4% pour les moins de 15 ans (*Graphique 5*).



Graphique 5: Demande de Néo-Codion® selon l'âge du consommateur (60)

Les pharmaciens ont estimé que la demande de Néo-Codion® avait pour but un détournement d'usage dans 59,6% des cas. Ils n'ont pas pu se prononcer dans 22,7 % des cas (*Graphique 6*). Cependant, l'enquête ne nous indique pas sur quels critères se sont basés les pharmaciens afin d'arriver à cette conclusion : cette dernière a-t-elle été faite selon la fréquence de passage du client à l'officine ? Selon le nombre de boîtes demandées au comptoir ?



Graphique 6: Usage détourné du Néo-Codion® (60)

Les comprimés représentent la forme pharmaceutique la plus vendue (81,7%), le plus souvent sans ordonnance (93,8%) et la plus concernée par le détournement

d'usage (91,2%).

Parmi les usagers détournant ce médicament, 82,6% sont des clients habituels qui demandent majoritairement une seule boîte (79,4%). 17,2% en demandent 2 et 1,8% en demandent 4.

Enfin, parmi les usagers utilisant le Néo-Codion® conforme à l'AMM, un peu moins de la moitié d'entre eux présente une ordonnance.

Le *Tableau 4* résume l'enquête officinale menée ainsi que celles des années antérieures.

Années	1992	1997	2001	2002	2008
<i>Nombre de pharmacies participantes</i>	96	525	731	648	862
Sexe					
<i>Hommes (%)</i>	77	73,8	66,2	67,2	69,7
<i>Femmes (%)</i>	23	26,2	33,8	32,8	30,3
<i>Sex ratio</i>	3,3	2,8	2	2	2,3
Client habituel					
<i>Oui (%)</i>	62,1	64	75,6	76,3	72,1
<i>Non (%)</i>	37,1	36	22,8	23,3	27,2
<i>Non renseigné</i>			1,6	0,4	0,7
<i>Nombre de demandes de Néo-Codion</i>	958	1837	2539	1365	1428
<i>Nombre moyen de demandes par pharmacie par semaine</i>	9,9	3,5	3,5	2,1	1,7
<i>Nombre de boîtes demandées par client</i>	1,3	1,1	1,4	1,3	1,3
Usage détourné					
<i>Oui (%)</i>	62,9	64	55,1	71,4	59,9
<i>Non (%)</i>	37,1	36	30,5	13,5	17,4
<i>Non renseigné</i>			14,4	15,1	22,7

Tableau 4: Données des 5 enquêtes sur la délivrance de Néo-Codion® depuis 1992 (60)

Le premier point à noter dans cette étude comparative est l'augmentation nette des pharmacies participant à l'enquête. On passe de 96 pharmacies en 1992 à 862 pharmacies en 2008.

On remarque que le nombre de demandes par pharmacie a très fortement diminué

au fil des années probablement à l'arrivée sur le marché des TSO en 1995 et 1996 et continue de diminuer mais de façon beaucoup moins importante pour les enquêtes de 2002 et 2008. Le nombre de boîtes demandées par client est relativement stable au fil des enquêtes. Les consommateurs sont majoritairement des hommes, quelle que soit l'année de l'enquête.

Depuis plusieurs années, il s'agit de clients habituels de la pharmacie qui viennent acheter du Néo-Codion® dans près des trois quarts des cas. Pour finir, en 2008, l'usage détourné semble moins important qu'un 2002.

(ii) Enquête OPPIDUM

Dans un premier temps, nous allons présenter l'enquête du 20 octobre 2008.

11027 fiches produits ont été recueillies avec 16 fiches qui concernaient le Néo-Codion® soit 0,1% des produits consommés.

Selon les données relevées dans ces fiches :

- La consommation de Néo-Codion® concerne en majorité les hommes (88%).
- On note un âge moyen de 38,9 ans sachant que 50% des ventes concernent la classe d'âge des 35-45 ans.
- La consommation est quotidienne dans près de la moitié des cas (44%).
- Dans tous les cas, la dose administrée de Néo-Codion® est toujours supérieure à celle recommandée dans l'AMM et la voie orale est exclusive.
- Le mode d'obtention majoritaire est la vente libre (81%).
- La prise concomitante de Néo-Codion® et d'un TSO est importante puisqu'elle représente 56% des cas.

D'autre part, des résultats comparatifs avec les autres enquêtes OPPIDUM, s'étalant de 1990 à 2008, ont été révélés dans cette même enquête.

Entre 1990 et 2008, on note une baisse importante de la proportion du nombre de consommateurs de Néo-Codion® et ce particulièrement depuis l'arrivée des TSO en 1996. Ceci est concordant avec les résultats de l'enquête officinale de 2008. On comptait 14,8% de consommateurs en 1990 contre 0,3% en 2008.

On constate également que la population consommant du Néo-Codion® est de plus en plus âgée au cours du temps.

Les caractéristiques des consommations de Néo-Codion® ont aussi évolué sur cette

période : l'usage quotidien baisse ainsi que la recherche d'un effet correcteur ou substitutif. Les consommations de Néo-Codion® sont très largement supérieures aux doses recommandées selon l'AMM, des doses pouvant être 19 fois supérieures aux doses maximales.

La consommation de Néo-Codion® associée à celle d'héroïne est en baisse. En parallèle, la part des sujets consommateurs de Néo-Codion® bénéficiant d'un TSO est en augmentation représentant un cas sur 2 en 2008.

Pour finir, il existe deux profils de consommateurs de Néo-Codion®: ceux qui en consomment sous TSO et ceux qui en consomment sans TSO. L'usage quotidien du Néo-Codion® est plus important dans la sous population sans TSO. L'abus est plus fréquent dans la sous population avec TSO alors que les cas de dépendance sont plus importants dans la sous population sans TSO (60).

(iii) Autres données

(a) Signalements auprès des CEIP

Entre 2003 et août 2009, 219 notifications ont été rapportées concernant le Néo-Codion®.

Les informations répertoriées sont les suivantes :

- La tranche d'âge la plus représentée est celle des 30-45 ans.
- La forme comprimé est majoritairement concernée avec des doses supérieures aux doses maximales recommandées : les consommations varient de 10 comprimés à 10 boîtes par jour ou jusqu'à 8 flacons pour la forme sirop.
- La prise d'alcool en association est fréquemment rapportée.

On constate donc des ressemblances au niveau des données avec les enquêtes précédentes (60).

(b) Déclarations auprès du réseau des CRPV et de la pharmacovigilance des laboratoires Bouchara-Recordati

13 dossiers de pharmacovigilance concernent une problématique d'abus ou de dépendance avec le Néo-Codion® entre 1998 et 2008 donc sur une période de 10

ans.

Ces dossiers touchent 6 hommes d'âge moyen de 33,4 ans (28-36 ans) et 7 femmes d'âge moyen de 39,3 ans (30-49 ans).

Un cas de décès a été signalé : Il s'agit d'un homme, dont l'âge est inconnu, ayant consommé 10 boîtes de Néo-Codion®.

3 cas ont été répertoriés avec échec lors des tentatives de sevrage et la mise en place d'un protocole de substitution pour 3 autres cas. Une polyconsommation importante de psychotropes a été précisée pour 2 cas (60).

(c) Avis de l'Académie Nationale de Pharmacie

Le « bilan des politiques publiques en matière de substitution aux opiacés », réalisé et publié en 2009 par l'Académie Nationale de Pharmacie, pose la question de l'utilisation d'autres médicaments que les traitements substitutifs reconnus, particulièrement celle de la codéine.

Il en ressorti que la codéine est « passée de mode », excepté pour les malades marginaux. En revanche, pour des spécialités renfermant l'association paracétamol-codéine, il est primordial mais à la fois difficile de gérer la toxicité du paracétamol et de la codéine dans le cadre d'un usage chez le toxicomane. Chez ce dernier, la codéine reste considérée comme une substitution de très bas seuil (60).

(d) Chiffres de prescription et de vente du Néo-Codion

Les données de la base de l'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) indiquent un très faible taux de prescription de comprimés de Néo-Codion®. Ces prescriptions sont établies la plupart du temps par des médecins généralistes. Les bénéficiaires de ces prescriptions sont majoritairement des adultes entre 20 et 55 ans.

Par ailleurs, les ventes de Néo-Codion® ont chuté au fil des années. On estimait, en 1995, à 50000 le nombre d'utilisateurs de Néo-Codion® contre 10000 à 15000 en 2008, estimation donnée avec beaucoup de réserves à titre indicatif (60).

(iv) Conclusion des différentes enquêtes

Selon les différentes enquêtes, la diminution du nombre de demandes ainsi que la

diminution du nombre de consommateurs de Néo-Codion® est significative au fil des années depuis 1992. Ceci est, sans doute, dû à la mise sur le marché des TSO en 1996 avec la buprénorphine haut dosage (BHD). On constate également une diminution de l'usage quotidien de cette spécialité : environ 10000 personnes auraient eu une consommation journalière d'une boîte de Néo-Codion®. En outre, le détournement de Néo-Codion® reste toujours d'actualité. L'enquête officinale de 2008 a révélé qu'environ 60% des demandes de Néo-Codion® sont pour un usage détourné.

Pour les consommateurs de Néo-Codion®, la quantité consommée est toujours supérieure à la posologie de l'AMM.

D'autre part, le Néo-Codion® n'est pas un médicament à prendre en compte dans l'initiation de la toxicomanie chez les jeunes. D'ailleurs, on note une diminution de la demande au comptoir dans la tranche d'âge des 20-40 ans. A contrario, l'utilisation du Néo-Codion® est plus forte chez les plus de 40 ans.

Le nombre de boîtes par client reste stable selon les différentes enquêtes.

Enfin, les différentes données permettent de définir plusieurs profils d'utilisateurs du Néo-Codion® :

- Ceux qui l'utilisent par défaut à des fins de dépannage en l'absence d'autres substances opiacées, incluant les traitements substitutifs obtenus dans ce cas au marché noir. Les sujets sont, en général, consommateurs d'héroïne ou de produits de substitution hors protocole.
- Ceux qui veulent rester en dehors de tout cadre thérapeutique dans un cadre auto substitutif mais sans faire appel au marché noir des traitements substitutifs ou encore dans la gestion du manque.

La question de l'exonération de la codéine fut remise en cause : faut-il la maintenir ou au contraire la supprimer ? Ce qui, dans ce dernier cas, obligerait les usagers à avoir une prescription médicale pour la délivrance du Néo-Codion®.

A ce jour, le Néo-Codion® est toujours disponible sans prescription médicale, en vente libre, à raison d'une boîte par vente (60).

(b) Données sur l'usage détourné du Néo-Codion sous forme sirop

Dans sa présentation adulte, le Néo-Codion® se trouve également sous une forme sirop.

Il s'agit d'un conditionnement de 180 mL où l'on retrouve 0,1722 g de codéine sous forme de camphosulfonate pour 100 mL de solution.

La dose usuelle est de 15 mL par prise (qui contient 15 mg de codéine base) à renouveler si besoin toutes les 6 heures sans dépasser 4 prises par jour.

La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) a demandé qu'un point sur les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné des antitussifs opiacés soit accompli. Ceci a été réalisé le 21 juin 2012.

Différentes enquêtes, comme les notifications spontanées, OPPIDUM, OPEMA, OSIAP, DRAMES, font référence au Néo-Codion®. La forme sirop et la forme comprimé ont été prises en compte dans ces études, ce qui en constitue la limite si l'on veut uniquement s'intéresser à la forme sirop.

En revanche, on peut noter quelques informations utiles :

- Depuis 2008, 114 cas de d'abus, de dépendance ou d'usage détourné concernant le Néo-Codion® ont été rapportés.
- Selon l'enquête OPEMA, la consommation de Néo-Codion® est rapportée par 0,1% des sujets.
- Entre 2008 et 2010, la codéine a été impliquée dans 15 cas de décès chez des toxicomanes donc 3 cas impliquant le Néo-Codion® d'après le dispositif DRAMES (65).

b) La désomorphine ou drogue du crocodile

La désomorphine (*Figure 18*) est un dérivé synthétique de la morphine. Il s'agit d'une poudre cristalline de couleur blanc cassé à brun qui a pour formule chimique $C_{17}H_{21}NO_2$. Elle est plus familièrement connue sous le nom de « Krokodil », « Crocodile », « Krok » ou encore « Russian Magic » (66,67).

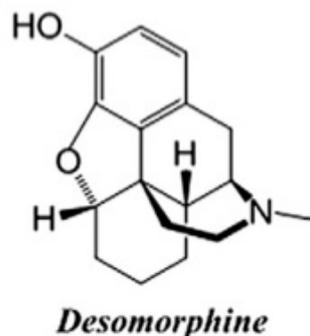


Figure 18: Structure de la désomorphine (66)

(1) Historique

Au début du XX^{ème} siècle, des scientifiques américains tentent de découvrir un nouveau dérivé morphinique ayant un puissant effet analgésique mais qui ne causerait pas de dépendance. Ils ont synthétisé plusieurs molécules dont la méthadone et la désomorphine qui furent les plus prometteuses. Des essais cliniques sur des animaux ont eu lieu : les résultats de ces essais ont permis de conclure que la désomorphine avait un effet analgésique plus puissant et plus rapide que la morphine mais engendrait une dépendance. De plus, les nausées et vomissements ainsi que l'effet sédatif était moindre avec la désomorphine mais la dépression respiratoire pouvait être plus marquée avec cette dernière. Cette molécule a été très peu utilisée sous le nom commercial de Permonid® commercialisée par le laboratoire Roche dans le cadre de chirurgie post-opératoire. De nos jours, elle n'est pas utilisée en thérapeutique.

Cependant, ces dernières années, la désomorphine est utilisée comme narcotique. La fabrication artisanale de désomorphine se fait depuis 2002-2003 en Sibérie, dans la région où est implanté le principal fabricant de codéine. C'est à partir de 2007 que la pratique gagne la Russie et se propage massivement. En 2013, on comptait 100000 consommateurs de désomorphine en Russie et 20000 en Ukraine (66,67).

(2) Caractéristiques de la désomorphine

La préparation « maison » de la désomorphine se fait facilement avec un mélange de médicaments à base de codéine et de produits ménagers d'où la présence de solvants alcalins et de métaux lourds (*Figure 19*). En effet, des substances comme les diluants à peinture, le plomb, le zinc, l'acide chlorhydrique, l'iode ou encore le

phosphore rouge rentre dans la préparation de la désomorphine. Les produits codéinés sont accessibles sans ordonnance en pharmacie. La préparation de la désomorphine prend de 30 à 60 minutes. Le mélange n'est pas filtré et peut se présenter sous forme de pâte légèrement rougeâtre. La forme de poudre n'est pas à exclure. La fabrication se fait dans des conditions clandestines qui sont similaires à celles utilisées pour la production d'éphédrine et de méthamphétamine. La désomorphine peut s'administrer par voie orale mais dans la plupart des cas, les consommateurs se l'injectent en intraveineuse, en sous-cutanée ou dans l'artère fémorale.

Étant donné que ce cocktail maison est injecté avec peu ou pas de purification, il peut causer une irritation immédiate de la peau pouvant aller jusqu'à sa destruction, un aspect décoloré verdâtre de la peau similaire à celui d'un crocodile, des ulcères, des abcès et des lésions musculaires et cartilagineuses sévères. La présence d'essence et d'acide chlorhydrique dans la solution liquide injectée est considérée comme responsable de ces dommages. Une fois que la peau autour du site d'injection est endommagée, la zone devient une cible de gangrène et prend l'apparence de « brûlures ». Avec le temps, la peau se détache à cause de la rupture des vaisseaux sanguins, exposant souvent l'os en dessous. Les mêmes effets sont également causés par la présence de phosphore qui est habituellement gratté des boîtes d'allumettes. L'utilisation de l'iode pour cette préparation entraîne notamment des troubles musculaires et thyroïdiens. La forme de l'iode utilisée pour la préparation de désomorphine n'est pas mentionnée. Le foie se dégrade, des phlébites peuvent également apparaître, le système immunitaire est affaibli : des vidéos impressionnantes montrant de tels effets circulent sur Internet.

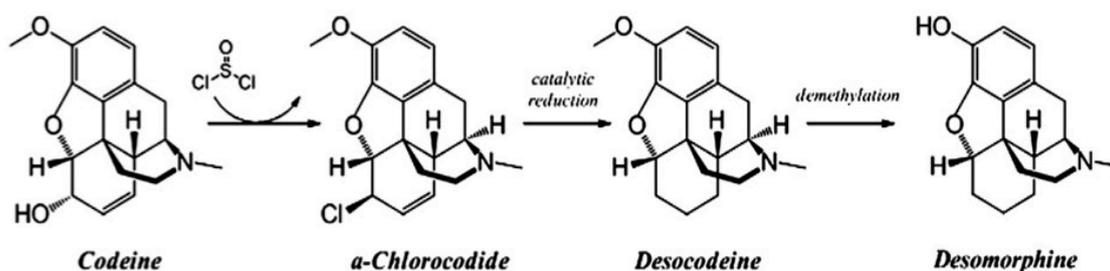


Figure 19: Synthèse de la désomorphine à partir de la codéine (66)

La désomorphine possède un effet similaire à l'héroïne. Les deux substances provoquent la même forte dépendance et mènent à une destruction irréversible de l'organisme. La dépendance et les effets iatrogènes apparaissent dès les premières consommations de désomorphine. Les effets euphorisants qu'engendre la désomorphine sur l'organisme durent environ 2 heures tandis que ceux observés avec l'héroïne durent entre 4 à 8 heures. La consommation de désomorphine exige donc des prises fréquentes. L'espérance de vie d'un consommateur de désomorphine est d'un 1 à 2 ans à partir de la première injection. En revanche, celle d'un consommateur d'héroïne peut aller jusqu'à 20 ans.

Les utilisateurs de désomorphine sont majoritairement des jeunes âgés de 18 à 25 ans, consommateurs d'héroïne initialement. Mais à cause du prix élevé de cette drogue, ils se rabattent sur la désomorphine compte tenu de sa facilité et de son faible coût de préparation.

La particularité de la désomorphine est l'odeur très différente de l'héroïne qu'elle dégage lorsqu'elle est fumée.

La détection de désomorphine dans le sang se fait au bout quelques heures. Néanmoins, il faudra attendre entre 2 à 3 jours pour la dépister dans les urines (66,67).

(3) Une affaire hautement médiatique

Mi octobre 2011, des journaux allemands publient qu'une substance appelée « Krokodil » avait été identifiée dans certaines parties de l'Allemagne (68). Pourtant, cette information n'a pas été corroborée par le point focal allemand, responsable de l'observation des drogues et toxicomanies. S'ensuit une panique dans toute l'Europe.

Dans le quotidien belge « Le Soir », on pouvait lire sur la couverture du 18 octobre 2011 : « Krokodil, la drogue qui tue (...) serait aux portes de la Belgique après avoir été signalée en Allemagne » (69).

Le quotidien français « Le Figaro » annonçait le 19 octobre 2011 qu'« une nouvelle drogue mortelle arrive en Europe ». En effet, « la drogue serait arrivée en Allemagne cet automne, d'abord dans les milieux proches de la frontière Est, où se trouvent de grandes communautés russes. Mais elle a aussi atteint l'Ouest du pays. Quatre

personnes se sont présentées aux urgences de la ville de Bochum, dans la Ruhr, avec des marques sur la peau identiques à celle provoquées par la Crocodile (...) les premières analyses effectuées sur des échantillons de drogue retrouvés à la gare de Bochum n'ont pas pu prouver la présence de la Crocodile » (70).

D'autres journaux français et européens n'ont pas hésité à mettre à la une ce « nouveau phénomène ».

(4) Etat des lieux en France et en Europe

Afin de clôturer les débats médiatiques, l'OFDT a publié une note d'information datant du 28 octobre 2011 grâce au dispositif SINTES (71).

Cette information a mis fin aux rumeurs de circulation de désomorphine sur le territoire européen. En effet, lors de tous les « buzz » médiatiques qui sont parvenus dans plusieurs pays européens depuis 2011, il n'y a eu aucune preuve, collecte, prise en charge médicale qui ait pu démontrer l'utilisation de désomorphine et ce sur toute l'Union Européenne. A ce jour, la présence de cette substance n'a été confirmée qu'en Russie. La consommation de ce produit, sorte « d'héroïne du pauvre », a entraîné des conséquences sanitaires importantes dans ce pays alors que la toxicité de cette substance apparaît comme étant spectaculaire. D'autre part, les conséquences désastreuses que l'on a pu visionner semblent pharmacologiquement être liées aux sous-produits utilisés pour l'extraction mais pas à la désomorphine elle-même. Hormis cette présence en Russie, les dispositifs d'observation des drogues en Europe, notamment en Allemagne et en France, n'ont pas confirmé l'apparition de cette substance. L'emballement des pays européens a fait écho à une situation qui semble bien réelle et dramatique en Russie.

En conclusion, aucun signalement concret de circulation de la désomorphine n'a été recensé dans l'Union Européenne.

Plusieurs cas ont été notifiés aux Etats-Unis. Récemment, le cas d'une jeune américaine de 23 ans, présentant les effets dermatologiques de cette substance, a été officiellement rapporté dans la littérature scientifique en mars 2016 (72).

c) Le « purple drank » : crainte autour d'un phénomène émergent chez les jeunes

(1) Historique

Le 12 août 2014, le centre d'addictovigilance d'Ile-de-France publiait un article sur son site Internet concernant un phénomène apparaissant chez les adolescents et les jeunes adultes, le « purple drank » (73). Il est également connu sous le nom de « syrup », « sizzurp », « barre », « lean », « purple stuff ». Il s'agit d'une boisson qui peut être retrouvée dans les soirées entre jeunes. La plupart du temps, il s'agit d'un mélange de plusieurs produits à savoir :

- Un sirop à base de codéine ou de dextrométhorphan, tous deux agonistes opioïdes.
- Un sirop à base de prométhazine, un antihistaminique ayant des effets sédatifs.
- Un sirop de fruit, un jus de fruits, pour rendre le tout « appétissant ».

On retrouve des recettes sur les sites de cocktails ainsi que des conseils de consommation sur certains forums en ligne sur Internet.

En consommant cette mixture, s'ensuit un état de « défonce », lié aux propriétés sédatives des médicaments utilisés ; l'abus de codéine entraînant une euphorie et une somnolence. La prométhazine renforce les effets sédatifs de la codéine. Le « purple drank » peut être associé par certains consommateurs à des boissons alcoolisées, du cannabis ou à d'autres drogues, ce qui au final va potentialiser les effets psychotropes mais aussi les risques d'intoxication liées à cette consommation pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire et au coma. Il est difficile de prévoir la dose ingérée de codéine ou de prométhazine par ceux qui prennent cette mixture afin qu'ils obtiennent les effets recherchés.

L'utilisation initiale du « purple drank » remonte dans les années 1990 par le producteur de rap américain, DJ Scev. Ce dernier est mort d'une overdose de codéine en novembre 2000. Malgré les effets apparents de ce mélange, de nombreux rappers la mettent sur un piédestal dans leurs chansons. D'ailleurs, plusieurs stars (Lil Wayne, Jamarcus Russell...) ont eu à faire à la justice ou se sont retrouvés en centre de soins après abus de codéine ou consommation abusive de ce mélange. Et depuis les années 1990, dans plusieurs pays comme l'Inde, le Japon, la

Chine, les USA et, aujourd'hui, la France, plusieurs cas d'abus de « purple drank » ont été listés (74).

(2) Etudes menées aux USA

Dans les années 2000, le peu d'études concernant le « purple drank » ont été limitées à Houston et au Texas. Elles ont révélées que les Américains d'origine africaine sont les plus grand consommateurs de « purple drank » avec, en plus, les critères suivants : une activité sexuelle marquée, la consommation d'autres drogues et l'adhésion à la culture hip-hop. Egalement, une autre étude faite auprès de 61 étudiants du Texas dévoilait que ces derniers pensaient que l'utilisation abusive de sirops antitussifs à base de codéine est « cool ». D'autre part, une récente étude datant de 2010 indiquait une étroite corrélation entre un stress post-traumatique observé à l'issu du passage de l'Ouragan Ike en 2008 à Houston et l'utilisation de sirop contenant de la codéine chez les hommes noirs africains habitant en Amérique (75).

La dernière étude faite sur le « purple drank » a été menée dans des universités du Sud-Ouest des Etats-Unis entre l'automne 2011 et le printemps 2012. Celle-ci s'est conduite de manière anonyme. Au total, 2349 étudiants ont rempli le questionnaire qui se limitait à une seule question : « Avez-vous déjà consommé du « purple drank » ou une mixture de sirop antitussif avec de l'alcool ? ». Le mésusage de sirop codéinés fut estimé avec cette unique question où il fallait répondre par oui ou par non. Les résultats de l'enquête sont présentés ci-après (*Figure 20*).

Characteristics	N (%)	Users % (N)	Non-users % (N)	p-value
Gender				
Male	1136 (48.4%)	9.3% (105)	90.7% (1028)	p < .001
Female	1210 (51.6%)	3.9% (47)	96.1% (1162)	
Race				
White	1574 (68.9%)	6.1% (96)	93.9% (1478)	p = .001
African-American	557 (24.4%)	5.4% (30)	94.6% (526)	
Hispanic	64 (2.8%)	15.6% (10)	84.4% (54)	
Asian	20 (0.9%)	5.1% (1)	94.7% (18)	
Native American	70 (3.1%)	14.7% (10)	85.3% (58)	
Age				
17–19	1214 (51.9%)	6.2% (75)	93.8% (1138)	p = .913
20–22	951 (40.7%)	7.0% (66)	93.0% (883)	
23–25	95 (4.1%)	6.3% (6)	93.7% (89)	
26 or older	77 (3.3%)	6.6% (5)	93.4% (71)	
Class year				
Freshman/sophomore	1619 (70.0%)	6.5% (105)	93.5% (1511)	p = .907
Junior/senior	695 (30.0%)	6.6% (46)	93.4% (648)	
GPA				
3.01–4.0	1025 (43.6%)	5.1% (52)	94.9% (972)	p < .001
2.01–3.0	828 (35.2%)	8.4% (69)	91.6% (757)	
1.01–2.0	143 (6.1%)	9.9% (14)	90.1% (128)	
0.0–1.0	14 (0.6%)	28.6% (4)	71.4% (10)	
No GPA	339 (14.4%)	3.8% (13)	96.2% (326)	
Student athlete				
No	2222 (94.6%)	6.5% (145)	93.5% (2073)	p = .679
Yes	125 (5.3%)	5.6% (7)	94.4% (118)	
Fraternity/sorority				
No	1978 (84.3%)	6.4% (127)	93.6% (1847)	p = .807
Yes	369 (15.7%)	6.8% (25)	93.2% (344)	
Employed				
No	1646 (70.1%)	6.6% (109)	93.4% (1535)	p = .909
Part-time	622 (26.5%)	6.1% (38)	93.9% (582)	
Full-time	79 (3.4%)	6.3% (5)	93.7% (74)	
Home location				
Rural	949 (41.2%)	4.0% (38)	96.0% (911)	p < .001
Suburban	1078 (46.7%)	7.3% (79)	92.7% (999)	
Urban	279 (12.1%)	12.2% (34)	87.8% (245)	
Family income				
Under \$24,999	200 (8.9%)	6.6% (13)	93.4% (185)	p = .408
\$25,000–\$49,999	317 (14.1%)	4.1% (13)	95.9% (304)	
\$50,000–\$74,999	442 (19.6%)	6.6% (29)	93.4% (412)	
\$75,000–\$99,999	374 (16.6%)	7.0% (26)	93.0% (347)	
Over \$100,000	921 (40.9%)	7.3% (67)	92.7% (854)	
Sexual orientation				
Heterosexual	2254 (97.2%)	6.3% (141)	93.7% (2110)	p = .012
LGBT	64 (2.8%)	14.1% (9)	85.9% (55)	
Alcohol use				
No	287 (12.2%)	0% (0)	100% (286)	p < .001
Yes	2058 (87.8%)	7.4% (152)	92.6% (1904)	
Marijuana use				
No	980 (41.9%)	0.7% (7)	99.3% (971)	p < .001
Yes	1361 (58.1%)	10.7% (145)	89.3% (1215)	

Figure 20: Résultat de l'enquête sur le "purple drank" menée aux USA en 2011-2012 (75)

Différents points ressortent de cette étude :

- Le « purple drank » est davantage consommé par les hommes que par les femmes puisque 9,3% des hommes interrogés en consomment contre 3,9% des femmes. D'ailleurs, il n'est pas surprenant que cette mixture soit plus consommée dans la population masculine car les « nouvelles drogues » sont plus retrouvées chez cette dernière.
- Le sondage est cosmopolite puisque l'on retrouve différentes origines ethniques interrogées avec une population blanche majoritaire. Cependant, on constate que la consommation de « purple drank » est plus élevée dans la communauté hispanique et chez les natifs américains.
- On constate que l'âge n'a pas trop d'influence sur la consommation de ce mélange. En effet, 6,2% des 17-19 ans, 7% des 20-22 ans, 6,3% des 23-25 ans et 6,6 % des 26 ans et plus, la consomment.
- Le « purple drank » est consommé de manière plus importante par les étudiants vivant dans un milieu urbain, ce que l'on peut mettre en relation avec la culture hip-hop retrouvée plus en ville.
- Les jeunes consommateurs de « purple drank » sont aussi dans la majorité des cas, des consommateurs d'alcool et de marijuana.
- Pour finir, dans la communauté homo et bisexuelle interrogée, 14,1% ont déclaré consommer du « purple drank » ce qui est assez contradictoire quand on sait que ce mélange est associé à une musique de type hip-hop, à des sports masculins violents tel que le football américain ou encore le basketball.

Cependant, ce sondage ne fait pas la différence entre les différents types de purple drank que l'on peut retrouver: ceux avec des boissons soft de type Sprite et ceux produits avec des boissons alcoolisés (75).

Pour conclure, même si les études restent encore très limitées sur le territoire américain, on peut quand même constater que la consommation de sirop codéinés associés ou non à de l'alcool est un phénomène bien présent. D'autres études permettront à l'avenir d'apprécier ces consommations de « purple drank » dans d'autres régions géographiques moins limitées.

(3) Etat des lieux en France

Le centre d'Addictovigilance de Paris a publié sur son site internet (site consulté le 15/01/2017) que depuis le début de l'année 2014, plusieurs cas d'intoxication au « purple drank » ont nécessité une hospitalisation chez les adolescents, sans chiffre exact de leur part à cette période (73).

En septembre 2014, l'ANSM a publié une mise en garde à l'intention des professionnels de santé. Celle-ci relatait « l'usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes ».

On pouvait lire en gras sur ce communiqué que ces « médicaments peuvent être utilisés par des adolescents, jeunes adultes ou polytoxicomanes à des fins récréatives ou de défonce ». Les professionnels de santé sont donc encouragés à être vigilants devant toute demande suspecte de dextrométhorphan provenant d'une jeune population.

Le « purple drank » a été l'un des sujets dans le cahier de l'Ordre national des pharmaciens, abordant la lutte contre le mésusage du médicament, en mai 2015 (76). Cet article reprend essentiellement des données et témoignages publiés sur internet et incite les pharmaciens d'officine à être attentifs lors de la délivrance d'antitussifs opiacés.

Les données contenues dans cette brochure ont été reprises dans de nombreux articles dans la presse grand public et sur internet. C'est le cas du journal « Le Parisien » qui a consacré 4 pages dans son édition du 15 mai 2015 à ce phénomène émergent chez les jeunes (77). Le risque est bien entendu que ces informations détaillées, disponibles facilement, soient plus incitatives que protectrices auprès des jeunes.

En France, ce phénomène du « purple drank » fait l'objet d'un suivi national d'Addictovigilance ; c'est le CEIP de Lille qui a été récemment chargé par l'ANSM de réaliser ce suivi.

L'enquête nationale sur le « purple drank » confiée au CEIP de Lille a été publiée par l'ANSM le 17 décembre 2015 suite à la Commission des stupéfiants et des psychotropes. Le résumé est présenté dans l'Annexe 7. On constate une

augmentation du nombre de notifications lié au « purple drank » en 2014 puis une autre progression jusque mi-2015 (date d'arrêt de la période d'enquête). La plupart des cas notifiés au réseau des CEIP concernent la consommation de prométhazine en association avec la codéine, les notifications de prométhazine seule et de dextrométhorphanes étant plus rares :

- De janvier 2009 à décembre 2014, 17 signalements de « purple drank » ont été rapportés parmi lesquels 8 notifications spontanées dont 2 cas de dépendance. 5 « divers autres signaux » ont également été répertoriés.
- De janvier 2015 à décembre 2015, on comptabilisait 18 signalements de « purple drank » dont 7 notifications spontanées. 10 « divers autres signaux » ont été rapportés.

Les notifications et signalements cités concernent des achats suspects de médicaments permettant la production du « purple drank » ainsi que des abus ayant nécessité une hospitalisation.

Aussi, les recherches sur internet concernant le « purple drank » ont augmenté depuis 2014 parallèlement aux notifications rapportées. Ces recherches sont observées de manière significative dans des régions comme l'Île-de-France, la Provence-Alpes-Côte-D'azur et Rhône-Alpes.

De plus, un message a été envoyé aux professionnels en mars 2016 (*Annexe 8*) sur l'abus des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les jeunes. Devant toute demande suspecte de ces derniers produits, il est rappelé, qu'en tant que pharmacien d'officine, d'en informer le CEIP dont on dépend.

C. Mésusage de la codéine : association avec d'autres substances ou molécules et conséquences

1. Les substances psychoactives : polyconsommation

a) Alcool

Le principal mésusage connu à ce jour combinant alcool et codéine est la consommation du « purple drank ». Ce thème a été abordé dans la partie III.B.3.c.

On peut noter que toute consommation d'alcool entraîne une majoration des effets sédatifs de la codéine.

Il faut aussi prendre les effets indésirables de l'alcool sur l'organisme humain.

En cas d'alcoolisation aiguë, comme c'est le cas chez les jeunes consommant le « purple drank », l'attention, le temps de réaction, le jugement, le sens critique, la mémoire, l'adaptation au réel sont altérés. Des troubles neurologiques (vertiges, nausées, vomissements, baisse de l'acuité visuelle...) peuvent être présents et peuvent aller jusqu'au coma. Si l'alcoolisation devient chronique, des complications (stéatose hépatique, pancréatites, cancers, troubles cognitifs, hypertension artérielle, trouble du rythme, dénutrition...) peuvent se révéler (78). On pourrait imaginer aussi le cas d'un patient douloureux chronique prenant ses doses journalières de codéine à de l'alcool durant plusieurs années.

b) Benzodiazépines et autres médicaments dépresseurs du SNC

Les pathologies psychiatriques sont fréquentes en cas de conduites addictives. Les benzodiazépines ainsi que certains médicaments dépresseurs du SNC (anxiolytiques, antidépresseurs...) sont fréquemment consommés en association à la codéine chez les sujets qui y sont dépendants.

Les benzodiazépines sont des molécules ayant des propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Elles peuvent également engendrer des effets indésirables notables tels qu'une amnésie antérograde, une altération des fonctions psychomotrices, des troubles comportementaux. On peut également constater une tolérance ainsi qu'une dépendance. Quand il y a association de la codéine aux benzodiazépines et aux médicaments dépresseurs du SNC, on majore le risque de dépression respiratoire, pouvant être mortelle en cas de surdosage (79).

2. Les analgésiques

a) Le paracétamol

Antalgique et antipyrétique de premier choix, le paracétamol est couramment utilisé voire banalisé dans le cadre d'une prise en charge de la douleur dès lors que ce dernier ne présente pas de contre-indication. Il fait parti des antalgiques de palier I selon la classification de l'OMS. Il peut être associé à d'autres molécules telle que l'aspirine, le tramadol ou encore la codéine. C'est à cette dernière association que nous allons nous intéresser. En effet, le paracétamol, à des doses thérapeutiques,

est très bien toléré. Par contre, en cas de surdosage, des effets indésirables, touchant essentiellement le foie, apparaissent en plus de ceux engendrés par la codéine.

(1) Le retrait du dextropropoxyphène et ses conséquences

En mars 2011, l'Afssaps (actuelle ANSM) annonce le retrait de l'ensemble des spécialités contenant du dextropropoxyphène. Le communiqué distribué aux professionnels de santé se trouve en *Annexe 9*. Les médecins ont donc du trouver d'autres alternatives thérapeutiques afin de prendre en charge la douleur des patients. L'ANSM a donc établi un rapport, en 2013, pour suivre l'évolution des données de vente et de consommation des antalgiques de palier II suite à l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène. D'une manière générale, il en ressort une augmentation significative de la consommation des autres médicaments de palier II durant la période allant de 2007 à 2012. Le point essentiel à retenir est que le nombre d'utilisateurs de l'association paracétamol-codéine a augmenté de 131%, en faisant l'antalgique de palier II le plus utilisé en 2012, devant l'association paracétamol-tramadol (80).

Le retrait du dextropropoxyphène n'a donc pas été sans conséquences sur le recours aux associations d'antalgiques codéinés.

(2) Les spécialités disponibles en France

Il existe, en France, 23 spécialités contenant l'association codéine-paracétamol répertoriées dans l'*Annexe 2*. Prontalgine® et Migralgine® contiennent, en plus de ses deux molécules, de la caféine. Novacétol® renferme, en plus, de l'acide acétylsalicylique (23).

(3) Propriétés et toxicité du paracétamol

Le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles, en première intention (81).

Plus d'un siècle après son introduction en thérapeutique, le mécanisme d'action du paracétamol reste incertain. Cependant, il a été démontré que le paracétamol agit principalement au niveau du SNC (82). Il inhibe les cyclo-oxygénases centrales. On

lui confère également une possible action sur certains récepteurs canaux membranaires médullaires.

Les doses maximales quotidiennes à ne pas dépasser sont :

- Chez l'adulte : 4 grammes par jour en 4 prises espacées de 6 heures.
- Chez l'enfant : 60 mg par kg par jour en 4 prises espacées de 6 heures.

Le paracétamol a l'avantage d'avoir une excellente tolérance en particulier digestive ce qui explique son emploi en première intention chez les enfants, les femmes enceintes ou qui allaitent.

Il possède de très rares effets indésirables quand il est utilisé à doses thérapeutiques, on observe des réactions cutanées allergiques, des érythèmes pigmentés fixes, des thrombopénies allergiques.

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépato-cellulaire et en cas d'hypersensibilité connue à la molécule.

Une fois administré par voie orale, le paracétamol subit une absorption digestive rapide et complète. On observe une action par voie orale au bout de 20 à 60 minutes qui dure entre 4 à 6 heures. Le paracétamol a une demi-vie comprise entre 2 et 3 heures.

Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie en dérivés glucuro ou sulfoconjugués et une petite fraction est transformée en un métabolite très réactif, le N-acétyl-p-benzo-quinoneimine (NAPQI) qui, par la suite, est détoxifié par le glutathion (GSH) en dérivés mercapturiques (*Figure 21*).

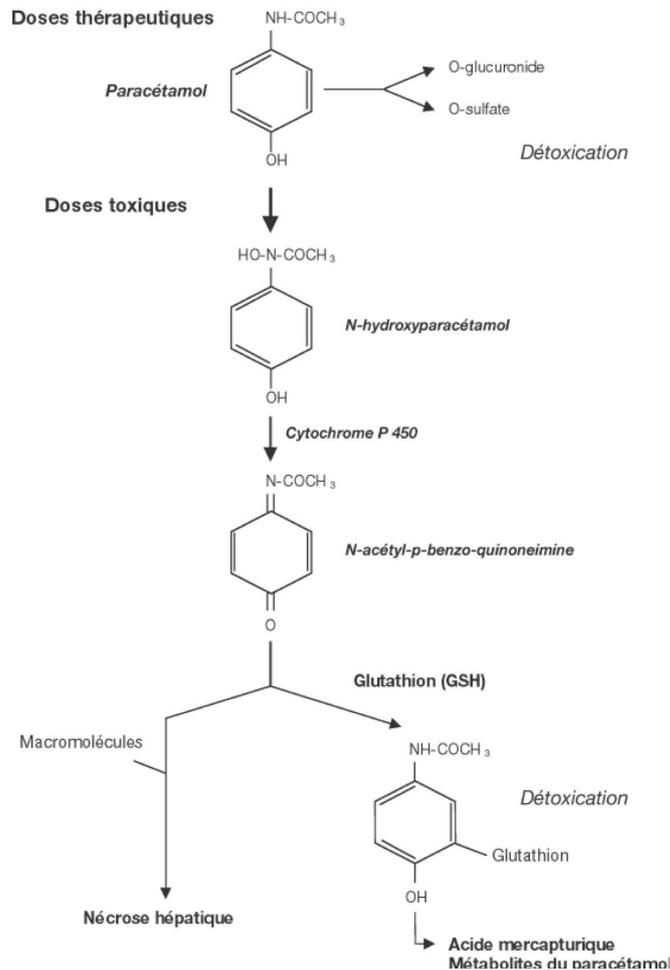


Figure 21: Elimination et toxicité du paracétamol (83)

En cas d'ingestion massive de paracétamol, donc à des doses suprathérapeutiques (supérieur à 4 grammes par jour chez l'adulte), les réserves en GSH sont épuisées et on observe la formation de liaisons covalentes entre le NAPQI et les hépatocytes ce qui conduit à la mort cellulaire et peut entraîner une hépatite cytolytique centrolobulaire.

Grace à la N-acétylcystéine (NAC) par voie orale ou par perfusion intraveineuse lente, cette voie physiologique de détoxification pourra être restaurée par régénération des stocks de GSH.

Il est donc important de ne pas dépasser les doses maximales recommandées du fait de ce risque d'hépatotoxicité notamment chez l'alcoolique, chez les personnes dénutris ou en cas d'atteinte hépatique préalable (83).

Le paracétamol est éliminé par voie urinaire : 95% en 24 heures sous forme de métabolites conjugués inactifs et 5% sous forme inchangée.

(4) Evaluation du mésusage concernant l'association paracétamol-codéine : les différentes enquêtes

Une enquête de pharmacodépendance a été ouverte pour les médicaments contenant l'association paracétamol-codéine en mars 1994 et a permis de conclure que l'usage détourné de ces spécialités était alors encore limité. Depuis, c'est le CEIP de Paris qui est chargé du suivi de cette association. Nous allons présenter la dernière enquête en date, menée de janvier 2000 à juin 2009, ainsi que d'autres enquêtes faites afin d'estimer le mésusage se rapportant à l'association paracétamol-codéine (60).

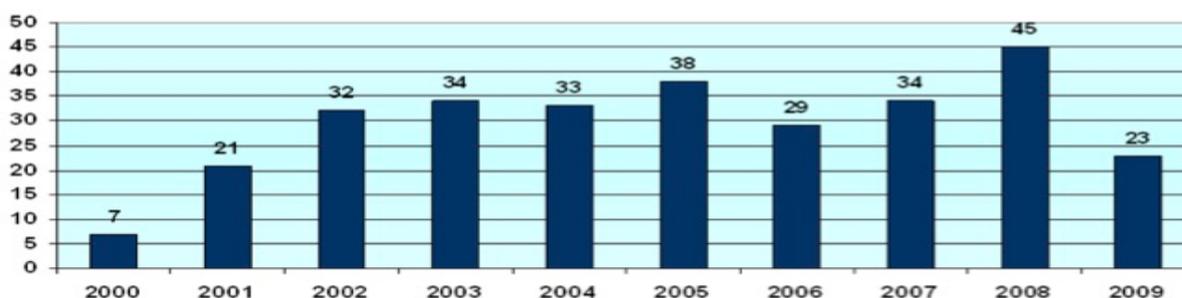
(a) Résultat de l'enquête officielle du centre d'addictovigilance de Paris

(i) Notifications spontanées

Entre janvier 2000 et juin 2009, 297 notifications spontanées d'abus ou de dépendance ont été rapportées dont :

- 84% par les CEIP.
- 3% par les CRPV.
- 13% par les laboratoires.

On constate que le nombre de notifications a fortement augmenté entre 2000 et 2003 puis entre 2006 et 2008. L'année 2009 ne correspond qu'aux 6 premiers mois de l'année (*Graphique 7*) (60).



Graphique 7: Nombre de notifications par années pour l'association paracétamol-codéine (60)

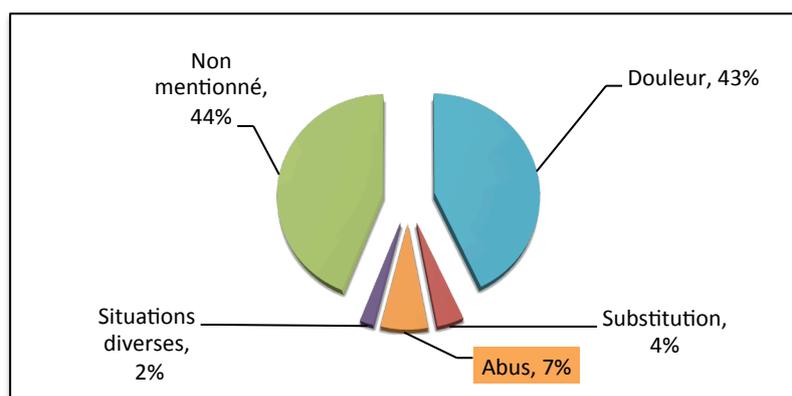
Majoritairement (60%), les cas signalés concernent des femmes.

L'âge moyen des sujets est de 39,6 ans et la tranche d'âge la plus représentée est la classe des 30-49 ans.

La consommation des médicaments concerne (*Graphique 8*) :

- Une prise en charge de la douleur dans 43% des cas.
- Une substitution dans 4% des cas.
- Un contexte d'abus dans 7% des cas.
- Des situations diverses tels que la toux, l'anxiété, l'insomnie, les troubles du transit dans 2% des cas.

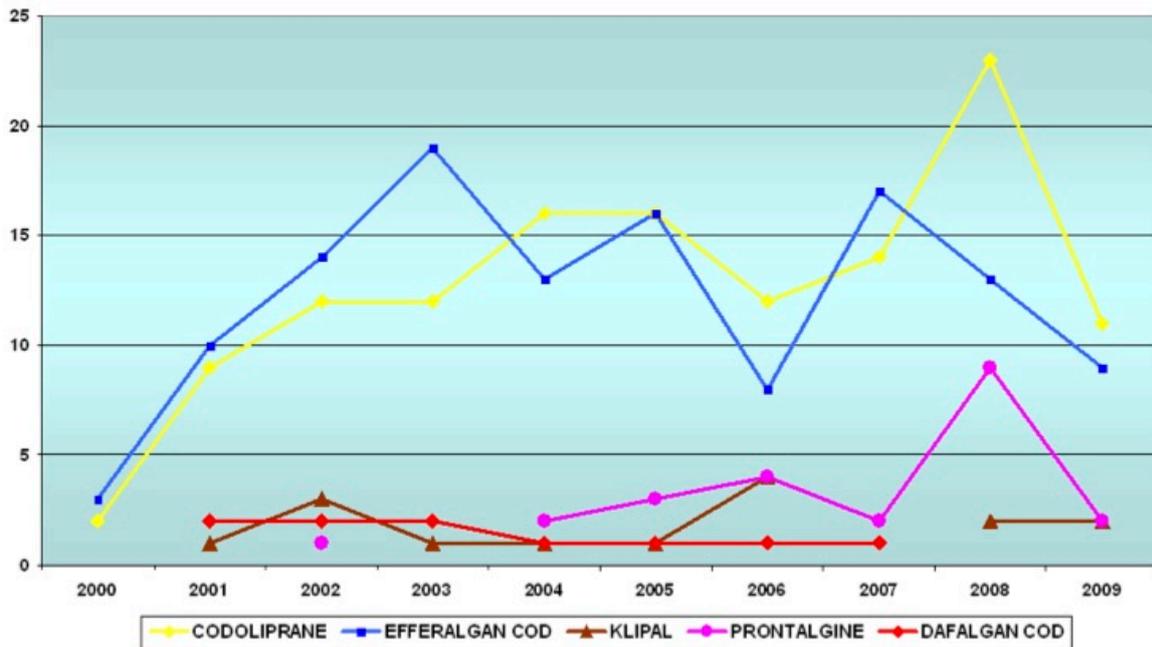
La cause de l'utilisation n'est pas précisée dans 44% des cas.



Graphique 8: Contexte de consommation de l'association paracétamol-codéine (60)

9 spécialités sont identifiées et font l'objet de 309 signalements, 12 patients ayant déclaré consommer 2 spécialités différentes (*Graphique 9*).

Le Codoliprane® est la spécialité qui arrive en tête de celles qui sont signalées dans 41% des cas, puis le Dafalgan codéiné® (anciennement Efferalgan codéiné®) dans 40%. Il est utile de préciser que le Dafalgan codéiné® nécessite une prescription médicale alors qu'elle est facultative pour le Codoliprane® au dosage 400mg/20mg (60).



Graphique 9: Evolution du nombre de signalement par spécialité et par année (60)

(ii) Complications hépatiques

L'enquête nous indique le nombre de cas de signalements rapportés en fonction des doses journalières consommées de paracétamol (*Tableau 5*). Elle permet également de voir si un bilan hépatique a été réalisé et si oui, si il a été détecté des anomalies hépatiques. Ce bilan hépatique a été réalisé dans 52 cas sur 297 (60). Sans grande surprise, pour des doses de paracétamol supérieures à 4 grammes par jour, des anomalies hépatiques sont détectées chez le patient.

Doses (g/j)	Notifications spontanées	Bilan hépatique normal	Anomalies hépatiques
< 3,9	72 (24%)	3	1
4-10,9	120 (40%)	8	13
11-19,9	43 (14%)	7	9
20-57,6	17 (6%)	1	7
Non précisé	45 (15%)	1	2
Total	297	20	32

Tableau 5: Signalements rapportés en fonction de la dose de paracétamol ingéré (60)

(b) OPPIDUM

Entre 2000 et 2008, la consommation de l'association paracétamol-codéine a été rapportée dans 81 cas, avec un pic en 2001 et un autre en 2004.

Les femmes constituent la majorité des cas (58%). Les consommateurs sont âgés en moyenne de 35,9 ans et la tranche d'âge la plus concernée est celle des 20-39 ans.

La manière dont les usagers se procurent les médicaments a également été étudiée :

- Ils présentent une prescription médicale pour 46 d'entre eux.
- 23 d'entre eux les achètent.
- Ils les obtiennent par vol, *deal* ou don pour 11 d'entre eux.

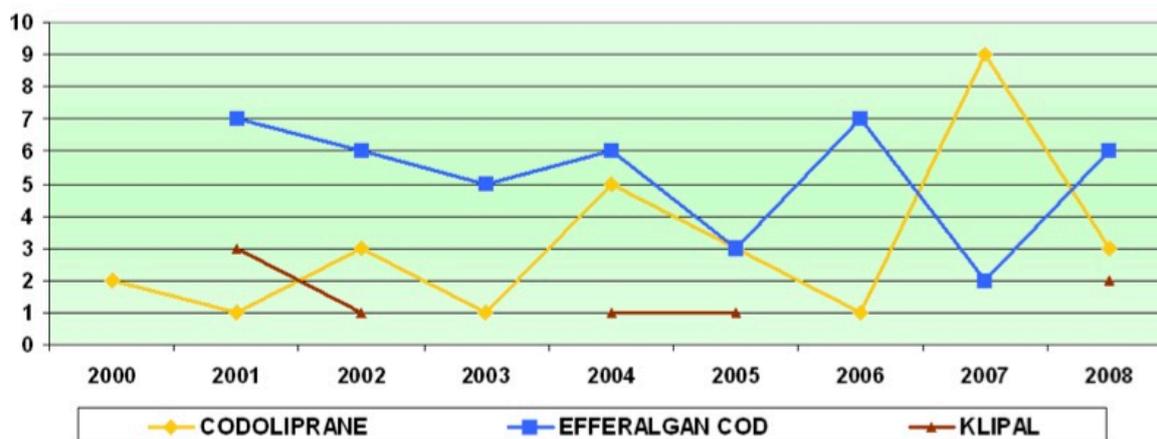
La durée de consommation s'étend de :

- Quelques semaines à quelques mois dans 20 cas.
- 1 à 29 ans dans 37 cas.

Elle n'est pas renseignée dans 24 cas.

La voie orale est largement utilisée.

Les 3 spécialités les plus consommées sont le Dafalgan codéine®, le Codoliprane® et le Klipal® (*Graphique 10*) (60).

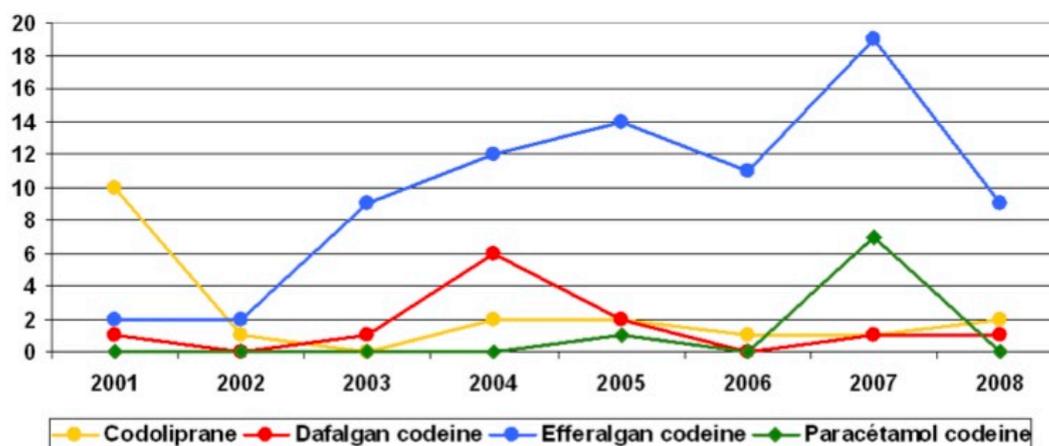


Graphique 10: Evolution du nombre de citations par spécialité selon le dispositif OPPIDUM (60)

(c) OSIAP

Entre 2001 et 2008, 126 ordonnances suspectes comportant l'association paracétamol- codéine ont été collectées grâce au dispositif OSIAP.

Les patients étaient des femmes dans 56% des cas. L'âge moyen était de 40,4 ans. La spécialité la plus souvent retrouvée sur les ordonnances suspectes était le Dafalgan codéine® (62% des cas). Le Codoliprane® représente 15% des signalements (*Graphique 11*) (60).



Graphique 11: Evolution du nombre de citations par spécialité selon le dispositif OSIAP (60)

(d) Conclusion des différentes enquêtes

A la suite de ces données, il en ressort que les médicaments qui contiennent l'association paracétamol-codéine font l'objet d'abus et de dépendance. Certaines spécialités peuvent être vendues au comptoir sans la nécessité de présenter une ordonnance. Le rôle du pharmacien est donc primordial. Il est utile de rappeler au patient le risque de dépendance à la codéine, d'atteinte hépatique en cas de surdosage en paracétamol ainsi que les doses usuelles propres à chaque spécialité. La commission supervisant cette enquête rappelle que la délivrance des spécialités disponibles sans ordonnance est limitée à une boîte sauf prescription médicale (60).

(5) Etude du mésusage et de la dépendance de l'association paracétamol-codéine faite par le Pr Anne Roussin

(a) Données

Anne Roussin, Professeur au centre hospitalier de Toulouse, a publié une étude visant à évaluer, le mésusage, l'abus et la dépendance sur certaines spécialités que

l'on peut délivrer en pharmacie sans ordonnance médicale. Cette étude s'est portée sur 3 groupes de médicaments : ceux comportant du paracétamol seul, ceux ayant une association de paracétamol et de codéine et ceux qualifiés d'antihistaminiques sédatifs. Dans la suite de cet exposé, nous allons uniquement nous intéresser à l'association paracétamol-codéine.

Cette enquête a été faite sur un mois, du 15 février au 15 mars 2009. 145 pharmacies ont été sollicitées, choisies de manière aléatoire. 915 questionnaires ont été distribués durant ce mois mais seulement 383 d'entre eux ont été analysés dont 38,2% concernant la codéine (*Figure 22*). Les questionnaires ont été donnés aux patients de manière aléatoire, il n'y a pas eu de sélection particulière des sujets.

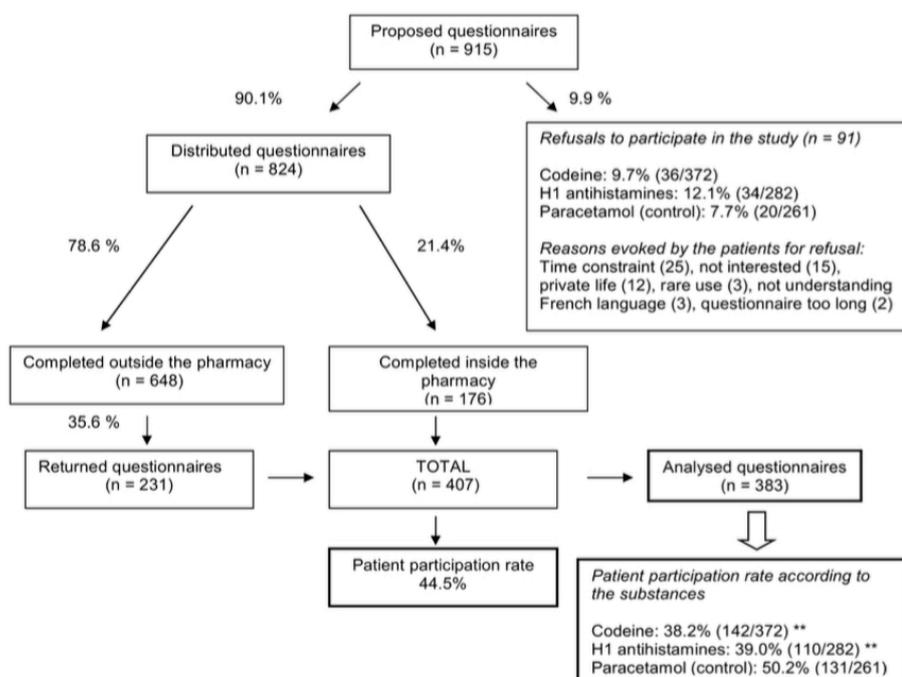


Figure 22: Pourcentage des patients ayant répondu au questionnaire en fonction des molécules étudiées (84)

(b) Résultats

Parmi les 118 patients ayant utilisé l'association paracétamol-codéine au cours du mois précédent l'étude, 30, soit 25,4% d'entre eux, ont déclaré avoir une consommation quotidienne. De plus, une utilisation de plus 6 mois a été constatée chez 22 de ces patients. Parmi les motifs justifiant ces prises, on retrouve :

- Les maux de têtes (15 cas).
- Les douleurs musculaires (6 cas).

- Une origine non spécifiée (8 cas).
- Une « habitude » (1 cas).

8 cas de mésusage ont également été notifiés. On peut citer l'exemple d'une femme de 38 ans associant 200 mg de codéine et 4 g de paracétamol par jour et ce durant les trois dernières années précédant l'étude pour cause de douleurs, pour un effet anxiolytique et par habitude.

L'abus n'a été remarqué que dans un seul cas, celui d'une autre femme de 38 ans qui prenait des doses quotidiennes plus élevées que celles recommandées. Elle disait souffrir des conséquences délétères de sa consommation de codéine, à savoir d'une humeur dépressive et d'une dépendance à la codéine.

L'étude a révélé que 21 sujets étaient dépendants à l'association paracétamol-codéine. 9 d'entre eux ressentaient des effets indésirables de type constipation, nausées, vertiges, douleurs gastriques, humeur dépressive, anxiété, fatigue, troubles de l'attention, nervosité, somnolence. Chez 18 de ces sujets, on notait la présence de douleurs persistantes les obligeant à augmenter les doses (84).

Le *Tableau 6* résume des résultats de l'étude.

	Consommation de codéine au cours du mois précédent l'étude (n=118)
Mésusage	8
Abus	1
Dépendance	21

Tableau 6: Type de consommation de codéine (84)

(c) Conclusion

Une dépendance s'installe chez de nombreux utilisateurs quand le paracétamol est associé à la codéine. La prise de paracétamol-codéine fait suite à une utilisation dans le cadre de douleurs chroniques, de céphalées dans la majorité des cas. On peut donc remettre en question la prise en charge médicale chez ces patients algiques. Cette association pose également le problème de vigilance chez les

utilisateurs. En effet, une prise prolongée peut entraîner un risque accru d'accident de la route ou encore des chutes.

(6) Autres données

En France, la codéine n'existe pas sous forme de suppositoire. En revanche, dans certains pays européens comme c'est le cas en Allemagne, on retrouve la codéine associée au paracétamol sous la forme suppositoire. Là également, des cas de mésusage sont observés.

En effet, les principes actifs contenus dans les suppositoires peuvent être à l'origine d'effets indésirables au niveau du tube digestif terminal.

Une étude de cas a été rapportée en Allemagne (85).

Il s'agit d'une dame de 59 ans qui, après une fracture vertébrale, s'est mise à utiliser une association de paracétamol-codéine connue sous le nom de Titretta® pour soulager ses douleurs. Le Titretta® contient 1000 mg de paracétamol et 60 mg de codéine. Elle l'utilisait, au début, à raison de 2 fois par jour puis augmenta les doses jusqu'à 4-5 fois par jour. Au bout d'un an d'utilisation du médicament, les premières diarrhées sont apparues avec, en plus, un ulcère périanal, ce qui conduit à l'hospitalisation de la patiente. De plus, en 6 mois, la patiente a eu une perte de poids de 20 kg car elle avait des difficultés pour aller à la selle. En effet, l'ulcère étant très douloureux, elle s'alimentait de moins en moins pour éviter d'aller à la selle. Le diagnostic d'ulcère étant confirmé suite à une biopsie, un arrêt des suppositoires a été entrepris pour pouvoir faire le relais avec des comprimés contenant toujours l'association de paracétamol et de codéine afin d'éviter le syndrome de sevrage du à la codéine. Les doses ont été réduites progressivement pour permettre un arrêt définitif des comprimés au bout de 6 semaines. L'ulcère, lui a été pris en charge en faisant des bains avec des substances astringentes.

La présence de l'ulcère et des effets indésirables n'est pas du à la codéine mais au paracétamol. Cependant, la pathogénicité du paracétamol n'est pas connue. D'autres cas, entraînant ulcères et effets indésirables au niveau de l'anus, du à l'abus de suppositoires ont été répertoriés.

b) L'ibuprofène

(1) Les spécialités disponibles en France

Il n'existe que deux spécialités en France, faisant partie de la liste I, renfermant la spécialité ibuprofène-codéine :

- Antarène codéine® 200 mg/ 30 mg comprimé pelliculé.
- Antarène codéine® 400 mg/ 60 mg comprimé pelliculé.

L'AMM pour ces spécialités a été octroyée le 5 octobre 2009 dans le « traitement des épisodes douloureux de courte durée, d'intensité moyenne à sévère, ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul, chez l'adulte ».

Il n'existe donc pas de spécialité renfermant cette association disponible sans ordonnance en France (81,86).

(2) Propriétés et toxicité de l'ibuprofène

L'ibuprofène fait partie de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs. C'est une classe largement représentée sur le marché thérapeutique français notamment dans des spécialités vendues sans ordonnance. L'ibuprofène fait partie du groupe des acides arylcarboxyliques et possède diverses actions pharmacologiques:

- Une action anti-inflammatoire.
- Une action antalgique.
- Une action antipyrétique.
- Une action antiagrégante plaquettaire.

Ceci s'explique par le fait que l'ibuprofène est un inhibiteur des cyclo-oxygénases (COX), enzymes présentes sous deux isoformes :

- Les COX de type 1 : leur inhibition est responsable des propriétés antiagrégantes plaquettaires des AINS ainsi que de leurs importants effets indésirables digestifs.
- Les COX de type 2 : leur inhibition aura pour conséquence les effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques de l'ibuprofène.

L'ibuprofène est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée des affections douloureuses et/ou fébriles ainsi que dans le cas de dysménorrhées essentielles.

L'absorption de l'ibuprofène se fait rapidement au niveau digestif avec une action pendant 6 à 8 heures *per os*. Il y a fixation à 99% aux protéines plasmatiques avec une métabolisation principalement hépatique (90%). L'élimination se fait par voie urinaire.

Les principaux effets indésirables sont :

- Des troubles digestifs : la toxicité digestive peut se manifester par une dyspepsie, des nausées et des vomissements, des gastralgies, des diarrhées, une oesophagite, une intolérance locale par voie rectale voire un ulcère gastro-duodéal, des perforations digestives et des hémorragies digestives. Ce sont les effets indésirables les plus redoutés.
- Des manifestations allergiques se traduisant par des réactions cutanées (éruptions cutanées, urticaire, eczéma voir toxidermies bulleuses de type Lyell ou Stevens- Johnson), des réactions respiratoires (bronchospasme ou crise d'asthme) pouvant aller jusqu'à des manifestations générales (oedème de Quincke, choc anaphylactique).
- Des effets neurosensoriels avec apparition de bourdonnements d'oreille, de céphalées, de vertiges, d'étourdissements voire de troubles visuels.
- Des effets cliniques tel que oedème, hypertension exceptionnellement hépatite, cystite médicamenteuse.
- Des effets biologiques avec élévation des transaminases, oligurie, anémie, leucopénie ou encore agranulocytose.

L'ibuprofène est administré entre 200 mg et 400 mg par prise au cours d'un repas, à renouveler toutes les 4 à 6 heures si besoin sans dépasser les 1200 mg par jour.

Il est nécessaire d'arrêter immédiatement un traitement par ibuprofène en cas de réaction allergique ou autres troubles graves (87).

(3) Etudes rapportées

A ce jour, aucune étude de pharmacovigilance en France n'a été faite sur les spécialités contenant l'association ibuprofène-codéine.

Cependant dans certains pays, plusieurs cas d'abus et de dépendance ont été répertoriés, responsables d'effets indésirables graves.

C'est le cas de la Grande-Bretagne où l'association ibuprofène-codéine est contenue dans la spécialité Nurofen Plus®. Ce médicament est disponible sans prescription médicale et renferme 200 mg d'ibuprofène et 12,8 mg de codéine sous forme de phosphate.



Figure 23 : Packaging du Nurofen Plus® (88)

En 2012, en Grande-Bretagne, une femme de 38 ans a été admise aux urgences car elle présentait d'importants symptômes (confusion, agitation, jambes gonflées...) nécessitant une prise en charge hospitalière. Il a été diagnostiqué une acidose tubulaire rénale avec hypokaliémie sévère. Le but de l'hospitalisation étant de corriger rapidement ces troubles électrolytiques. Cette femme avait consommé durant les dernières semaines précédant son hospitalisation 20 à 40 comprimés par jour de Nurofen Plus®. La prise excessive de cette association est véritablement due à la codéine qui entraîne une dépendance. L'acidose tubulaire rénale observée dans ce cas précis serait, sans doute, causée par l'ibuprofène mais le mécanisme d'action qui l'engendrerait reste flou. Il semblerait que l'ibuprofène inhibe l'activité de l'anhydrase carbonique. L'anhydrase carbonique est représentée sous 15 isoformes. La forme prédominante dans le rein est l'anhydrase carbonique de type II. Il a été démontré qu'une déficience en anhydrase carbonique de type II ou un excès d'ibuprofène sont à l'origine de l'acidose tubulaire rénale, les AINS diminuant l'action de l'anhydrase carbonique de type II.

Ce cas est rare mais il représente l'un des effets toxiques de l'ibuprofène lorsqu'il est associé (ou non) à la codéine (89).

Antérieurement à ce cas, une étude a été menée en Australie entre mai 2005 et décembre 2008 sur l'association ibuprofène-codéine (90). L'enquête concernait des spécialités disponibles en Australie sans ordonnance comprenant 12,8 mg de codéine et 200 mg d'ibuprofène. 27 patients, dépendants aux opiacés, ont été sélectionnés par les médecins du « Victorian Addiction Inter-hospital Liaison Association » (VAILA), un réseau spécialisé dans le traitement de la toxicomanie. 14 hommes et 13 femmes ont participé à l'enquête et âgés de :

- 20 à 29 ans pour 8 d'entre eux.
- 30 à 39 ans pour 7 d'entre eux.
- Plus de 40 ans pour 9 d'entre eux.

Concernant l'étude, on constate une hétérogénéité tant bien au niveau du sexe de l'individu que de l'âge.

Les patients ont du répondre à un formulaire comportant plusieurs questions notamment sur les doses minimales et maximales consommées, les antécédents de consommation de drogues, la marque principale de la spécialité utilisée, la source du médicament...

L'analyse des différents questionnaires a révélé que les patients ont eu une consommation s'étalant de 34 à 47 comprimés par jour ce qui équivaut à une ingestion de 435 à 602 mg de codéine sous forme de phosphate et de 6800 à 9400 mg d'ibuprofène.

Les résultats qui ressortent de cette étude sont les suivants :

- Il y a une dépendance à la codéine chez 10 cas ainsi que l'apparition de complications gastro-intestinales. Dans 3 cas a été constatée une hypokaliémie. Une insuffisance rénale a été observée dans un cas. 12 cas d'anémie ont été enregistrés. En conséquence, les doses élevées d'ibuprofène ingérées expliquent les effets indésirables décrits : hypokaliémie, insuffisance rénale, manifestations gastriques et anémie.
- Une moyenne de 3,6 années de consommation de cette association ibuprofène-codéine a été estimée chez les personnes constituant l'étude : 26 d'entre elles ont reconnues avoir eu une consommation de plus de 6 mois.
- 4 patients ont été admis aux urgences suite à l'ingestion de comprimés.

- Le traitement contre la douleur est à l'origine de la consommation de cette association chez 15 sujets et l'augmentation des doses s'est faite au fur et à mesure.
- 9 personnes ont nommé le nom de la spécialité utilisée, pour les 9, il s'agissait du Nurofen Plus®.
- Dans 16 cas, un sevrage a été entrepris dont 13 par TSO.

Cette étude est la plus complète qui ait été faite sur l'association ibuprofène-codéine. Néanmoins, elle a ses limites puisqu'elle ne représente que 27 cas en Australie. Depuis 2008, aucune autre étude scientifique n'a été publiée à ce jour concernant l'association ibuprofène-codéine.

D. Traitement de la dépendance à la codéine

1. Généralités

La codéine présente bel et bien un pouvoir addictogène ce qui a été exposé précédemment. Néanmoins, il n'existe pas de recommandations pour réussir un sevrage. Il est mis en place au cas par cas.

L'enquête nationale menée en 2012 par les CEIP (55) nous donne des informations sur les stratégies de sevrage mises en place par les médecins en fonction de leur spécialité. La prise en charge de la dépendance à la codéine est différente selon la spécialité étudiée. Ceci est illustré par la *Figure 24* :

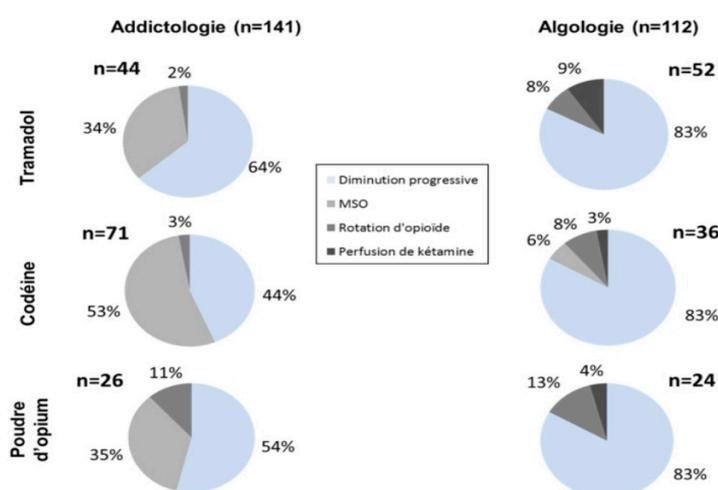


Figure 24: Stratégie de sevrage en fonction du type de molécule et de la spécialité du médecin (55)

Concernant la prise en charge de la dépendance à la codéine, on constate qu'en addictologie, les médecins ont recours à des Médicaments de Substitutions aux Opiacés (MSO) dans 53 % des cas et 44 % des patients auront des doses diminuées de codéine au fur et à mesure du sevrage.

En algologie, c'est la diminution des doses de codéine qui domine, puisqu'elle est employée chez 83% des patients selon l'étude.

Nous allons nous intéresser amplement à ces deux moyens de prises en charge de la dépendance à la codéine.

La rotation d'opioïdes ainsi que la perfusion de kétamine restent des stratégies de prise en charge peu utilisées pour le sevrage à la codéine mais existantes.

2. Les traitements substitutifs aux opiacés

a) Historique et objectifs de la substitution

La substitution consiste à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets du manque lors de l'arrêt de la consommation des opiacés.

Avant le milieu des années 1960, la consommation de drogues était très limitée sur le territoire français. Ce n'est que dans les années 1970, que la consommation d'héroïne a réellement débuté entraînant avec elle celle de l'opium et de la morphine. C'est à cette période que la France permet l'entrée en vigueur d'une loi pénalisant la consommation et le trafic de drogue et garantissant une annulation des poursuites si le sujet désire participer à une prise en charge gratuite et anonyme (Loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970, J.O du 2 janvier 1971).

Le seul objectif reconnu par le dispositif est le sevrage, car à l'époque, les traitements de substitution étaient à bannir, pensant qu'ils maintenaient une dépendance.

Malgré ce dispositif prometteur, au cours de la seconde moitié des années 1970, la consommation d'héroïne en France ne touchait plus uniquement les grandes villes mais s'étendait de manière généralisée sur le territoire. La substitution était pratiquée sans encadrement par les usagers puisqu'on observa, à cette époque, une forte hausse des ventes de médicaments codéinés en particulier le Néo-Codion®. La vente libre de ce type de médicaments a ainsi constitué une « soupape » non-officielle.

L'arrivée du VIH entre 1980 et 1985, qui toucha massivement les usagers de drogues par voie intraveineuse, a bouleversé complètement la prise en charge des toxicomanes et relança le débat sur la substitution. Ce phénomène amena les pouvoirs publics à mettre en place une politique de Réduction Des Risques (RDR) incluant plusieurs options thérapeutiques et de soutien aux personnes dépendantes aux opiacés, parmi lesquelles les TSO.

Ce n'est qu'en 1993 que le ministre de l'époque, Bernard Kouchner, organisa une réflexion portant sur la substitution. L'ouverture de 1000 « places méthadone », places d'accueil dans des centres spécialisés, a vu le jour ainsi que l'autorisation pour les médecins généralistes de prescrire la buprénorphine haut dosage (BHD).

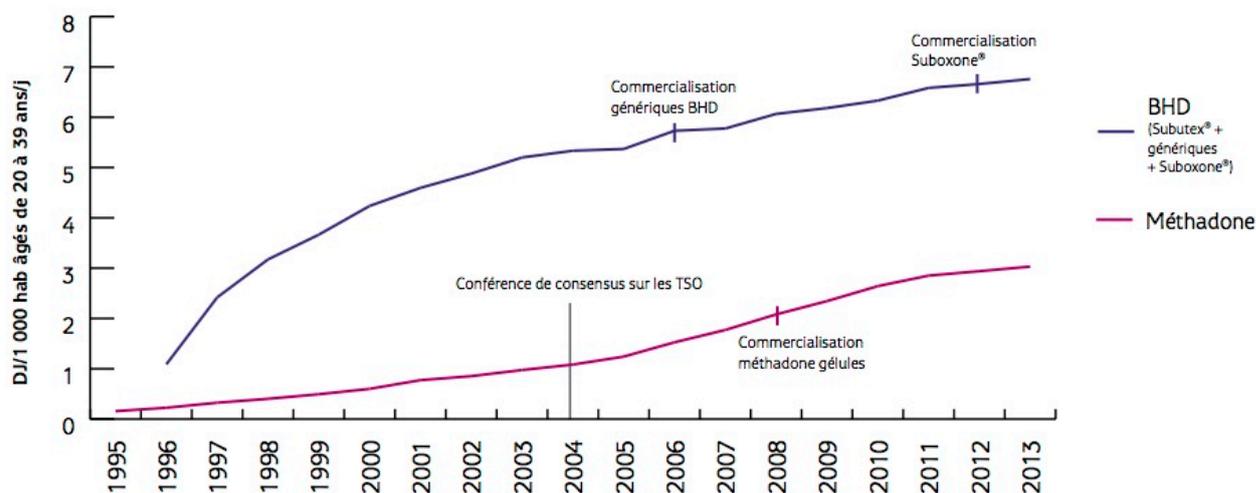
Ainsi, en 1995, la méthadone a obtenu son AMM en France, 10 ans après la Belgique et 20 ans après la Hollande. En 1996, la BHD fut commercialisée pour la première fois, en France, sous le nom de Subutex®.

Malgré un démarrage très polémique en France, où le sevrage a longtemps été considéré comme étant la seule option thérapeutique, la prise en charge par les TSO s'est développée rapidement. En effet, la prescription de Subutex® étant « souple » (prescription possible en ville par les médecins généralistes), les TSO ont eu un succès rapide mais ont également connus certains problèmes tels que des prescriptions multiples, des détournements, des reventes au marché noir...

Après plus de 15 ans de prescription, l'impact socio-sanitaire est clairement positif. Les traitements de substitution permettent une rupture du cycle de dépendance au produit beaucoup plus rapide que par le passé ainsi qu'une amélioration des conditions de vie et de l'accès aux soins (90).

Actuellement, le TSO le plus prescrit est la BHD. Sa consommation a progressé très rapidement de 1996 à 2003, puis à un rythme plus lent bien que soutenu jusqu'en 2013.

La consommation de méthadone s'est d'abord développée lentement, puis à un rythme plus soutenu, année de la Conférence de consensus sur les TSO, qui a vanté une meilleure accessibilité de celle-ci (*Graphique 12*) (92). La part de la consommation de méthadone s'établit à environ 30% des TSO en 2013 (93).



Graphique 12: Quantités de TSO consommés entre 1995 et 2013 (92)

D'autre part, les sulfates de morphine, que l'on prescrit dans le cadre de la prise en charge de douleurs sévères non soulagées par les antalgiques de palier I et II, sont parfois prescrits dans le cadre de la dépendance aux opiacés « à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique, lorsque l'état du patient l'impose ». On les retrouve commercialisés sous le nom de Skenan®, Moscontin®. Leurs prescriptions, dans un but de substitution, sont en nombre assez faible comparées à celle de méthadone et de BHD (94).

En conclusion, les TSO ont pour objectif de garder le patient en vie et d'améliorer son état de santé tout en répondant à des impératifs de santé. Les TSO s'inscrivent dans un contexte de réduction des risques lié à l'usage de drogues. Il existe, en France, deux médicaments de substitution : la méthadone et la BHD. Ces molécules ont été choisies car il fallait des molécules non injectables, bien que certains sujets aient trouvés le moyen de les injecter, qui ne donnaient pas de pic d'action pour ne pas simuler les effets de l'héroïne. Elles devaient également avoir une durée d'action de 24 heures pour permettre une prise unique journalière afin de casser le rythme du toxicomane de prises répétées. Ces deux molécules sont totalement différentes du point de vue de leur mode d'action et de leur statut ; la méthadone est un agoniste pur et est inscrite sur la liste des stupéfiants, la BHD est un agoniste/antagoniste et appartient à la liste I des substances vénéneuses.

b) La méthadone

(1) Résumé caractéristique du produit

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ .

La méthadone existe sous deux formes :

- Une forme sirop avec les dosages suivants : 5mg/mL, 10mg/mL, 20mg/mL, 40mg/mL et 60 mg/mL
- Une forme gélule avec les dosages suivants : 1mg, 5mg, 10mg, 20mg et 40 mg.

La méthadone a l'AMM pour le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour accepter les règles du traitement.

Dans les deux cas, il s'agit d'une prise unique quotidienne (95).

A l'initiation du traitement, on note fréquemment les effets suivants : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, hypersudation, dysurie, oedèmes, sédation.

Lors de la phase d'entretien, les effets les plus fréquents sont hypersudation, nausées, constipation (95).

Les contre-indications liées à l'usage de la méthadone sont les suivantes :

- Age inférieur à 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone ou à l'un des excipients.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par un antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène), par le citalopram, l'escitalopram, la domperidone ou l'hydroxyzine (95).

Une précaution particulière est prendre chez les diabétiques ou chez les patients faisant un régime pauvre en sucre. En effet, la forme sirop de méthadone contient de

2 à 9 grammes de saccharose par récipient ce qui n'est donc pas à négliger. Il faut en tenir compte dans l'apport journalier de sucre.

Cette même forme sirop contient également 14 milligrammes d'éthanol par millilitres. Elle est donc à éviter chez les sujets alcoolo-dépendants ainsi que les femmes enceintes et allaitantes.

La méthadone est déconseillée avec une consommation concomitante d'alcool, les médicaments à effet antabuse ainsi que les médicaments pouvant entraîner des torsades de pointe (95).

(2) Instauration du traitement

Seule la forme sirop est utilisée lors de l'instauration du traitement. La forme gélule est utilisée en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés d'un point de vue médical.

Pour initier le traitement, le patient doit être pris en charge dans un centre de soins d'accompagnement et prévention en addictologie (CSAPA) où il sera suivi régulièrement. Une analyse urinaire est systématiquement faite afin de voir si le patient est vraiment dépendant aux opiacés. En effet, il pourrait y avoir un risque mortel chez un patient non dépendant aux opiacés chez qui on administrerait de la méthadone. Chez un naïf aux opiacés, la dose toxique de méthadone est de 1mg/kg. L'analyse urinaire permet ainsi de s'assurer de la réalité d'une consommation récente d'opiacés et de l'absence de prise de méthadone. Ce contrôle urinaire certifie qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone. Si l'analyse d'urine est positive, le programme de prise en charge est mis en place.

L'initiation du traitement peut être également établie par un médecin hospitalier à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. La posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en 1 à 2 semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un éventuel surdosage.

Un surdosage en méthadone se caractérise essentiellement par des vomissements mais il peut aussi y avoir une bradypnée, une dépression respiratoire, un oedème

pulmonaire, une somnolence, un coma avec hypotension artérielle ou encore une bradycardie. En revanche, si le patient présente un sous-dosage en méthadone, il aura des signes de manque se traduisant par le nez et les yeux qui coulent, un manque de dynamisme, des sueurs froides, des maux de ventre, de la diarrhée, des douleurs articulaires.

La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologies sont alors déterminées après réévaluation clinique. Il ne faut pas perdre de vue qu'il faut toujours prendre en compte les remarques du patient afin d'adapter le traitement. Si, par exemple, ce dernier se plaint de douleurs articulaires lorsqu'il est en manque, il faudra vite augmenter la posologie de méthadone pour qu'il soit équilibré au plus vite, c'est-à-dire sous 3 jours environ afin qu'il « n'abandonne » pas le traitement.

Afin de suivre le bon déroulement du traitement, des analyses urinaires peuvent être effectuées au cas par cas pour vérifier le respect du protocole par le patient.

La prise en charge dans un CSAPA peut être plus au moins longue pour un patient, allant de quelques jours à quelques années. Un travail en réseau est réalisé autour du patient avec médecins, infirmiers, assistants sociaux, psychologues... Ceci sera détaillé ultérieurement dans la partie IV.E. Une fois que le patient est stabilisé, il lui est proposé de continuer son programme en médecine de ville. Un médecin et un pharmacien d'officine lui sont alors désignés. Lors de la première délivrance en officine, le patient doit présenter au comptoir l'ordonnance initiale délivrée par le CSAPA ainsi que celle délivrée par son médecin traitant.

Lors d'une prise en charge initiale en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le relais à instaurer à l'issue de l'hospitalisation ou de la détention doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement, soit vers un médecin traitant, soit vers un CSAPA.

Par la suite, après plus d'un an de traitement, le patient peut passer à la méthadone sous forme de gélule. La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle. La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour. Une pharmaco-équivalence existe entre la forme sirop et la forme gélule. Or, elle n'est pas ressentie comme telle par les patients. Certains ont ressenti des sensations de manque lors du passage du sirop aux gélules. Les

modifications de posologies ultérieures sont fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient.

La primo-prescription de la gélule de méthadone doit être faite par un médecin exerçant en CSAPA ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant a adressé son patient, en accord avec ce dernier. Après la mise en place du traitement par la gélule de méthadone, le médecin primo-prescripteur adresse à nouveau le patient vers son médecin traitant. Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient doit présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant (95).

(3) Réglementation : une délivrance encadrée

Comme nous l'avons vu précédemment, la méthadone est un stupéfiant. Son stockage doit être sécurisé dans une armoire ou un local fermé à clef.

L'ordonnance doit être sécurisée ; le papier doit être filigrané blanc naturel, sans azurant optique, indiquant en bleu le numéro de lot, l'identifiant du prescripteur et le carré en micro lettres en bas à droite. Une ordonnance de ce type est présentée en *Annexe 9*.

La prescription initiale doit être établie obligatoirement par un médecin exerçant dans un CSAPA ou par un médecin hospitalier.

Sur l'ordonnance à délivrer doivent être retrouvés écrits en toutes lettres le nom de la spécialité, la forme (sirop ou gélules), le dosage ainsi que la posologie. L'ordonnance doit signaler le nom de la pharmacie qui délivre les médicaments afin que celle-ci soit prise en charge par l'Assurance Maladie.

La durée de prescription varie selon la forme de méthadone délivrée. Pour la forme sirop, la durée maximale de prescription est de 14 jours. Par contre, un arrêté datant du 13 octobre 2014 a modifié la durée maximale de prescription de la méthadone sous sa forme gélule qui est passée de 14 à 28 jours.

Pour les deux formes, il est obligatoire de faire une délivrance fractionnée tous les 7 jours sauf s'il y a une mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois ».

Le renouvellement est interdit, le chevauchement l'est aussi sauf si le prescripteur émet un avis contraire.

Le délai de carence, c'est-à-dire le délai de présentation de l'ordonnance pour qu'elle soit exécutée en intégralité, est de 3 jours maximum. Au-delà du délai de 3 jours, le pharmacien délivre le traitement uniquement pour la durée restant à couvrir (95–97).

c) La buprénorphine haut dosage : Subutex®

(1) Résumé caractéristique du produit

La BHD est un agoniste/antagoniste (ou agoniste partiel) qui se fixe aux récepteurs opioïdes μ et κ . Son activité est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut réduire au minimum le besoin en drogues chez patients dépendants aux opiacés.

On retrouve la BHD dans la spécialité Subutex® à différents dosages : 0,4, 2 et 8 mg. Les génériques de cette spécialité sont également disponibles sur le marché pharmaceutique français avec un éventail de dosages plus larges : 0,4, 1, 2, 4, 6 et 8 mg. Ceci peut être intéressant afin de mieux « équilibrer » un patient lors du traitement. Le mode de prise de la BHD est sublingual. Le comprimé se dissout sous la langue en une dizaine de minutes. La forme 0,4 mg est utilisée lors de l'arrêt du traitement.

Tout comme la méthadone, la BHD est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés s'intégrant dans le cadre d'une stratégie globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique (94,98).

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est donc inadéquate.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale.

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est de 2 à 5 heures.

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation et glycuconjugaison de la molécule-mère et du métabolite désalkylé.

La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste μ de faible activité intrinsèque.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycuconjugués (80 %), le reste étant éliminé par les urines (98).

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on note une hypersudation, des nausées, de la constipation, des céphalées (94).

Les contre-indications liées à la prise de BHD sont les suivantes (98) :

- Hypersensibilité à la buprénorphine et à l'un des excipients.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aigue.
- Delirium tremens.
- Enfant de moins de 15 ans.
- Association à la méthadone, aux analgésiques morphiniques de palier III, à la naltrexone et au nalméfène.

Il faut particulièrement être attentif en cas de prise concomitante de BHD avec des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (antifongiques azolés, anti-protéases, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...). Les inducteurs entraînent une augmentation de son métabolisme et donc une diminution de son activité. A l'inverse, les inhibiteurs diminuent son métabolisme et donc augmentent sa concentration plasmatique.

Une somnolence peut apparaître si la BHD est associé à de l'alcool ou des dépresseurs du SNC.

Les analgésiques de palier II (tramadol, codéine, poudre d'opium) sont également déconseillés en cas de prise de BHD. En effet, il y a un risque de diminution de l'activité analgésique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage (94,98,99).

(2) Instauration du traitement

L'instauration du traitement par BHD implique des entretiens avec le médecin prenant en charge le patient. Celui-ci a pour mission d'informer le patient des modalités du traitement par BHD, des contre-indications et des dangers liés aux

mésusages de la BHD. Afin de vérifier la réalité de la consommation d'opiacés et ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement, il est utile d'effectuer une analyse urinaire de produits opiacés, de buprénorphine et de méthadone, avant l'instauration du TSO.

Le médecin et le patient s'accordent sur des objectifs et évoquent un suivi au long cours. Le choix du pharmacien se fait en accord avec le patient. Le médecin prend contact avec le pharmacien pour assurer ensemble les bonnes conditions de l'accueil du patient notamment en partageant avec lui les objectifs de la prise en charge et les modalités de la dispensation.

La première prise du traitement se fait à l'apparition des signes de sevrage.

La dose de la première prise de BHD tient compte des éléments recueillis durant les entretiens. Elle est généralement comprise entre 4 et 8 mg. Il est à noter que le poids ou le sexe de l'individu n'est pas un facteur à prendre en compte pour le choix de la posologie. L'effet substitutif intervient au bout de 45 à 90 minutes. La posologie est adaptée à chaque patient par paliers quotidiens de 2 à 4 mg jusqu'à disparition des signes de sevrage.

La posologie de stabilisation est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire le *craving*. Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour et est atteinte en 1 à 2 semaines. La posologie maximale recommandée est de 16 mg par jour.

Le traitement par BHD, en phase de stabilisation, est pris quotidiennement en une seule fois à heure fixe. Il est important de préciser que les comprimés ne sont pas sécables.

Une stabilisation non obtenue avec 16 mg, un mauvais usage, une comorbidité psychiatrique ou des difficultés sociales peuvent justifier une réévaluation de la prise en charge du patient. Il est alors recommandé de recourir à l'avis d'un addictologue (99).

(3) Réglementation : une délivrance plus souple

La BHD est un assimilé stupéfiant. Elle appartient à la liste I mais suit la réglementation des stupéfiants. Cependant, le stockage sécurisé des boîtes n'est pas obligatoire comme l'était celui de la méthadone.

Pour pouvoir délivrer de la BHD, il est nécessaire d'avoir une ordonnance sécurisée. La prescription peut être faite par tout médecin.

La durée de prescription est de 28 jours maximum. La délivrance se fait pour 7 jours maximum sauf avis contraire du médecin qui sera précisé sur l'ordonnance.

Le renouvellement est interdit, le chevauchement l'est aussi sauf si le prescripteur émet un avis contraire.

Il n'y a pas de délai de carence. Cependant, l'ordonnance doit être présentée dans les 3 mois suivant la date de prescription (97).

d) La buprénorphine en association : Suboxone®

(1) Objectif de l'association : combattre le mésusage de la buprénorphine seule

Le développement des TSO s'est accompagné de détournements. Certains patients traités utilisent une voie d'administration autre que sublinguale pour la BHD. En effet, l'injection est pratiquée par 35 % des consommateurs de BHD suivis dans les CSAPA et par 51% de ceux rencontrés dans les CAARUD. Cette pratique est surtout vue chez les usagers qui ont pour habitude de s'injecter des drogues, donc peu observée chez les patients dépendants à la codéine car c'est une molécule peu détournée sous forme injectable. Cependant, l'utilisation de voies d'administrations autre que sublinguale de la BHD augmente la dose nécessaire durant la journée et son injection entraîne de très fréquentes complications : abcès cutanés, veines bouchées, thromboses, phlébites, gonflements des membres inférieurs et/ou supérieurs. Des hépatites aiguës potentiellement graves et d'autres infections aiguës, telles que des pneumonies ou des endocardites, ont été rapportées. Suboxone® est une association de buprénorphine et de naloxone. Le mécanisme d'action de la buprénorphine a été détaillé précédemment. La naloxone, antagoniste des récepteurs opiacés, est une très petite molécule lipophile et n'a aucune action par voie sublinguale. Elle est inactivée par le cycle entéro-hépatique, il n'y a donc aucun effet ressenti par voie orale. Lorsque cette molécule est injectée ou sniffée, ses effets antagonistes apparaissent ce qui limite donc le risque de détournement et de mésusage. Elle agit dans les 5 minutes suivant l'injection ou le sniff et a une durée de vie de 20 à 30 minutes. Suboxone®, injecté ou sniffé, provoque des effets

désagréables, un état de mal être fugace, ce qui a pour conséquence une diminution des « dérapages » et du marché de rue (100).

(2) Résumé caractéristique du produit

Suboxone® a reçu son AMM le 26 septembre 2006. Il existe deux dosages de ce médicament, sous forme de comprimé sublingual:

- Suboxone® 2mg/0,5mg.
- Suboxone® 8mg/2mg.

	Dosage en principe actif par comprimé	
Buprénorphine chlorhydrate exprimé en buprénorphine	2 mg	8 mg
Naloxone chlorhydrate dihydraté exprimé en naloxone	0,5 mg	2 mg

Les mécanismes d'actions des deux molécules ont déjà été clarifiés.

Suboxone® est utilisé dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adolescents de plus de 15 ans et aux adultes (101).

La pharmacocinétique de la buprénorphine a été vue dans la partie précédente.

Après une injection intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement avec une demi-vie de distribution d'environ 4 minutes. Après avoir été administrée par voie sublinguale, la naloxone n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques. Elle est métabolisée presque complètement par le foie, principalement par glucurono-conjugaison, et excrétée dans l'urine sous forme inactive. La naloxone a une demi-vie plasmatique moyenne de 1,2 heure (102).

En ce qui concerne les effets indésirables, les contre-indications, les précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses, il faut se référer à la partie III.D.2.c.

(3) Instauration du traitement

L'instauration du Suboxone® chez un patient dépendant aux opiacés est semblable à celle de la BHD seule. Cela a été détaillé précédemment dans la partie III.D.2.c.

(4) Réglementation

La délivrance du Suboxone® par le pharmacien est semblable à celle de la BHD seule. Cela a été détaillé précédemment dans la partie III.D.2.c.

e) Arrêt du TSO

L'objectif prioritaire du TSO est son maintien pendant un temps suffisant. Ce n'est donc pas l'arrêt. Il n'y a pas de danger particulier à prendre un TSO pendant plusieurs années, dès lors que le patient en a besoin. Il n'y a pas de durée optimale pour un TSO. La demande d'arrêt du TSO ne peut, en dehors de circonstances exceptionnelles, venir que du patient lui-même. Le patient, qui a un projet d'arrêt de son traitement, doit être soutenu en déterminant avec lui les modalités les plus efficaces. L'arrêt est lentement dégressif et doit être géré avec le médecin, en fonction des symptômes observés et décrits par le patient. De plus, les conditions psychologiques et sociales doivent être favorables : longue stabilisation, meilleur équilibre psychologique et social... Il n'existe aucun protocole spécifique, il est fait au cas par cas. Lors de l'arrêt, il est possible que le patient rencontre des difficultés pour dormir ou un sentiment de tristesse qui peuvent durer plusieurs mois. On peut également observer d'autres signes comme des douleurs ou une agitation. Des envies de consommer peuvent ressurgir. Dans tous les cas, le patient doit rester en étroite relation avec le corps médical. En cas d'échec, le traitement peut être repris à tout moment (78,94).

f) Le choix du TSO : méthadone ou buprénorphine ?

Tout d'abord, ces deux médicaments ne sont pas prescrits dans les mêmes conditions comme nous l'avons vu. Pour une prise en charge en ville, on verra plutôt des prescriptions de BHD. Effectivement, sur près de 150000 patients ayant reçu un TSO en ville en 2012, 105000 d'entre eux se sont vus délivrer de la BHD seule. 47000 patients ont eu de la méthadone. Les prescriptions de cette spécialité sont davantage vues en ambulatoire ou dans des centres spécialisés du fait de son statut réglementaire. De plus, le Suboxone® a été délivré chez 3500 patients.

Par ailleurs, la méthadone est plus sujette à engendrer un surdosage mortel. Une affiche informative est remise au patient lors de la délivrance du produit aussi bien pour la forme sirop (*Annexe 11*) que pour la forme gélule (*Annexe 12*). Ce risque de surdosage semble moins marqué pour la BHD.

Pour la méthadone, on observe une meilleure satisfaction du traitement et un risque d'anxiété moindre comparé à la BHD où, pour pallier à cette anxiété, il peut y avoir consommation associée à d'autres médicaments notamment aux benzodiazépines. Enfin, le choix de la molécule est avant tout lié à l'historique du patient : par exemple, la méthadone semble plus adaptée pour les sujets qui pratiquent l'injection (92,93).

g) Changement de traitement

Si le médecin décide de changer de TSO, pour une raison justifiée, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie du médicament que l'on souhaite arrêter.

Le passage de méthadone à la BHD nécessite une réduction de la dose au moins jusqu'à 30 mg et un intervalle libre d'au moins 24-48 heures entre la dernière prise de méthadone et la première prise de BHD et l'apparition des signes de sevrage. Il est recommandé d'orienter le patient vers un addictologue.

Le passage de la BHD vers la méthadone requiert lui aussi un intervalle libre d'une durée d'au moins 12 heures ou l'apparition des premiers signes de sevrage. Il convient de contacter un CSAPA ou un service d'addictologie qui seuls pourront primo-prescrire la méthadone (94).

3. Le sevrage par diminution progressive des doses

On cherche à rendre tolérables les douleurs physiques et la souffrance psychique liées à la phase de manque, dans le cadre d'une démarche volontaire d'arrêt de la prise de codéine.

Des échelles standardisées comme l'échelle de sevrage d'Himmelsbach, l'échelle de Wang, l'*Opiate Withdrawal Scale* (version longue ou brève) permettent de mesurer l'intensité des différents symptômes de sevrage.

Le sevrage s'appuie sur la base du volontariat. Le patient doit être décidé à arrêter sa consommation d'opiacés.

Le sevrage peut être réalisé :

- En ambulatoire : lorsque les conditions de vie et l'environnement du patient le permettent, le sevrage peut être réalisé en consultation. Cela implique un suivi de consultation rapproché, tous les 2 ou 3 jours, voire initialement tous les jours, pour adapter le traitement. La remise directe des médicaments en quantités limitées permet d'ajuster la posologie et de réduire les risques liés

aux conditionnements excessifs. Le problème rencontré dans le cadre de la codéine est son accessibilité en pharmacie de ville sans l'utilité d'une prescription médicale. Il est donc important que le patient soit impliqué dans l'arrêt de sa consommation, il pourra en faire part à son pharmacien pour avoir du soutien.

- En milieu hospitalier : cela concerne la grande majorité des sevrages. La phase de préparation permet de s'assurer du caractère adapté de l'indication du sevrage et de l'absence de contre-indication. Cette évaluation permet aussi de discuter et de choisir, avec le patient, le cadre du sevrage. Des règles de vies sont établies et sont à respecter par le patient. Il peut y avoir une limitation plus ou moins complète des sorties, visites et appels téléphoniques personnels. De plus, le soutien relationnel est un autre élément essentiel du sevrage hospitalier. Cet accompagnement demande disponibilité et compétence, avec un personnel en nombre suffisant et formé. La durée de l'hospitalisation varie selon les patients et le produit concerné. Dans une période où les polytoxicomanies sont de plus en plus fréquentes, les durées de séjour ne peuvent être inférieures à une semaine.

De plus, on cherche à gérer les symptômes liés au syndrome de sevrage. Les antalgiques et les antispasmodiques sont administrés contre les douleurs viscérales. Les benzodiazépines diminuent l'angoisse et les crampes musculaires, favorisent le sommeil mais présentent des risques d'abus en ambulatoire. Les neuroleptiques sédatifs peuvent être également utiles. La clonidine est efficace sur les signes noradrénergiques mais expose à une hypotension orthostatique. C'est la molécule la plus fréquemment utilisée pour cette prise en charge. Son utilisation est réservée dans un cadre de soins hospitalier.

L'accompagnement psychothérapeutique, dans ce type de sevrage, est aussi primordial (78,103).

IV. Place du pharmacien dans la lutte du mésusage et de la dépendance à la codéine

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité par excellence. C'est celui qui constitue une porte d'entrée facilement accessible au système de soins. Il est, de ce fait, un acteur incontournable dans le mésusage et la dépendance aux médicaments, notamment aux médicaments codéinés. De plus, il a une connaissance parfaite de la pharmacologie et du caractère addictogène que peuvent engendrer certaines molécules comme la codéine. Il n'est pas là juste pour dispenser « des boîtes » mais doit prendre soin des patients en guidant leur prise de médicaments qui est l'une de ces missions principales. Le pharmacien et son équipe ont donc différents rôles à jouer lors de la dispensation de médicaments codéinés avec ou sans ordonnance pour éviter mésusage et dépendance. Ils doivent avoir un investissement total dans l'initiation et le suivi des TSO en respectant le protocole thérapeutique mis en place et le cadre réglementaire.

L'autre atout majeur du pharmacien d'officine est l'écoute, l'échange avec ses patients.

A. Dispensation de médicaments codéinés sur prescription

1. Le dossier pharmaceutique (DP)

a) Rôle du dossier pharmaceutique

Le Dossier pharmaceutique (DP) a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. En France, on compte 34 816 982 DP actifs. 99,8% des pharmacies sont connectées au DP ce qui représentent 22126 officines. Ces chiffres datent du 19 septembre 2016.

Le DP contribue à sécuriser la dispensation des médicaments en permettant d'éviter les risques d'interactions entre médicaments et les traitements redondants, ceci de manière rapide, simple et efficace. Il aide le pharmacien à agir efficacement contre l'iatrogénèse médicamenteuse. En effet, le DP permet aux pharmaciens de consulter l'historique des médicaments qui ont été dispensés aux patients au cours des 4 derniers mois (au cours des 3 dernières années pour les médicaments biologiques et au cours des 21 dernières années pour les vaccins).

Ainsi, le DP comporte les informations permettant d'identifier son bénéficiaire (nom de famille, prénom, date de naissance, sexe...) et les données recueillies par le pharmacien au moment de la dispensation (identification, quantité et date de délivrance des médicaments avec ou sans ordonnance). En revanche, le DP ne donne pas d'informations relatives au prescripteur, à la posologie, à la durée du traitement et aux prix des médicaments (104,105).

b) Fonctionnement du dossier pharmaceutique

Tous les officinaux peuvent proposer le DP. La création du DP nécessite d'introduire successivement la carte professionnel de santé du pharmacien et la carte vitale du patient dans un lecteur à double entrée, une procédure qui permet de sécuriser le transfert des données. Après avoir recueilli le consentement verbal du patient, indispensable à toute ouverture, le pharmacien crée le DP. Il remet ensuite une attestation de création, éditée sur papier, au bénéficiaire du dossier. Le DP n'est aucun cas stocké sur la carte vitale du patient mais bien chez un hébergeur agréé. Lorsque le pharmacien alimente le DP, en scannant le code-barres des médicaments dispensés, le logiciel détecte immédiatement les éventuels risques de redondances ou d'interactions médicamenteuses. Conformément à ses droits, le patient peut choisir de ne pas inscrire certaines de ses dispensations dans son dossier. Une attestation de « refus d'alimentation », éditée sur papier lui est alors remise. L'édition du DP peut également être possible sur simple demande du patient. Le pharmacien lui remet en main propre une copie intégrale des dispensations des 4 derniers mois contenus dans son dossier. Le patient peut aussi exiger que son DP soit clôturé. Dans ce cas, une attestation de clôture, indiquant les conséquences de ce choix est remise au patient. Après trois refus du patient, la création du DP se bloque de manière irréversible. Pour susciter l'adhésion du patient, nous nous devons donc d'expliquer le fonctionnement du DP, son intérêt (partie IV.A.1.c) et l'informer de ses droits. Une brochure d'information destinée aux patients, mise à jour en septembre 2016, doit être remise lors de la création du DP (*Annexe 13*) (104,105).

c) Intérêt pour les pharmaciens

La mise en place du DP constitue un outil évolutif majeur pour l'officine qui permet de révéler les actes de dispensation et leur traçabilité. Pour le pharmacien d'officine, il sert de support au suivi thérapeutique des patients et de tous les actes de

dispensation en permettant d'éviter des redondances de traitement et des interactions médicamenteuses. C'est également le support idéal d'information des actes de pharmacovigilance, des alertes sanitaires, des rappels et retraits de lots, des ruptures d'approvisionnement. Le DP assure également la lutte contre le nomadisme pharmaceutique lorsque le patient s'adresse à plusieurs pharmacies. Par exemple, cela nous permettrait de déceler un patient qui chercherait ses ordonnances de médicaments codéinés dans plusieurs pharmacies à quelques jours d'intervalles. Dans ce cas, on peut enclencher le dialogue avec le patient, avertir les différentes pharmacies dispensatrices ou encore appeler les prescripteurs concernés. Le DP constitue également une bonne occasion d'engager l'échange avec les patients, notamment sur les questions d'observance. C'est aussi un moyen d'impliquer l'ensemble de l'équipe officinale dans le suivi du traitement du malade.

Le DP peut tant bien être utilisé en cas de prescription médicale que pour une délivrance sans ordonnance à condition d'avoir la carte vitale du patient.

Autre point important à souligner pour rassurer les patients : la confidentialité des données. Le pharmacien en est le garant. Aucune information n'est divulguée à des tiers. La sécurité sociale, les assureurs, les mutuelles et autres complémentaires santé n'y ont pas et n'y auront jamais accès.

Proposer le DP, c'est une formidable occasion d'expliquer aux patients les missions remplies par le pharmacien et sa place centrale dans la chaîne de soins.

Toutefois, cet outil ne peut être efficace que si il y a une mobilisation réelle de l'équipe officinale, le consentement éclairé du patient et sa consultation régulière.

De plus, on note que 97% des pharmaciens considèrent que le DP favorise une sécurité accrue des délivrances (104,105).

2. Analyse de l'ordonnance et conseils associés

Afin de permettre la dispensation d'une ordonnance, le pharmacien doit en faire l'analyse pharmaceutique, conclure sur sa validité et mettre à disposition du patient des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il doit « assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament » (Article R.4235-48 du CSP).

Le pharmacien d'officine doit demander la présentation de l'ordonnance originale et s'assurer de son authenticité. Il s'agit principalement de la date de l'ordonnance, de

la compétence et de la signature du prescripteur, de la posologie, de la dénomination du médicament, de la durée du traitement, des noms, prénoms, âge et sexe du malade, et si nécessaire de sa taille et de son poids (indispensable en pédiatrie).

Suite à cela, il est essentiel de savoir pour quelle pathologie les médicaments ont été prescrits. Pour la codéine, s'agit-il d'une prise en charge de la douleur ou alors d'une prise en charge de la toux ? En se référant à la spécialité prescrite et aux autres médicaments contenus sur l'ordonnance, le diagnostic est en général assez simple à poser. Ce diagnostic permet de conseiller le patient (plan de prise, conseils hygiéno-diététiques...).

L'analyse de l'ordonnance permet également de voir si il y des contre-indications et de détecter et gérer les interactions médicamenteuses.

Cependant, l'ordonnance n'exclut pas la vigilance du pharmacien. Les résultats de l'enquête OSIAP de 2012 sont particulièrement instructifs : les ordonnances suspectes sont en majorité des ordonnances simples (53,7%). Viennent ensuite les ordonnances bizones (21,6%), les ordonnances sécurisées (18,5%) ou hospitalières (10,4%).

Le critère de suspicion le plus fréquent (32,6%) est la falsification (ordonnances photocopiées, scannées, fabriquées par ordinateur). Le critère de modifications de posologie, de la durée de prescription ou du nombre de boîtes, qui était auparavant le plus fréquent, arrive en deuxième position avec 23,7%. Les ordonnances avec une calligraphie suspecte sont également rapportées avec une fréquence de 23,7%. Le nombre d'ordonnances avec chevauchement est, lui, en augmentation et atteint près de 10%. Ces ordonnances sont en majorité présentées par des patients hommes âgés en moyenne d'une quarantaine d'années.

Pour ce qui est du contenu des ordonnances qui doivent particulièrement attirer l'attention du pharmacien, on retrouve en 8^{ème} position l'association codéine-paracétamol (derrière certaines benzodiazépines, le tramadol et le paracétamol) (76,106).

3. Le refus de vente

« Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament » : ce principe déontologique est énoncé dans l'article R.4235-61 du CSP.

Les médecins sont libres de leurs prescriptions. Toutefois, le pharmacien et l'équipe officinale ne sont pas des exécutants « aveugles ». Si la prescription est jugée litigieuse, il est impératif de contacter le prescripteur avant de prendre la décision d'honorer la délivrance ou au contraire de la refuser. Il est indispensable de confier cette responsabilité à un pharmacien. Au cours de l'échange avec le prescripteur, le pharmacien doit garder une attitude critique et « veiller » à préserver la liberté de son jugement professionnel dans l'exercice de ces fonctions. Le seul fait d'appeler le médecin n'exonère pas le pharmacien de sa responsabilité. La jurisprudence considère même que cela constitue une faute « d'accorder une trop grande confiance à l'auteur de la prescription litigieuse ». Le refus de délivrance est un devoir dès lors qu'un risque pour le patient a été identifié.

Si le pharmacien décide de refuser la délivrance, il doit informer le prescripteur et mentionner le refus sur l'ordonnance. Le refus de délivrance doit être motivé par le caractère dangereux de la prescription. L'intérêt de la santé du patient doit toujours prévaloir sur toute autre considération. Il est conseillé de garder une trace des ordonnances ayant donné lieu à un refus de délivrance. Cette traçabilité contribue à la démarche qualité de l'officine.

Dans tous les cas, il faut faire notre possible pour ne pas délivrer une ordonnance litigieuse sans nous mettre en danger physique. En cas de menaces graves, il reste préférable de délivrer et mettre une trace sur l'ordonnancier telle que délivrance sous menace, refus de donner identité et adresse par exemple (107,108).

B. Rôle du pharmacien dans la dispensation de traitements substitutifs aux opiacés

Selon l'article R-4235-2 du code de déontologie des pharmaciens, « le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage » (109).

Par ailleurs, les causes de l'engagement du pharmacien dans l'accompagnement d'un patient dépendant aux opiacés peuvent être multiples. Tout d'abord, humaines :

le pharmacien peut échanger avec le patient, l'aider, rencontrer d'autres professionnels de santé. Il y a aussi des raisons légales puisque le pharmacien a pour mission de lutter contre les toxicomanies comme il a été stipulé précédemment et ce dernier est le seul à pouvoir délivrer les TSO qui font partie du monopole pharmaceutique.

1. Collaboration médecin-pharmacien

La relation, le dialogue entre le médecin et le pharmacien d'officine qui s'occupent du patient sous TSO est primordiale, quoique malheureusement souvent inexistante. Un coup de fil rapide pour discuter du patient et de son traitement ne coûte rien et peut pourtant apporter beaucoup dans la prise en charge. Le médecin doit appeler le pharmacien pour lui demander s'il est d'accord pour suivre le patient et l'accompagner dans ses démarches. En fait, la relation est basée sur un triangle médecin-pharmacien-patient. Dans l'idéal, il faudrait que le contact médecin-pharmacien se fasse en présence du patient, ce qui permettrait au pharmacien d'officine de :

- Se faire présenter le patient par le médecin (contexte, femme enceinte, âge, consommation...)
- Connaître les demandes du patient (gestion du manque, préparation au sevrage...)
- Connaître les objectifs de cette première ordonnance (essai posologique, prise en charge...)
- Définir le mode de communication avec le médecin (téléphone, mail...)
- Définir le mode de délivrance.
- Définir la date d'instauration.

En pratique, ce schéma est rarement entrepris par les professionnels de santé. Le patient arrive directement à l'officine afin que son ordonnance soit honorée sans qu'il y ait forcément un contact préalable avec le prescripteur (94).

2. L'accueil du patient

Dans la prise en charge d'un patient sous TSO, l'officine correspond à une zone majeure de dialogue, de rencontre, qu'il faut parfois aménager afin de privilégier cette écoute. Tel qu'il est défini dans l'article 8 de la Convention Nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'Assurance Maladie, « le

pharmacien prévoit dans son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients. Cet espace est réputé adapté dès lors qu'il permet un dialogue entre le pharmacien et le patient en toute confidentialité ». Il est donc recommandé aux officines d'avoir un local à l'abri phonique et visuel pour recevoir le patient. Ce local doit servir pour tout (premiers soins, orthopédie, entretiens pharmaceutiques...) et non pas uniquement pour recevoir le patient toxicomane qui pourrait se sentir gêné et surtout stigmatisé.

Le pharmacien ainsi que l'équipe officinale doivent prendre en charge le patient sans jugement. Il est bon d'avoir un accueil agréable, un bonjour amical, quelques mots et surtout un sourire. L'accueil est un moment important pour le bon déroulement de la première délivrance et pour les suivantes. Le pharmacien doit donc faire attention à son langage visuel et verbal et mettre à l'aise son patient. Il est primordial de conjuguer à la fois respect, écoute et disponibilité sans pour autant tomber dans la pitié. La bonne attitude est rare et ne peut s'acquérir que par la volonté et le travail avec les spécialistes.

Dans tous les cas et quel que soit le traitement, il ne faut pas oublier que c'est un patient que l'on a en face de nous et il faut, si l'on veut s'investir, être l'écoute. Le principal objectif face à un patient que l'on met sous substitution est de créer un lien, de créer une confiance, d'être un référent pour essayer de l'amener progressivement à changer son comportement et lui faire prendre conscience de la dangerosité de la situation dans laquelle il se met (94,107).

3. L'initialisation du traitement

Lors de la première délivrance, il est utile de faire un point avec le patient. Il est important de rappeler qu'il faut débiter le traitement au moins 4 à 24 heures après la dernière prise d'opiacés selon le TSO ou dès les premiers signes de manque. Le pharmacien doit informer le patient sur le mode de prise et surtout sensibiliser sur le respect de la voie d'administration afin d'éviter un possible mésusage. Les interactions des TSO avec l'alcool et les benzodiazépines doivent être abordées ainsi que les conditions de stockage au domicile. Il est aussi bon de dire au patient que l'initialisation du traitement permet de supprimer le manque et l'envie de consommer l'opiacé ainsi que l'intégration dans le système de soins. Il faut que le

pharmacien s'assure de la bonne compréhension du traitement et que la relation pharmacien-patient débute sur de bonnes bases.

Afin d'éviter le mésusage, en accord avec le patient et le médecin, on peut proposer la prise du TSO directement à l'officine. Si cela n'est pas fait, le pharmacien peut demander à ce que le patient rapporte les emballages vides, surtout au début de la prise en charge pour éviter une tentative de revente (94,107).

4. Le suivi du traitement

L'ordonnance doit être délivrée selon la réglementation du TSO en question.

Il est nécessaire de réaliser une fiche de suivi du patient :

- Rangée avec les médicaments restant à donner et la copie de la dernière ordonnance délivrée.
- Comportant nom, prénom, téléphone, nom et prénom du prescripteur, date de la prescription, dates de début et fin de traitement, mode de délivrance et de prise, dates de prise à l'officine soulignées, dates de délivrance, éventuels commentaires...

Chaque commentaire doit être daté et signé et la fiche sera montrée au patient dès sa réalisation. En début de traitement, il est préférable de réserver le suivi d'un patient à une voire deux personnes de l'officine. Une analyse de toutes les fiches des patients de l'officine peut être réalisée périodiquement avec tous les pharmaciens dispensateurs de l'officine.

De plus, la délivrance des TSO s'accompagne d'un suivi « personnel » du patient, ce qui prend beaucoup de temps car le plus souvent ces patients sont en souffrance psychologique. Equilibrer un patient physiquement n'est pas très difficile mais le suivi psychologique l'est beaucoup plus. Souvent une fois le patient équilibré, toutes ses angoisses et difficultés de vie refont surface. Il est nécessaire, pour le pharmacien, de connaître et de suivre la stabilisation du patient (entourage familial, carrière professionnel, projets personnels ...).

De même, il est conseillé d'établir des contacts réguliers entre médecins et pharmaciens afin de suivre l'évolution de la substitution (94).

5. L'arrêt du traitement

Le médecin peut faire part au pharmacien de l'arrêt progressif du traitement. Il est donc primordial, en tant que pharmacien, de soutenir le patient dans son projet

d'arrêter le TSO. Il faut aussi aider le patient à s'interroger sur les motivations de l'arrêt, pour qu'elles ne soient pas dues aux seules influences externes (par exemple, une pression familiale qui pousserait à l'arrêt du TSO). Les modalités de diminution sont bien évidemment fixées et gérées avec le médecin, en fonction des symptômes décrits par le patient. Il est donc illusoire de fixer une date précise quant à l'arrêt définitif du traitement. Aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt du TSO. Il existe cependant des contextes plus favorables que d'autres à l'arrêt (bonne insertion, arrêt de longue date de toutes substances non prescrites) (94).

Le pharmacien, en développant le travail en réseau et les échanges avec d'autres professionnels de santé, a un rôle fondamental dans la prise en charge des patients sous TSO. Toutefois, cela demande un fort investissement et demande d'y passer beaucoup de temps. Le risque aussi est de passer de l'empathie à la sympathie envers le patient. Il est conseillé, pour tout pharmacien ayant envie de suivre des patients sous TSO, de suivre une formation spécialisée, d'impliquer son équipe, de disposer d'un espace adapté à l'entretien et, enfin, de s'appuyer sur des structures régionales ou sur un réseau qui favorisent les contacts avec les autres professionnels.

C. Dispensation de médicaments codéinés sans ordonnance

1. Les différentes recommandations

La prise en charge du patient sans ordonnance doit être organisée et structurée dans sa globalité. Différents temps identifiables composent cet accompagnement. Le respect de la démarche Acropole proposée depuis 2011 par l'ordre national des pharmaciens permet une approche complète et sécurisée, une dispensation réfléchie et une réponse optimale aux attentes du patient (76) :

a) Accueillir

Le pharmacien et l'équipe officinale doivent se rendre entièrement disponibles pour prendre en charge l'interlocuteur. Ceci est une exigence prioritaire. Confortée par un sourire, la prise de contact doit être agréable, chaleureuse et professionnelle. Le port obligatoire du badge permet l'identification de la fonction exercée. Des postes

d'accueil dégagés, agencés pour respecter une confidentialité optimale, doivent permettre un échange ouvert et constructif.

b) Collecter

Il s'agit de laisser au demandeur le temps de s'exprimer afin de bien appréhender l'objet de l'entretien. Le recueil des informations permet au pharmacien d'approcher les motifs de la requête. L'écoute doit être attentive. L'échange doit se faire avec empathie, tact, neutralité et compassion.

c) Rechercher

Compléter les demandes exposées est indispensable. Deux types d'interrogations successives et complémentaires s'imposent :

- Les questions ouvertes : elles sont formulées pour permettre une large expression, afin d'obtenir le plus d'informations possible en un minimum de questions en prenant en compte le contexte du patient. Par exemple, « Que vous arrive-t-il ? », « Comment l'expliquez-vous ? » ...
- Les questions fermées : par leur réponse affirmative ou négative, elles permettent de compléter et préciser les informations recueillies pour affiner le conseil pharmaceutique. Par exemple, « Est-ce bien pour vous ? », « Etes-vous allergique ? », « Prenez-vous d'autres médicaments ? » ...

On peut également consulter le dossier pharmaceutique du patient s'il en possède un ou vérifier l'historique déjà présent. Ceci permet d'éviter les contre-indications, interactions, surdosages et redondances éventuels.

d) Ordonner

Remettre en ordre les déclarations permet de s'assurer que rien n'a été omis. La reformulation concise des propos concrétise la demande. Son approbation par l'interlocuteur est indispensable.

e) Préconiser

L'analyse de l'ensemble des informations collectées permet une évaluation qui détermine la conduite à tenir selon l'alternative soit d'une prise en charge à l'officine, soit d'une orientation extérieure.

f) Optimiser

Il est nécessaire d'expliquer au patient les raisons de la décision prise pour favoriser l'adhésion au traitement préconisé en s'assurant d'être bien compris. Il faut dispenser des conseils hygiéno-diététiques pour en renforcer l'efficacité.

g) Libeller

Développer un plan de prise permet de préciser les modalités d'administration du traitement (inscription de la posologie sur la boîte, quantités maximales par prise et par jour, délai et moment des prises, mise en garde, effets indésirables, associations déconseillées...)

Le pharmacien est encouragé à rédiger une fiche REPO (Résumé Ecrit des Préconisations Officinales), à remettre au patient, qui formalise l'ensemble des recommandations apportées. Cette fiche doit systématiquement comporter les coordonnées de l'officine et l'identité du destinataire. Elle ne doit en aucun cas se substituer à une prescription médicale, ni en prendre sa présentation.

h) Entériner

La finalisation de la démarche entreprise nécessite les actions de conclusion suivantes :

- S'assurer de la compréhension et de l'absence de questions du patient : il est indispensable de laisser la possibilité au patient de s'exprimer sur ce qui a été expliqué précédemment. Un questionnement simple permettra de s'en assurer : « Mes explications ont-elles été assez claires ? » ou « Avez-vous d'autres questions à me poser ? »
- Ouvrir sur une autre demande : pour faciliter la réponse à d'éventuels besoins complémentaires : « Désirez-vous autre chose ? » ou « Avez-vous besoin d'autre chose ? »
- Prendre congé : la signification respectueuse du terme de l'entretien doit transmettre l'intérêt porté et permettre une éventuelle suite à donner : « N'hésitez pas à venir me voir si besoin », « Je reste à votre disposition en cas de besoin » ou « Tenez moi informé(e) »

2. Le devoir de conseil au comptoir

Si le médicament est un produit parmi d'autres, tout le monde s'accorde pour dire qu'il n'est pas un produit comme les autres. Il engage la santé et la vie. La priorité, pour le pharmacien d'officine, est le bon usage du médicament d'autant plus si ce dernier est soumis à prescription médicale facultative.

Selon l'article R.4235-48 du CSP, le pharmacien a « un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale ». Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. Par exemple, il est important lors du conseil de savoir à qui se destine le médicament demandé : si le médicament se destine à un nourrisson ou un enfant, le pharmacien doit rappeler le principe des doses poids souvent utilisées en pédiatrie et prendra le temps d'ouvrir le conditionnement pour indiquer la marche à suivre afin de bien utiliser le dispositif doseur intégré (pipette, cuillère...) (76).

a) Prise en charge de la douleur

Les antalgiques codéinés ne sont pas sans risque sur l'organisme comme nous l'avons vu précédemment et l'automédication ne peut en aucun cas être prolongée sans avis médical avec une vigilance particulière chez les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées.

Certaines douleurs ne sont pas apparentes, il est donc important que le pharmacien soit capable d'aider et de comprendre son patient. La minimalisation de la douleur est également à proscrire. Il ne faut en aucun cas donner l'impression que le patient a une douleur « banale ».

Le pharmacien doit donc poser les bonnes questions afin d'évaluer la douleur :

- Où est localisée la douleur ? Est-ce qu'elle irradie ?
- Depuis combien de temps cette douleur est-elle présente ?
- Quelle est l'intensité de la douleur ? Demander au patient de la noter sur une échelle de 1 à 10 par exemple.
- Qu'est-ce qui la déclenche ou l'améliore ?
- Quelles sont les sensations ressenties, les caractéristiques de la douleur ?
- Comment la douleur évolue-t-elle dans le temps ?
- La douleur est-elle constante ou intermittente ?

- Il y a-t-il d'autres symptômes associés ?
- Il y a-t-il d'autres traitements en cours ?

En fonction des réponses données par le patient, le pharmacien porte son choix sur le médicament le plus adapté en sachant que l'antalgique de premier choix reste le paracétamol seul. La codéine est donc délivrée par le pharmacien si il le juge utile et si il ne note pas de contre-indications ou d'interactions avec les traitements en cours. Bien évidemment, un rappel sur les posologies, les modalités de prise et les risques du l'utilisation prolongée de la codéine sont exposés au patient.

De plus, le pharmacien peut diriger son patient vers une consultation médicale s'il le juge utile (13).

b) Prise en charge de la toux

Lors d'une demande spontanée d'un antitussif par un patient, diverses questions sont à demandées avant de se pencher vers un sirop antitussif codéiné :

- S'agit-il d'une toux sèche ou d'une toux grasse ?
- Depuis combien de temps dure la toux ?
- Il y a-t-il d'autres symptômes associés ?
- Il y a-t-il d'autres traitement en cours ?

La, également, c'est au pharmacien de juger si la dispensation d'un sirop codéiné est nécessaire en prenant compte des contre-indications et des traitements en cours. Un rappel sur les posologies, les modalités de prise et les risques du l'utilisation prolongée de la codéine sont aussi exposés au patient (14).

Une consultation médicale est conseillée par le pharmacien s'il pense que cela est nécessaire.

En conclusion, l'équipe officinale a une obligation de conseil qui doit être renforcée pour les médicaments qui ne sont pas soumis à prescription médicale. Il est donc essentiel que le pharmacien forme et sensibilise son équipe afin d'éviter des encaissements hâtifs de médicaments sans l'analyse pharmaceutique que requiert toute dispensation.

3. Le refus de vente

Comme pour le cas d'une délivrance avec prescription médicale, « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament » (Article R.4235-61 du CSP).

Plusieurs choses peuvent alerter le pharmacien suite à une demande de médicaments codéinés :

- L'âge du patient (jeune adulte ou adolescent). On peut prendre le cas d'un jeune inconnu de l'officine faisant une demande spontanée de sirop antitussif codéiné.
- Un état de santé qui n'est pas en rapport avec les produits demandés.
- Des réponses évasives aux questions posées.
- Des antécédents d'abus, de dépendance ou un comportement qui pourrait supposer un usage détourné.
- Un achat en grande quantité. Par exemple, un patient demandant 5 boîtes de Codoliprane® lors d'un passage en officine.
- Des achats trop fréquents. Par exemple, un patient venant chercher une boîte hebdomadaire de Prontalgine® (76,108).

En conclusion, la délivrance de médicaments sans prescription nécessite des explications de la part du pharmacien. A lui de trouver les mots justes pour alerter et poser les bonnes questions (âge, poids, physiologie, fréquence des symptômes, facteurs favorisants, allergies connues, autres médicaments...). De plus, le pharmacien doit rester vigilant sur la vente sans ordonnance de produits codéinés. Et devant, toute demande suspecte ou répétée qu'il constate, il doit en faire part au CEIP dont il dépend.

D. Le dispositif de prise en charge en addictologie en France

L'organisation actuelle de la prise en charge des addictions et l'articulation entre les différents dispositifs est fixée par la circulaire DGS/6B/DHOS/02 n°2007-203 du 16 mai 2007 qui vise à « préciser les rôles et articulations de chaque volet du dispositif de prise en charge et de soins aux personnes ayant une conduite addictive ». La circulaire définit trois volets.

Même si elle ne précise pas exactement comment le pharmacien doit articuler sa pratique au sein du dispositif, il est clair que celle-ci doit être pensée en relation avec chacun des secteurs sanitaire, médico-social et de la ville (94).

1. Le volet sanitaire : les structures hospitalières et les différents niveaux

Les structures hospitalières de soins en addictologie visent à proposer une prise en charge globale, graduée et de proximité. Ce pôle offre un ensemble complémentaire de prises en charge assurées en consultations, en hôpital de jour et en hospitalisations complètes. Les structures hospitalières en addictologie sont organisées en un dispositif en 3 niveaux.

a) Le niveau I

Il permet d'assurer les réponses de proximité et, si besoin, les sevrages simples. Il comprend :

- Les consultations hospitalières d'addictologie qui doivent être créées dans chaque établissement de santé doté d'une structure des urgences.
- Des équipes hospitalières de liaison et de soins en addictologie (ELSA).
- Des structures d'hospitalisation permettant de réaliser des sevrages simples.

Une prise en charge de niveau I doit être disponible dans chaque territoire de santé de proximité (110,111).

b) Le niveau II

Niveau spécifiquement addictologique, il comprend des structures bénéficiant de personnel formé à l'addictologie et proposant des prises en charge spécialisées. Ces structures accueillent des patients posant des problèmes particuliers pour lesquels les structures de niveau I n'ont pas permis d'obtenir un résultat suffisant. On répertorie deux types de structures dans ce niveau :

- Les services d'addictologie : il s'agit de structures de prise en charge aigue. Il faudra prendre en compte l'ensemble des conduites addictives et des problèmes posés par les patients, qu'il s'agisse de la conduite addictive elle-même, de ses complications somatiques et/ou psychiatriques et/ou des comorbidités associées.

- Les structures de soins de suite et de réadaptation en addictologie (SSR) : souvent appelées post-cure, ces structures permettent la poursuite de la prise en charge résidentielle de certains patients après les soins aigus, afin de consolider leur abstinence et de mettre en place un projet de réinsertion et de réadaptation.

Depuis 2006, la répartition géographique des structures de niveau II est revue en fonction des besoins de chaque région et des projets thérapeutiques de ces structures de façon à assurer une couverture satisfaisante du territoire (110,111).

c) Le niveau III

Ce niveau correspond aux services d'addictologie hospitalo-universitaires. Ces services assurent, en plus des missions de niveau II, des activités de formation, d'enseignement et de recherche. Chaque centre hospitalier universitaire doit disposer d'un service d'addictologie de niveau III (110,111).

2. Le volet médico-social

Ce dispositif médico-social en addictologie doit être en capacité de remplir les 4 missions suivantes :

- Développer des interventions précoces auprès des usagers dès le début des consommations pour en limiter les risques et prévenir l'aggravation vers la dépendance.
- Apporter les aides nécessaires par toutes les ressources accessibles, tout au long du parcours de soins et d'accompagnement pour diminuer les dommages sanitaires et sociaux liés aux addictions.
- Favoriser l'accès aux soins en offrant des services spécialisés proches et adaptés.
- Assurer les soins et l'accompagnement médical, psychologique et social spécifiques et utiles aux personnes souffrant d'addiction (111).

a) Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)

Les CSAPA remplacent les structures auparavant séparées entre les centres de cure ambulatoire (CCAA) en alcoologie et les centres de soins spécialisés en toxicomanies (CSST), en les rassemblant sous un statut juridique commun. Ils

s'adressent aux sujets en difficulté avec leur consommation de substances psychoactives, licites ou illicites. Ils reçoivent également des individus souffrant de dépendances comportementales, notamment les joueurs pathologiques. Les CSAPA se caractérisent par leur caractère pluridisciplinaire. Leurs équipes regroupent professionnels de santé et travailleurs sociaux, avec pour objectif la réalisation de prises en charges globales médico-psychosociales. Les CSAPA assurent des missions de réduction des risques (RDR), de prévention, de diagnostic et de prise en charge thérapeutique (110).

b) Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD)

Les CAARUD s'adressent, en général, à un public souvent fragile. En 2012, on en comptait 153 sur le territoire français. Les actions de réduction des risques (RDR) qui y sont engagés visent à :

- Limiter l'impact des consommations de drogues, notamment les infections virales.
- Informer sur les risques des différentes substances et pratiques.
- Favoriser l'accès aux soins, aux droits sociaux et à des conditions de vie acceptables, sans toutefois exiger au préalable des usagers un arrêt des consommations.

Ainsi, les CAARUD reçoivent en majorité des usagers qui, s'ils peuvent être suivis par le système de soins, spécialisé ou non en addictologie, connaissent en général des usages plus problématiques et moins « maîtrisés » que l'ensemble des consommateurs. Ils vivent également souvent dans des situations sociales plus précaires (57).

3. Le volet « ville »

Ce pôle assure la prise en charge médicale non spécifique en ambulatoire. Il comprend les médecins généralistes et les centres de santé qui se retrouvent en première ligne face aux problématiques d'addiction. Ainsi, il est essentiel pour une bonne efficacité du dispositif global de prévention et de soins en addictologie, de coordonner les pôles hospitalier et médico-social spécialisés avec la ville, pôles qui occupent une place essentielle, notamment dans le repérage et l'intervention précoces (110,111).

a) Place du médecin généraliste

Les médecins généralistes peuvent être sollicités du fait de leur proximité, de leur permanence, de leur connaissance du patient et de son entourage. Pour la prise en charge en addictologie, ils offrent :

- Un rôle de soin et d'orientation du patient.
- Un soutien auprès du patient et de sa famille.
- Une coordination et un lien avec les institutions spécialisées.
- Une prévention auprès de la jeune population.

De plus, certains d'entre eux ayant acquis une pratique et des compétences en addictologie peuvent offrir des compléments, des relais ou des alternatives particulièrement adaptés aux structures spécialisées dans le dispositif général (94,112).

b) Les réseaux de santé

Selon la loi du 4 mars 2002, « les réseaux de santé ont pour objet de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires, notamment de celles qui sont spécifiques à certaines populations, pathologies ou activités sanitaires. Ils assurent une prise en charge adaptée aux besoins de la personne tant sur le plan de l'éducation de la santé, de la prévention, du diagnostic que des soins. Ils peuvent participer à des actions de santé publique. Ils procèdent à des actions d'évaluation afin de garantir la qualité de leurs services et prestations. Ils sont constitués entre les professionnels de santé libéraux (médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens, assistants sociaux, infirmiers, éducateurs, psychiatres...), les médecins du travail, des établissements de santé, des centres de santé, des institutions sociales ou médico-sociales et des organisations à vocation sanitaire ou sociale, ainsi qu'avec des représentants des usagers ».

Ainsi, le principal but des réseaux est de permettre pour une personne donnée, quel que soit la porte d'entrée, de bénéficier de soins adaptés et d'une orientation facilitée et coordonnée.

Pour qu'un réseau prenne vie et se développe par la suite, il faut qu'il y ait à la base un initiateur motivé et indispensable, un père fondateur qui a suffisamment d'énergie pour porter le réseau à bout de bras pendant plusieurs années. Il faut également que le réseau repose sur le volontariat de ses membres et non sous la contrainte.

Chaque acteur du réseau a ses propres responsabilités, il est à la fois récepteur et émetteur, tout ceci dans le but de considérer le patient dans sa globalité et sa complexité. Par conséquent, le fonctionnement des réseaux dépend des motivations des différents professionnels de santé et de leur capacité à s'engager dans ce mode de travail. Les réseaux doivent apporter une valeur ajoutée par rapport à une pratique basée sur des professionnels indépendants.

D'autre part, l'une des bases fondamentales pour qu'un réseau fonctionne est la communication : la communication entre les différents professionnels de santé, l'échange avec les patients et la discussion avec les diverses institutions environnantes.

Le réseau toxicomanie est un réseau centré sur une problématique : la toxicomanie ou plus largement la dépendance. Un acteur seul ne pourrait pas assumer la globalité de la prise en charge du patient dépendant, c'est pourquoi la création de réseaux multi-professionnels va de soi (112).

4. Place du pharmacien d'officine dans les phénomènes de dépendance

Actuellement, la place et les compétences du pharmacien d'officine en lien avec les secteurs médico-social et sanitaire sont peu connues ou reconnues. Le pharmacien est peu présent dans les textes et protocoles officiels dans lesquels il apparaît généralement sous l'intitulé « autres professionnels de santé » sans que soient précisées ou mises en avant les spécificités de sa formation, de son métier et ses compétences. C'est pourquoi il est nécessaire de faire le point sur la place du pharmacien d'officine au sein de cette interface et de valoriser ses compétences auprès des autres professions.

a) La loi HPST et le pharmacien d'officine

L'article 38 de la loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 expose des changements sans précédent chapitre « Pharmacie d'officine » du CSP en instaurant des activités nouvelles pour la pharmacie d'officine (113).

« Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

- Contribuent aux soins de premier recours définis à l'article L. 1411-11.
- Participent à la coopération entre professionnels de santé.
- Participent à la mission de service public de la permanence des soins.

- Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé.
- Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 à L. 1161-5.
- Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ayant souscrit la convention pluriannuelle visée au I de l'article L. 313-12 du même code qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur.
- Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médicaments destinés à en optimiser les effets.
- Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».

Cette loi HPST de 2009, a créé le « pharmacien correspondant ». Comme l'indique le décret du 5 avril 2011 relatif aux missions du pharmacien d'officine correspondant, ce pharmacien est désigné par le patient en accord avec son médecin traitant dans le cadre d'un protocole de soin. C'est dans ce cadre qu'il peut, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médicaments destinés à en optimiser les effets. Le pharmacien correspondant devient un acteur clé dans la prise en charge des patients atteints de pathologies chroniques. Ces dispositions témoignent d'une reconnaissance des compétences du pharmacien par le législateur. Malgré son intérêt, notamment dans le cadre du suivi des problématiques addictives, le dispositif est toutefois lourd à mettre en place puisque chaque protocole doit obtenir l'accord de l'agence régionale de la santé. De ce fait, il semble que le dispositif soit encore peu développé (94).

La même loi HPST a par ailleurs donné aux professionnels la possibilité de créer des sociétés interprofessionnelles de soins ambulatoires (SISA). Les SISA peuvent

regrouper des professionnels de santé et notamment des pharmaciens dans le but de répondre spécifiquement à un exercice pluridisciplinaire. Les professionnels souhaitant s'y impliquer doivent soumettre un protocole de coopération à leur agence régionale de santé. Ce nouveau mode d'exercice pluridisciplinaire permet au pharmacien d'être intégré dans des protocoles locaux élaborés dans le cadre des maisons de santé, des centres ou pôles de santé. L'addiction, dans sa chronicité et son approche pluridisciplinaire, peut apparaître de façon dans ces projets de soins (94).

Les différents dispositifs qui émanent de la loi révèlent l'envie de placer le pharmacien d'officine au cœur du système de santé.

b) Le pharmacien d'officine au cœur des addictions

Il est difficile de faire un état de lieux précis des coopérations entre le pharmacien et les secteurs sanitaire et médico-social et de la ville. En effet, il n'existe pas de données récentes sur la participation des pharmaciens d'officine aux réseaux de santé addictologie qui existent sur le territoire national. Cependant, seuls 5,8% des pharmaciens déclaraient participer à un réseau en 2003.

Afin de s'impliquer dans le dispositif d'addictologie, l'objectif principal pour le pharmacien d'officine est d'améliorer et optimiser le repérage et la prise en charge des personnes ayant une conduite addictive. Plusieurs options s'offrent à lui :

- Participer ou organiser des rencontres pluridisciplinaires sur la thématique des addictions : il s'agit de mettre en place des rencontres pluridisciplinaires qui permettraient de mieux connaître les compétences et les problématiques de chaque professionnel du parcours. Ces rencontres peuvent prendre la forme de formation, de réunion de concertation pluridisciplinaire, d'intervision...
- S'impliquer dans les réseaux en addictologie : être membre d'un réseau en addictologie permet de bénéficier d'un soutien dans sa pratique et dans la prise en charge des patients.
- S'impliquer dans les projets des maisons de santé et pôles de santé.
- Partager son temps de travail entre officine et CSAPA : les postes de pharmacien en CSAPA sont ouverts aux sections D, E ou H. Etre salarié d'un CSAPA et d'une officine est une situation idéale pour favoriser les liens entre la ville et le médico-social. Le pharmacien d'officine a toutes les compétences

pour cette fonction et apporte sa connaissance du terrain. Outre la délivrance des médicaments, le pharmacien apporte ses connaissances sur la sécurisation du circuit du médicament ou sur la pharmacie clinique comme la iatrogénie, les interactions médicamenteuses, les adaptations posologiques... D'autre part, il peut être intégré dans des projets de recherches ou des enquêtes.

- Proposer des protocoles de prise en charge des addictions aux médecins généralistes. Ces protocoles peuvent prendre la forme d'une feuille contenant les points nécessaires à aborder avec le patient, répartis entre le médecin et le pharmacien (94).

V. Conclusion

Les substances donnant lieu à une pharmacodépendance sont bien connues du pharmacien d'officine. Les dérivés morphiniques, dont la codéine, font partie des substances thérapeutiques les plus addictives. Le détournement de la codéine est un phénomène connu de longue date et qui est, malheureusement, encore d'actualité.

Dans les années 90, avec les ventes excessives du Neo-Codion®, les pharmaciens ont dû faire face à des demandes abusives de cette spécialité par les toxicomanes en manque d'héroïne. Heureusement depuis l'arrivée des TSO, ce phénomène tend à diminuer. En outre, d'autres phénomènes ont vu le jour et que le pharmacien doit gérer tant bien que mal au comptoir. C'est le cas d'achats d'antitussifs codéinés, par les jeunes, pour la fabrication de boissons alcoolisées ou non afin d'être dans un état de « défonce ».

Le retrait du dextropropoxyphène, en 2011, a également eu un impact majeur sur les ventes d'antalgiques codéinés. Les prescripteurs se sont alors rabattus en premier lieu sur l'association paracétamol-codéine favorisant chez certains patients des problèmes de dépendance. De plus, cette association se trouve dans le top 10 des médicaments apparaissant le plus sur des ordonnances falsifiées. On peut également la retrouver dans des spécialités vendues sans ordonnance.

Dans notre département du Nord-Pas-de-Calais, les médicaments codéinés restent sous haute surveillance car on remarque que les ventes que ont augmenté de façon significative.

Au regard de tous ces éléments, la question sur l'exonération de la codéine pourrait être posée. Pourquoi bénéficie t-elle encore de cette exonération alors que l'on a conscience des détournements qu'elle subit et de la dépendance qu'elle entraîne ? D'autant plus que du fait de cette exonération, le patient dit dépendant peut recourir au nomadisme pharmaceutique, difficile à gérer en tant que pharmacien d'officine. La question reste à ce jour sans réponse.

L'objet de cette Thèse sur le mésusage et la dépendance fait référence à la codéine mais en règle générale, le pharmacien d'officine doit être vigilant pour éviter ces phénomènes quel que soit le médicament en apportant une attention particulière aux benzodiazépines. C'est en effet cette classe de molécules qui est la plus sujette à des détournements et à des falsifications d'ordonnances. Par ailleurs, l'ANSM met en

lien son site internet une liste aidant les pharmaciens à suivre les médicaments faisant l'objet d'addictovigilance. A ce jour, plusieurs morphiniques tels que le fentanyl, le tramadol, la buprénorphine haut dosage et la méthadone y apparaissent. Cet outil est donc indispensable.

Aussi, les CEIP constituent une aide importante pour les pharmaciens d'officine afin d'obtenir des éléments de réponses sur les pharmacodépendances. Le pharmacien a l'obligation afin de lutter contre le mésusage des médicaments de notifier tous les cas d'abus et de pharmacodépendance grave au CEIP dont il dépend.

Pour le pharmacien, l'amélioration de la prise en charge des problèmes d'addiction passe par des démarches de formations et par des mesures d'accompagnement du patient. L'élaboration d'un dialogue avec le patient est primordiale. Ce dialogue doit s'étendre aux autres professionnels de santé particulièrement les médecins pour améliorer la prise en charge des patients dépendants. Cependant, les pharmaciens d'officine formés et impliqués dans les problèmes d'addiction restent minoritaires car un vrai temps d'implication est requis. La prise en charge des patients dépendants aux opiacés notamment à la codéine pose aussi problème pour un grand nombre de pharmaciens car ils manquent de formations en addictologie et ont une mauvaise perception du patient dépendant. Pour ceux qui sont sensibilisés à ce sujet, l'implication dans des réseaux de soins et la collaboration avec d'autres professionnels de santé restent la clé pour apporter des solutions adéquates aux patients pharmacodépendants.

Bibliographie

1. Le Marec C. Histoire de l'opium: du pavot aux alcaloïdes de l'opium. *Histoire et douleurs*. 2004 ; 5(2) : 83-98.
2. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4^{ème} édition. Lavoisier. 2009 ; 1079-1090.
3. Warolin C. Pierre-Jean Robiquet (Rennes, 14 janvier 1780- Paris, 29 avril 1840). *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1999 ; 87 (321) : 97-110.
4. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *EMC- Anesthésie et réanimation*. 2011 ; 1-22.
5. Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. *Addiction*. 1997 ; 92(3) : 267-77.
6. Pharmacopée européenne 9.0 Tome II. 2016.
7. Korsia-Meffre S. Des chercheurs découvrent comment produire de la codéine et de la morphine avec des levures génétiquement modifiées. *Vidal.fr*. 2015 ; Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/15567/des_chercheurs_decouvrent_comment_produire_de_la_codeine_et_de_la_morphine_avec_des_levures_genetiquement_modifiees/ (consulté le 19 septembre 2015)
8. Observations sur les statistiques communiquées sur les stupéfiants. *INCB*. 2013 ; 56-7.
9. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Annales pharmaceutiques françaises*. 2010 ; 68(1) : 3-11.
10. Matthes H. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature*. 1996 ; 383 : 818-23.
11. Rioufol M-O. Physiologie de la douleur. *Soins aides-soignantes*. 2008 ; 5(20) : 14-5.
12. Rault P. Thèse de doctorat en pharmacie : Morphinomimétiques et addictologie: intérêts et limites des nouvelles formulations orales de méthadone. Université Paris Descartes. 2011. 235 p.
13. La douleur. *Inserm*. 2016. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur> (consulté le 16 décembre 2016)
14. Belin N, Bontemps F. Antitussifs et mucolytiques. *Le moniteur des pharmacies*. 2010 ; 2829 : 7-8.

15. La codéine. *Thériaque*. 2016. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SAC&id=2753> (consulté le 13 septembre 2016)
16. Restrictions d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants - Le CMDh approuve la recommandation du PRAC. *EMA*. 2013. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500144850.pdf (consulté le 13 septembre 2016)
17. Le Quan Sang K, Levacher M, Thalabard J. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Science et sports*. 2005 ; 20 : 218-221.
18. La codéine. *Centre de référence sur les agents tératogènes*. 2016. Disponible sur: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=codeine> (consulté le 9 novembre 2016)
19. Pepin G, Chèze M, Dumestre-Toulet V, Eysseric H, Labat L. Conduite automobile et opiacés: bases bibliographiques pour un consensus de la Société française de toxicologie analytique. *Toxicologie analytique et clinique*. 2015 ; 27(3) : 153-64.
20. Chèze M. Opiacés, opioïdes, et produits de substitution: toxicologie. *EMC-Biologie médicale*. 2016 ; 11(1) : 1-13.
21. Gauthier Y. ATU pour la naloxone en spray nasal. *Le moniteur des pharmacies*. 2016 ; 3139 : 16.
22. Ben Kelil M, Tracqui A, Jamey C, Ludes B. Intoxications mortelles aux opiacés/opioïdes expertisées dans le laboratoire de toxicologie médico-légale de l'IML de Strasbourg durant la période 2000-2009. *La revue de médecine légale*. 2012 ; 3(1) : 19-26.
23. Spécialités contenant de la codéine. *Thériaque*. 2016. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php# (consulté le 17 septembre 2016)
24. Ministère de la santé. Arrêté du 22 Février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. *Légifrance*. 1990.
25. Crocq MA. Les principes du DSM. *Annales médico-psychologiques*. 2014 ; 172(8) : 653-8.
26. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. *Annales médico-psychologiques*. 2014 ; 172(8) : 677-80.
27. International classification of diseases (ICD). *OMS*. 2014. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (consulté le 13 novembre 2016)

28. Code la santé publique. *Légifrance*. 2014. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665> (consulté le 17 novembre 2016)
29. Thoer C, Pierret J, Levy JJ. Quelques réflexions sur des pratiques d'utilisation des médicaments hors cadre médical. *Drogues, santé et société*. 2008 ; 7(1) : 19-54.
30. Article R5121-152 du code de la santé publique. *Légifrance*. 2016.
31. Aubin H. Préparez-vous à entrer dans la cinquième dimension. *Alcoologie et addictologie*. 2011 ; 33 (1) : 3-4.
32. Critères d'abus et de dépendance selon le DSM-IV. *HAS*. 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_dsm-iv_abus_dependance_sevrage.pdf (consulté le 12 novembre 2014)
33. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives, Utilisation nocive pour la santé. *OMS*. 2014. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition2/fr/ (consulté le 15 novembre 2014)
34. Article R5132-97 du code la santé publique. *Légifrance*. 2016.
35. Rodriguez-Testal J-F. From DSM-IV-TR to DSM-5: Analysis of some changes. *International journal of clinical and health psychology*. 2014 ; 14 (3) : 221-31.
36. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5^{ème} édition. *American psychiatric association*. Elsevier Masson. 2015. 1176 p.
37. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives, Syndrome de dépendance. *OMS*. 2014. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/ (consulté le 12 novembre 2014)
38. Pharmacodépendance (Addictovigilance). *ANSM*. 2014. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0) (consulté le 23 novembre 2014)
39. Plaquette de présentation des CEIP. *AFSSAPS*. 2004. Disponible sur : http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R375/A5365/Plaquette-CEIP.pdf (consulté le 2 novembre 2014)
40. Convention des nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes. 1988. Disponible sur : https://www.unodc.org/pdf/convention_1988_fr.pdf (consulté le 4 novembre 2014)

41. Article R5132-112 du code de la santé publique. *Légifrance*. 2014.
42. Addictovigilance: les programmes d'observation, les enquêtes du réseau. *Addictovigilance*. 2014. Disponible sur : <http://www.addictovigilance.fr/programmes> (consulté le 6 novembre 2014)
43. CEIP, Outils. 2014. Disponible sur: <http://www.centres-pharmacodependance.net/outils/index.html> (consulté le 13 octobre 2014)
44. Pharmacodépendance: Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes. ANSM. 2014. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/(offset)/3) (consulté le 22 novembre 2014)
45. Jouanjus E. Comment identifier un signal en addictovigilance? *Thérapie*. 2015 ; 70(2) : 113-22.
46. Présentation de la MILDECA. 2014. Disponible sur: http://www.drogues.gouv.fr/fileadmin/user_upload/site-pro/01_2014_la_mildeca/pdf/plaquette-presentation_MILDECA_FR_2014_06.pdf (consulté le 4 novembre 2014)
47. OFDT: Observatoire français des drogues et des toxicomanies. *OFDT*. 2014
48. Présentation du CiFAD. *Drogues.gouv.fr*. 2014. Disponible sur: http://www.drogues.gouv.fr/fileadmin/user_upload/site-pro/01_la_mildt/07_operateur_mildt/02_CIFAD/pdf/Plaquette_CIFAD_2013.pdf (consulté le 4 novembre 2014)
49. Présentation de L'A.N.P.A.A. 2014. Disponible sur: <http://www.anpaa.asso.fr/images/stories/201207telechargements/anpaa-a-pour-but.pdf> (consulté le 4 novembre 2014)
50. Salomon L. Cerveau, drogues et dépendances. Edition Belin. 2010. 143 p.
51. Angel P, Richard D, Valleur M, Chagnard E. Toxicomanies. Edition Masson. 2005 ; 2 : 91-133.
52. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain: A literature review. *European journal of pain*. 2007 ; 11 : 490-518.
53. Roche G. Thèse de doctorat en pharmacie : Addiction aux antalgiques opioïdes: deux études pharmacoépidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles. Université Toulouse III. 2014. p.121.
54. Meldon K. Misuse of and dependance on opioids: study on chronic pain patients. *Canadian family physician*. 2006 ; 52 : 1081-7.

55. Roussin A, Roche G, Authier N. Sevrage des antalgiques de palier 2: codéine, tramadol, poudre d'opium. *Addict'auvergne*. 2013. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/sevrage-codeine-tramadol-opium/> (consulté le 27 octobre 2015)
56. Nalpas B. Addictions. *Inserm*. 2014. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions> (consulté le 18 octobre 2016)
57. Cadet-Tairou A, Said S. Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2012. *OFDT*. 2015. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxacv1.pdf> (consulté le 22 septembre 2016)
58. Lancial N, Lose S. Tendances récentes et nouvelles drogues. Synthèse des résultats 2014. *OFDT*. 2015. Disponible sur: http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/syntheseTREND2014_Lille.pdf (consulté le 22 septembre 2015)
59. Résumé des caractéristiques du produit Néo-Codion. *Vidal*. 2017. 93^{ème} édition. 1880.
60. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, Compte-rendu de la 85^{ème} réunion du 22 octobre 2009, Adopté le 15 décembre 2009. *ANSM*. 2009. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4651e8f120211629299f96f95425e739.pdf (consulté le 10 octobre 2014)
61. Kempfer J. Le Néo-Codion ou "une substitution sauvage." *SWAPS*. 1997 ; 2 : 27. Disponible sur: http://www.pistes.fr/swaps/2_27.htm (consulté le 12 octobre 2014)
62. Lalande A, Grelet S. Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville, Suivi de patients uagers de drogues en médecine générale, Approche qualitative. *OFDT*. 2001 ; p.154.
63. Synthèse générale sur les phénomènes émergents en 2001. *OFDT*. 2001. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/code01.pdf> (consulté le 10 septembre 2014)
64. Sorbé G, Chabaud F, Binder P, Batejat B, Pierres N, Dupla V. Toxicomanie aux spécialités codéinés, Enquête "codéine un jour." *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 1996 ; 14(96) : 66 -7.
65. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, Compte-rendu de la 98^{ème} réunion du 21 Juin 2012. *ANSM*. 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf (consulté le 30 janvier 2015)

66. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanasis S. A “Krokodil” emerges from the murky waters of addiction. Abuse trends of an old drug. *Life sciences*. 2014 ; 102(2) : 81–7.
67. Desomorphine. Reference. *RIA Novosti*. 2010. Disponible sur : <http://sputniknews.com/russia/20100603159292501/> (consulté le 10 octobre 2014)
68. Russischer Heroinersatz: Todesdroge Krokodil erreicht Deutschland. *Spiegel Online*. 2011. Disponible sur : <http://www.spiegel.de/panorama/justiz/russischer-heroinersatz-todesdroge-krokodil-erreicht-deutschland-a-791273.html> (consulté le 12 octobre 2014)
69. Metdepenningen M. “Krokodil”, la drogue qui tue. *Lesoir.be*. 2011. Disponible sur: <http://www.lesoir.be/archives?url=/lifestyle/sante/2011-10-18/krokodil-la-drogue-qui-tue-870857.php> (consulté le 15 octobre 2014)
70. Bruneau C. Une nouvelle drogue mortelle arrive en Europe. *Le Figaro*. 2011. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/international/2011/10/19/01003-20111019ARTFIG00569-une-nouvelle-drogue-mortelle-arrive-en-europe.php> (consulté le 16 octobre 2014)
71. Rumeurs de circulation de Désomorphine ou « Krokodil », Note d’information du 28 octobre 2011 (actualisée le 4 novembre 2011). *OFDT*. 2011. Disponible sur: http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_desomorphine_111028.pdf (consulté le 6 octobre 2014)
72. Haskin A. A new drug with a nasty bite: A case of krokodil-induced skin necrosis in an intravenous drug user. *JAAD case reports*. 2016 ; 2(2) : 174–6.
73. Le purple drank, un exemple de l’usage détourné de la codéine par les adolescents. *Centre d’addictovigilance de Paris*. 2014. Disponible sur : <http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/> (consulté le 30 janvier 2015)
74. Burns J, Boyer E. Antitussives and substance abuse. *Substance abuse and rehabilitation*. 2013 ; 4 : 75–82.
75. Agnich LE, Stogner JM, Miller BL, Marcum CD. Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. *Addictive behaviors*. 2013 ; 38 : 2445–9.
76. Abus, usage récréatif, addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament. *Les cahiers de l’Ordre national des pharmaciens*. 7^{ème} édition. 2015. p.29. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218948/1249978> (consulté le 10 octobre 2016)
77. Mateus C. Des ados drogués au sirop contre la toux. *Le parisien*. 2015 ; 2348 :13–7.

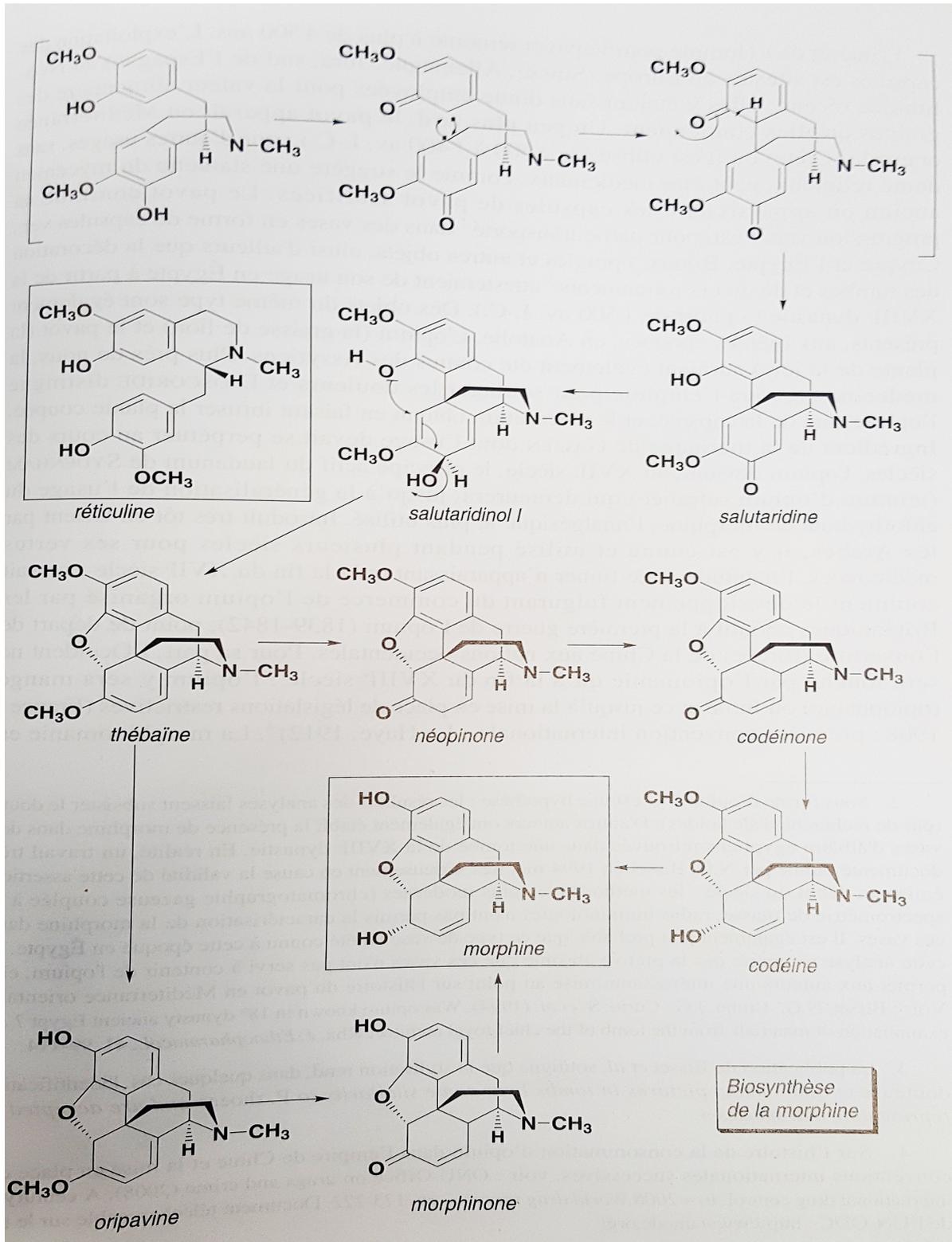
78. Lejoyeux M. Addictologie. 2^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2013. 376 p.
79. Etat des lieux 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. ANSM. 2013. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information> (consulté le 15 octobre 2016)
80. Réunion du comité technique de pharmacovigilance- CT012013033. ANSM. 2013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/47860dababd65356aee23a7c82974954.pdf (consulté le 18 octobre 2016)
81. Vital Durand D, Le jeunne C. Dorosz, Guide pratique des médicaments. 2014. 33^{ème} édition. 1908 p.
82. Remy C, Marret E, Bonnet F. Actualité du paracétamol. *Evaluation et traitement de la douleur*. 2006 ; 639-48.
83. Danel V, Saviuc P. Syndrome hépatotoxique. *Médecine d'urgence*. 2005 ; 41-50.
84. Roussin A. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics ou sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *Ploss one*. 2013 ; 8(10) : 1-10.
85. Wagner G, Sand C, Sachse M. Perianale und rektale ulzera nach abus von paracetamol-codein suppositorien. *Der hautarzt*. 2015 ; 66(3) : 199-202.
86. Réunion Commission AMM N°498 du 28 Avril 2011, Rapport public d'évaluation. AFSSAPS. 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/280c0fe40a2c9cc2ddb4a78f708ae5fa.pdf (consulté le 3 décembre 2014)
87. Teknetzian M. Les AINS. *Le moniteur des pharmacies. Cahier Formation*. 2014 ; 3056.
88. Présentation du Nurofen Plus. *Reckitt Benskiser*. 2012. Disponible sur : <http://www.nurofen.co.uk/nurofen-plus.php> (consulté le 13 novembre 2014)
89. Blackstock M, Lee A. Case report, Hypokalemia and renal tubular acidosis due to abuse of nurofen plus. *Case reports in critical care*. 2012 ; 2012 : 1-3.
90. Frei MY, Nielsen S, Dobbin MD, Tobin CL. Serious morbidity associated with misuse of over-the-counter codeine-ibuprofen analgesics: a series of 27 cases. *MJA medecine and the community*. 2010 ; 193(5) : 294-6.
91. Chossegros P. Prise en charge de la toxicomanie en France (une histoire). *Gastroentérologie clinique et biologique*. 2007 ; 31 : 44-50.

92. Conférence de consensus: stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. *FFA et ANAES*. 2004. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf (consulté le 5 octobre 2015)
93. Brisacier A-C. Tableau de bord TSO 2015. *OFDT*. 2015. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO150625.pdf> (consulté le 27 octobre 2015)
94. Bonnet N. Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine. *Respadd*. 108 p.
95. Résumé des caractéristiques du produit Méthadone. *Vidal*. 2017. 93^{ème} édition. 1724-5.
96. Méthadone. *Meddispar*. 2016. Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/\(type\)/name/\(value\)/methadone/\(cip\)/3400937914628#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/(type)/name/(value)/methadone/(cip)/3400937914628#nav-buttons) (consulté le 4 octobre 2016)
97. Drouadaine A. Comment délivrer les TSO. *Le moniteur des pharmacies*. 2016 ; 3130 : 15.
98. Résumé des caractéristiques du produit Subutex. *Vidal*. 2017. 93^{ème} édition. 1880. 2617-9.
99. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. *AFSSAPS*. 2011. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf (consulté le 16 octobre 2016)
100. Pousset M. Drogues et addictions, données essentielles. *OFDT*. 2013. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf> (consulté le 5 octobre 2016)
101. Commission de la transparence-Suboxone. *HAS*. 2008. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5344_suboxone_.pdf (consulté le 5 octobre 2016)
102. Résumé des caractéristiques du produit Néo-Codion. *Vidal*. 2017. 93^{ème} édition. 2615-6.
103. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés, Conférence de consensus des 23 et 24 Avril 1998. *HAS*. 1999. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/toxicolong.pdf> (consulté le 5 octobre 2016)

104. Ordre national des pharmaciens - Le dossier pharmaceutique. *Ordre des pharmaciens*. 2016. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP> (consulte le 8 octobre 2016)
105. Le dossier pharmaceutique. *Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens*. 1^{ère} édition. 2011. 31 p. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/4938/57872/version/9/file/Le+dossier+pharmaceutique+cahier+1.pdf> (consulté le 6 octobre 2016)
106. Manaouil C, Lemaire-Hurtel A, Sénéchal A, Jardé O. Information du patient par le pharmacien en officine. *Médecine et droit (Paris)*. 2015.
107. Lamarche J. L'accueil du toxicomane à l'officine. Masson. 2002. 141 p.
108. Rizos-Vignal F. Le refus de délivrance. *Le moniteur des pharmacies*. 11 janvier 2014 ; 3053 : 41.
109. Code de déontologie des pharmaciens. *Ordre des pharmaciens*. 2009. 10 p. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/3723/44024/version/6/file/Cod-e-de-deontologie.pdf> (consulté le 19 octobre 2016)
110. Laqueille X, Liot K, Launay C. Toxicomanie, obligation de soins et injonction thérapeutique, les lois du 31 décembre 1970 et du 5 mars 2007. *Psychiatrie*. 2010.
111. Lépine J, Morel A, Paille F, Reynaud M, Rigaud A. Rapport - Propositions pour une politique de prévention et de prise en charge des addictions. 2006. 64 p. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/064000897.pdf> (consulté le 4 octobre 2016)
112. Les réseaux addictions. *Revue Toxibase*. 2002 ; 8 :1-17.
113. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. *Légifrance*. 2016.

Annexes

Annexe 1: Biosynthèse de la morphine et de la codéine (2)





INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2015

Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux

Information destinée aux médecins généralistes, pneumologues, pédiatres, services d'urgences pédiatriques et pharmaciens d'officine.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de codéine utilisées dans le traitement de la toux souhaitent vous informer des nouvelles restrictions d'utilisation.

Résumé

- **L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux est maintenant contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.**
- **L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.**
- **La codéine est également contre-indiquée chez les femmes qui allaitent.**
- **La codéine est contre-indiquée chez tous les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6.**

Informations complémentaires

Les médicaments à base de codéine utilisés dans le traitement de la toux chez l'enfant ont fait l'objet d'un arbitrage européen mené par l'Agence européenne des médicaments (EMA), à la demande de l'agence de santé allemande (BfArM).

Le comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA a examiné les données disponibles issues des études cliniques, des études observationnelles et des méta-analyses, ainsi que de la notification spontanée et de la littérature scientifique, concernant la sécurité et l'efficacité de la codéine dans le traitement de la toux chez l'enfant.

La codéine est métabolisée en morphine dans l'organisme par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), une enzyme qui présente un polymorphisme génétique. Les sujets caractérisés comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 métabolisent la codéine en morphine plus rapidement que la normale, ce qui entraîne des concentrations sanguines en morphine élevées pouvant induire des effets indésirables graves même aux doses de codéine habituellement prescrites. Le PRAC a donc décidé de contre-indiquer la codéine chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6, quel que soit leur âge.

De plus, le métabolisme variable et imprévisible de la codéine chez les enfants les expose à un risque accru d'événements indésirables graves liés à la morphine, notamment des difficultés respiratoires voire une dépression respiratoire.

Aussi, le PRAC a estimé que les enfants de moins de 12 ans présentent un risque plus élevé de dépression respiratoire pouvant menacer le pronostic vital, et a par conséquent contre-indiqué l'utilisation de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans.

Le PRAC a en outre estimé que, chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée, la codéine n'est pas recommandée en raison d'un risque respiratoire majoré par l'utilisation de la codéine.

Le PRAC a également considéré que le passage dans le lait maternel de la codéine et de son métabolite actif la morphine, pouvait exposer les enfants allaités à un risque accru de toxicité morphinique potentiellement fatal dans de

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

très rares cas notamment si la femme qui allaite est un métaboliseur rapide. Le PRAC a donc estimé que la codéine devait être contre-indiquée en cas d'allaitement.

Enfin, le CMD(h) (Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées - humain) a approuvé en avril 2015 ces nouvelles mesures visant à minimiser le risque d'effets indésirables graves chez l'enfant.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit et la notice de tous les produits contenant de la codéine utilisés dans le traitement de la toux seront modifiés afin d'intégrer ces données.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire, vous pouvez contacter les laboratoires concernés :

Dénomination	Titulaires/Exploitants de l'autorisation de mise sur le marché
NEO-CODION ENFANTS, sirop NEO-CODION ADULTES, sirop (indiqué chez l'adulte) NEO-CODION, comprimé enrobé (indiqué chez l'adulte)	Titulaire : BOUCHARA-RECORDATI Exploitant : Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI Tel : 01 45 19 10 00
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop (indiqué chez l'adulte et l'enfant)	Titulaire : Laboratoires HEPATOUM Exploitant : Laboratoires HEPATOUM Tel : 01 43 24 70 70
PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobé (indiqué chez l'adulte) PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop (indiqué chez l'adulte)	Titulaire : Laboratoires Gerda Exploitant : Laboratoires Gerda Tel : 01 80 48 73 70
PULMOSERUM, solution buvable (indiqué chez l'adulte) PULMOBAILLY, solution buvable en flacon (indiqué chez l'adulte)	Titulaire : Laboratoire BAILLY- CREAT Exploitant : Laboratoire BAILLY- CREAT Tel : 0237658620
EUPHON sirop (indiqué chez l'adulte et l'enfant)	Titulaire : Laboratoires MAYOLY SPINDLER Exploitant : Laboratoires MAYOLY SPINDLER Tel : 01 34 80 72 60
DINACODE sirop adulte	Titulaire : laboratoire TRADIPHAR Exploitant : Laboratoire TRADIPHAR Tel : 03 20 97 13 70
TUSSIPAX comprimé pelliculé (indiqué chez l'adulte) TUSSIPAX, sirop (indiqué chez l'adulte et l'enfant) TUSSIPAX, solution buvable, gouttes (indiqué chez l'adulte et l'enfant)	Titulaire : LABORATOIRES BAILLEUL S.A Exploitant : Laboratoires BAILLEUL Tel : 01 56 33 11 11
THIOPECTOL ADULTES, sirop	Titulaire : GIFRER BARBEZAT Exploitant : GIFRER BARBEZAT Tel : 04 72 93 34 34
POLERY ADULTES, sirop POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR CENT, solution buvable édulcorée à la saccharine - produit indiqué chez l'adulte uniquement	Titulaire / Exploitant : PIERRE FABRE MEDICAMENT Information médicale – Tel (n°vert) : 0 800 326 326 Pharmacovigilance – Tel : 01 49 10 96 18

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Annexe 3 : ATU pour la spécialité Nalscue® dans la prise en charge des intoxications aux opioïdes



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2016

ATU de cohorte de Nalscue® 0,9 mg/0,1 ml : mise à disposition d'un spray nasal de naloxone dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes

A l'attention des médecins impliqués dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, des médecins urgentistes, des médecins exerçant dans les unités sanitaires en milieu pénitentiaire et des pharmaciens responsables de PUI.

Madame, Monsieur, cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Indivior France vous informe de la mise à disposition précoce de sa spécialité Nalscue®, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte.

Résumé

- **Indication** : Nalscue® est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence. Nalscue® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.
Par conséquent, devant toute suspicion d'overdose aux opioïdes, les secours (15 ou 112) doivent être appelés immédiatement et systématiquement.
- **Population ciblée** : Ce médicament peut être dispensé à toute personne présentant un risque de surdosage aux opioïdes. Son administration présuppose d'avoir bénéficié d'une formation¹ sur la conduite à tenir devant une overdose aux opioïdes et sur les modalités d'utilisation de Nalscue®.
- **Présentation** : Nalscue® est un dispositif à usage unique pour administration nasale se présentant sous forme d'un kit constitué de 4 pulvérisateurs.
- **Schéma posologique** : La première dose (1,8 mg) correspond à l'administration de 2 pulvérisations (un pulvérisateur délivre 0,9mg/0,1ml par narine).
Si l'état du patient ne s'améliore pas, une deuxième dose, correspondant à 2 autres pulvérisations (un pulvérisateur par narine), doit être administrée 3 à 5 minutes après la première dose.
- Seuls les médecins exerçant dans les services suivant peuvent inclure des patients dans l'ATU:
 - ✓ les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA),
 - ✓ les services d'addictologie à l'hôpital,
 - ✓ les services des urgences,
 - ✓ tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA)
 - ✓ en unité sanitaire en milieu pénitentiaire,et qui ont fait une demande de participation à l'ATU de cohorte et suivi une formation.

¹ Pour toute demande sur la formation, contacter INDIVIOR France.

Seuls les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) en charge de la dispensation peuvent délivrer Nalscue® :

- ✓ dans les PUI autorisées à rétrocéder,
- ✓ dans les CSAPA gérés par un établissement de santé disposant d'une PUI,
- ✓ dans les CSAPA membres d'un groupement de coopération sanitaire ayant mis en commun une PUI d'un établissement de santé,

et qui ont fait une demande de participation à l'ATU de cohorte et d'approvisionnement en traitement.

Informations complémentaires

Pour rappel, une ATU de cohorte est une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), en le soumettant à des modalités de prescription, de dispensation, d'utilisation et de suivi particulières qui sont décrites dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Ce protocole est disponible sur le site internet de l'ANSM, sur le site internet spécifique à l'ATU (www.atunalscue.fr), ou sur demande directement au laboratoire Indivior France (par télécopie au 04.84.88.13.87 ou par mail nalscue@mapigroup.com).

Déclarations des effets indésirables

Dans le cadre de cette ATU de cohorte, les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à Nalscue® dont ils ont connaissance au laboratoire Indivior.

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement (voir « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>).

Information médicale

Pour toute information relative à Nalscue®, vous pouvez contacter le laboratoire Indivior France, 24h/24 7j/7 au 0800 909 972 ou par courriel à l'adresse : PatientSafetyFrance@indivior.com.

Mohamed FARAH
Directeur médical



Corine SÉDILOT
Pharmacien responsable



FICHE PRATIQUE NALSCUE®

Qui peut « prescrire » ?

Nalscue® est en prescription médicale facultative^{II}. Toutefois, l'inclusion d'un patient dans l'ATU de cohorte est conditionnée par l'envoi, par le médecin, d'une fiche de demande d'accès au traitement pour chaque patient.

Seuls peuvent inclure des patients dans l'ATU les médecins exerçant :

- ♦ en Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA),
 - ♦ en service d'addictologie à l'hôpital,
 - ♦ en service des urgences,
 - ♦ dans tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA),
 - ♦ en unité sanitaire en milieu pénitentiaire,
- et qui ont fait une demande de participation à l'ATU de cohorte et suivi une formation.

Lors de la visite d'inclusion, le médecin donne une carte au patient sur laquelle sont mentionnées les coordonnées du médecin. Elle permet de l'informer rapidement et de lui communiquer des informations utiles sur l'utilisation de Nalscue®.

^{II} Exonération de la liste des substances vénéreuses de la toxomé par voie nasale à la dose de 0,9 mg par unité de prise et 3,6 mg de substance remise au public (arrêté du 13 octobre 2015).

Carte patient

<p>Nom du patient _____</p> <p>Numéro patient _____</p> <p>Je suis inclus dans une ATU de cohorte Nalscue® (naloxone intranasale), indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes.</p> <p>La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes. Ce médicament peut me sauver la vie en cas de surdosage aux opioïdes. Toute personne proche (ami, famille) est en mesure de m'administrer ce médicament selon le schéma figurant dans la notice.</p> <p>Avant toute utilisation de Nalscue®, appeler le service d'urgence en composant le 15 ou le 112.</p> <p>Administrer une pulvérisation dans chaque narine (1 dispositif pour chaque narine). Après 3 à 5 minutes, en absence d'amélioration de la respiration ou de l'état d'éveil, administrer une pulvérisation dans chaque narine avec deux nouveaux dispositifs.</p> <p>Il est important de prévenir mon médecin qui m'a prescrit ce médicament et qui assure mon suivi. Ses coordonnées sont au verso de cette carte.</p>
<p>Toute personne ayant porté secours à ce patient (témoin, membre de la famille, ami, médecin, service d'urgence) doit impérativement informer son médecin.</p> <p>Docteur _____</p> <p>TÉL. : _____</p> <p>TÉL. portable : _____</p> <p>e-mail : _____</p>

Qui peut délivrer ?

Seuls peuvent dispenser Nalscue®, les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) en charge de la dispensation :

- ♦ dans les PUI autorisées à rétrocéder,
 - ♦ dans les CSAPA gérés par un établissement de santé disposant d'une PUI,
 - ♦ dans les CSAPA membres d'un groupement de coopération sanitaire ayant mis en commun une PUI d'un établissement de santé,
- et qui ont fait une demande de participation à l'ATU de cohorte et d'approvisionnement en traitement.



Comment s'administre Nalscue® ?

Il est important que les personnes susceptibles d'utiliser Nalscue® aient reçues une formation sur les signes d'un surdosage aux opioïdes et le mode d'administration de Nalscue®. Il est fortement recommandé que l'entourage reçoive les mêmes informations, soit par le patient lui-même, soit en participant également à la formation.

ÉTAPE 1

Appelez **immédiatement** et systématiquement le 15 ou le 112 pour prévenir les services de secours.



Nalscue® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

ÉTAPE 2

Allongez la personne sur le dos.

Tenez la tête et le cou de la personne afin qu'elle puisse respirer normalement.



ÉTAPE 3

Sortez les 2 pulvérisateurs de Nalscue® de la boîte, un pulvérisateur pour chaque narine.



Un pulvérisateur est à usage unique et ne peut délivrer qu'un seul spray. **Ne pas tester avant utilisation.**

ÉTAPE 4

Tenez le pulvérisateur délicatement entre les doigts et le pouce.

Ne pressez pas encore le piston.



ÉTAPE 5

Placez le pulvérisateur complètement dans la narine de la personne vers les parois de la narine, à l'opposé de la cloison nasale.

Appuyez maintenant fermement sur le piston avec le pouce jusqu'au "click".



Répétez les étapes 3 et 4 en utilisant le deuxième pulvérisateur dans l'autre narine.



ÉTAPE 6

Noter l'heure d'administration de Nalscue®.

ÉTAPE 7

Restez avec la personne et surveillez ses réactions.

La personne doit être capable de respirer, sans aide, à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute.

Si les symptômes ne s'améliorent pas au bout de 3-5 minutes après l'administration de Nalscue® ou si les signes de surdosage réapparaissent, répétez le processus (étapes 2 à 4) avec 2 nouveaux pulvérisateurs.

ÉTAPE 8

Placer la personne en position latérale de sécurité, c'est-à-dire légèrement sur le côté.



ÉTAPE 9

Attendez l'arrivée des secours et remettez-leur les pulvérisateurs usagés.

Une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

Annexe 5 : Spécialités antalgiques contenant de la codéine disponibles en France (23)

Spécialités antalgiques	Forme chimique de la codéine	Quantité de codéine par prise	Liste
• Codéine seule			
DICODIN LP 60mg comprimé	Dihydrocodéine base	40 mg	Liste I
• Association avec le paracétamol			
ALGISEDAL 400mg/25mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	25 mg	Liste I
CLARADOL CODEINE 500mg/20mg comprimé	Codéine phosphate anhydre	20 mg	Sans liste
CODEINE AP-HP 30mg/15mL sirop	Codéine base	30 mg	Liste I
CODOLIPRANE 400mg/20mg comprimé	Codéine base	15,62 mg	Sans liste
CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	Liste I
CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimé effervescent	Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	Liste I
COMPRALGYL 400mg/20mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	20 mg	Sans liste
DAFALGAN CODEINE comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	Liste I
DAFALGAN CODEINE comprimé effervescent	Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	Liste I
GAOSEDAL CODEINE 500mg/20mg comprimé	Codéine base	14,73 mg	Sans liste
KLIPAL CODEINE 300mg/25mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	25 mg	Sans liste
KLIPAL CODEINE 600mg/50mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	50 mg	Liste I
LINDILANE 400mg/25mg comprimé	Codéine base	18,4 mg	Liste I
PARACETAMOL CODEINE ARW 400mg/20mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	20 mg	Sans liste
PARACETAMOL CODEINE ARW comprimé effervescent PARACETAMOL CODEINE BGA comprimé effervescent PARACETAMOL CODEINE CRT comprimé effervescent PARACETAMOL CODEINE EG comprimé effervescent PARACETAMOL CODEINE MYL comprimé effervescent PARACETAMOL CODEINE SDZ comprimé effervescent	Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	Liste I
• Association avec le paracétamol et la caféine			
MIGRALGINE gélule	Codéine base	15,6 mg	Sans liste
PRONTALGINE comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	20 mg	Sans liste
• Association avec le paracétamol et l'acide acétylsalicylique			
NOVACETOL comprimé	Codéine chlorhydrate	10 mg	Sans liste
• Association avec l'acide acétylsalicylique et la caféine			
SEDASPIR comprimé	Codéine base	9,4 mg	Sans liste
• Association avec l'ibuprofène			
ANTARENE CODEINE 200mg/30mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	30 mg	Liste I
ANTARENE CODEINE 400mg/60mg comprimé	Codéine phosphate hémihydraté	60 mg	Liste I

Annexe 6 : Spécialités antitussives contenant de la codéine disponibles en France (23)

Spécialités antitussives	Forme chimique de la codéine	Quantité de codéine par prise	Liste
• Codéine seule			
CODEDRILL 0,1% SOL BUV FL 200ML	Codéine phosphate hémihydraté	0,128g/100mL	Sans liste
NEOCODION SIROP ADULTE	Codéine camphosulfonate	0,1722g/100mL	Sans liste
PADERYL 0,1% SIROP	Codéine phosphate hémihydraté	0,1460g/100mL	Sans liste
PADERYL COMPRIME	Codéine phosphate anhydre	19,5 mg	Sans liste
• Association avec le benzoate de sodium			
NEOCODION SIROP ENFANT	Codéine camphosulfonate	0,1098g/100mL	Sans liste
• Association avec le benzoate de sodium et la teinture de serpolet			
DINACODE SIROP ADULTE	Codéine base	0,1g/100mL	Sans liste
• Association avec l'eucalyptol			
EUCALYPTINE LE BRUN SIROP	Codéine base	122mg/100mL	Sans liste
• Association avec l'érysimum			
EUPHON SIROP	Codéine base	0,1g/100mL	Sans liste
POLERY SIROP	Codéine base	0,064g/100g	Sans liste
POLERY SIROP SANS SUCRE	Codéine base	11,8 mg	Sans liste
• Association avec le gaïacol			
PULMOSENUM SOLUTION BUVABLE	Codéine base	80mg/100mL	Sans liste
• Association avec le sulfogaicol et l'extrait de grindélia			
NEOCODION COMPRIME	Codéine camphosulfonate	25 mg	Sans liste
• Association avec la terpine			
THIOPECTOL	Codéine base	0,08g	Sans liste
• Association avec la codéthyline			
TUSSIPAX COMPRIME	Codéine base	10 mg	Sans liste
TUSSIPAX SOLUTION BUVABLE	Codéine base	5mg/mL	Liste I
• Association avec la codéthyline et des extraits pectorales concentrées			
TUSSIPAX SIROP	Codéine base	3mg/5mL	Sans liste

Annexe 7 : Résultats de l'enquête actualisée d'addictovigilance sur la prométhazine et l'association prométhazine/codéine publiés par l'ANSM

2.	Dossiers Produits – Substances (National)
2.2.	Résultats de l'enquête actualisée d'addictovigilance sur la prométhazine et l'association prométhazine/codéine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (International)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiant.
CEIP en charge du dossier	Lille
<p>1 Historique et contexte</p> <p>Aux Etats-Unis, depuis la fin des années 1990, une boisson composée de sirop contre la toux associant prométhazine, codéine et soda, appelée « purple drank » fait l'objet de nombreux abus notamment chez les jeunes. En France, des signalements concernant la consommation de ce mélange ont été récemment rapportés au réseau des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et à l'ANSM.</p> <p>L'ANSM a chargé le CEIP de Lille de conduire l'enquête d'addictovigilance sur les spécialités pouvant entrer dans la composition du « purple drank ». Les premiers résultats ont été présentés lors du comité technique des CEIP du 19 mars 2015. Un complément d'enquête a été réalisé et les résultats sont ici présentés.</p> <p>2 Méthodes</p> <p>Les chiffres de vente transmis par les laboratoires, leurs notifications d'addictovigilance recueillies entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2014, les signalements des CEIP notifiés entre le 1er janvier 2009 et le 31 août 2015, les données des enquêtes spécifiques du réseau d'addictovigilance ont été analysées. Une demande d'information a été réalisée auprès de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie). Une requête dans la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et dans la base VigiBase de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) a également été effectuée. Par ailleurs, une analyse des cas d'abus et/ou de dépendance rapportés dans la littérature a été réalisée.</p> <p>3 Résultats</p> <p>3.1 Données en France</p> <p>3.1.1 Cas notifiés aux laboratoires</p> <p>Aucun cas d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné de la prométhazine seule ou en association avec la codéine n'a été notifié aux laboratoires commercialisant la prométhazine ni ceux commercialisant la codéine (avec la toux comme indication) sur la période étudiée.</p> <p>3.1.2 Cas notifiés aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)</p> <p>Les signalements concernant le mésusage de prométhazine seule sont rares. La plupart des cas notifiés au réseau concernent la consommation de « purple drank » composé de l'association de prométhazine avec de la codéine. Plus rarement, il peut s'agir d'autres compositions avec notamment du dextrométhorphan. Les premiers signalements de mésusage ou d'abus de prométhazine en association avec la codéine sont apparus en 2013. Ensuite, les signalements ont augmenté nettement avec des achats suspects en pharmacie, des mésusages simples mais également des mésusages compliqués d'intoxication ayant nécessité une hospitalisation chez de jeunes usagers, avec une évolution favorable. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance, des troubles comportementaux avec agitation ou délire et, dans un cas, des crises convulsives.</p> <p>Sur la période janvier 2009-décembre 2014, 17 signalements de « purple drank » ont été répertoriés au total (avec notamment 8 notifications spontanées (dont deux cas de dépendance) et 5 DivAS (Divers Autres Signaux)).</p> <p>Après recherche des signalements, sur la période janvier 2015-août 2015 (soit 8 mois), les résultats témoignent d'un intérêt concernant l'association prométhazine-codéine puisque ce sont 18 signalements de « purple drank » qui ont été répertoriés au total, avec notamment 7 notifications spontanées et 10 DivAS (Divers Autres Signaux).</p> <p>De nouveaux signalements ont émergé avec l'apparition de détournement de spécialités associant de la codéine à du paracétamol, association présentant un risque d'hépatotoxicité lié à la présence de paracétamol à forte dose, et des demandes en pharmacie par de jeunes adolescents ou adultes de principes actifs pouvant</p>	

entrer dans la composition du « purple drank » comme la prométhazine seule, la codéine seule ou le dextrométhorphan seul. Cela pourrait évoquer des demandes dissociées dans différentes pharmacies ou de nouvelles consommations. Ces demandes peuvent rendre le repérage du détournement difficile.

3.1.3 Données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance

Aucun cas d'abus ou de pharmacodépendance impliquant la prométhazine ou l'association codéine-prométhazine n'a été rapporté.

3.2 Données au niveau mondial

Une requête dans la base de données (VigiBase) de l'OMS a été effectuée avec les termes PT (Preferred Term) de la classification MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) en relation avec l'abus, le mésusage, la dépendance, le sevrage, les « overdoses », le mésusage d'opioïdes et les substances « prométhazine », « prométhazin ». Elle a permis d'identifier de nombreux cas. En ce qui concerne la prométhazine seule, 18 cas d'abus ou de dépendance ont été répertoriés. La prométhazine est cependant majoritairement associée à un opiacé (tel que la codéine) ou à plusieurs substances psychoactives. De nombreux décès (environ 90) sont aussi rapportés avec de la prométhazine en association à la méthadone.

3.3 Données de la littérature

3.3.1 Prométhazine « seule »

Les données expérimentales retrouvent des résultats contradictoires concernant les effets de la prométhazine. Cependant, certaines études chez l'Animal ont mis en évidence des effets renforçants de celle-ci.

Une hospitalisation en addictologie est rapportée chez un homme de 53 ans à la suite d'un abus de prométhazine (Walubo 1999) ; un cas de dépendance chez une femme de 30 ans est décrit (Parker 2013).

3.3.2 Prométhazine en association

Il n'existe pas de données expérimentales concernant l'association de la prométhazine avec la codéine. Plusieurs études épidémiologiques ont caractérisé l'usage problématique du « purple drank » aux Etats-Unis. En dehors de cet usage, la prométhazine est également mésusée en association avec de la codéine sous forme de spécialités antitussives. Il existe également un mésusage chez les usagers d'opiacés comme de l'héroïne, la buprénorphine ou la méthadone.

3.4 Données issues des forums d'utilisateurs

En ce qui concerne la prométhazine seule, les expériences semblent mitigées. Des effets gênants non recherchés comme une sédation, des hallucinations persistantes sont rapportés. Quelques cas d'usage régulier sont décrits. L'association prométhazine-codéine fait l'objet de nombreuses discussions sur les forums. Quelques cas d'usage régulier et de dépendance sont retrouvés.

3.5 Tendances Google trends

Le « purple drank » est un sujet d'intérêt au plan mondial depuis plusieurs années. Depuis 2011, en France, il fait l'objet de recherches sur Internet, très largement inférieures en nombre à celles effectuées aux Etats-Unis et au Canada. Ces recherches ont nettement augmenté en 2014 parallèlement aux notifications et semblent localisées à certaines zones géographiques (Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes).

4 Conclusion du rapporteur

Cette enquête permet de montrer qu'il existe cependant un mésusage significatif de la prométhazine en association avec différents opiacés et touchant des populations variées dans le monde. Les usagers de buprénorphine ou de méthadone, les injecteurs d'héroïne utilisent la prométhazine.

En France, actuellement, la problématique identifiée avec la prométhazine est son usage dans le cadre du « purple drank ». Les notifications concernent des achats suspects de médicaments, des usages non compliqués mais également des usages compliqués avec intoxication et hospitalisation. La population jeune semble la plus à risque. Les informations accessibles concernant sa fabrication sont floues et le risque d'intoxication est réel. Cet usage pourrait être un mode d'entrée dans l'addiction. Le nombre de notifications a rapidement augmenté en 2014 et cette augmentation des signalements perdure jusqu'à mi- 2015 (date d'arrêt de cette période d'enquête).

Il paraît alors nécessaire :

- de maintenir la surveillance des spécialités à base de prométhazine, mais aussi celles renfermant de la codéine (y compris celles associant codéine et paracétamol) ;
- d'informer les services d'urgences pédiatriques (et solliciter leurs déclarations et la documentation analytique de leurs cas) ;
- d'informer les professionnels au contact des collégiens, lycéens et les pédiatres sur le mésusage des médicaments (information générale sur l'abus, le mésusage chez les jeunes des médicaments en vente sans ordonnance) ;
- de sensibiliser les CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) et les associations Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) de ces pratiques ;

- de réduire l'accès de ces spécialités à l'officine en informant les pharmaciens de cet usage avec éventuellement l'appui du CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens) ou des CROP (Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens) et de réaliser une enquête biannuelle concernant les spécialités psychoactives en vente sans ordonnance).

Discussion du comité technique

Le comité technique soutient le rapporteur quant à la nécessité de communiquer en réalisant des messages de prévention. Les associations de substances abusées avec la prométhazine peuvent être nombreuses : codéine, dextrométhorphan, autres opiacés, méthadone, etc. Le Comité technique estime nécessaire de poursuivre l'enquête officielle d'addictovigilance avec les données des laboratoires commercialisant des spécialités à base de codéine (seule ou en association), mais aussi des autres antitussifs opiacés à l'exception du dextrométhorphan qui fait déjà l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance.

Un membre du comité technique a évoqué l'interdiction de vente de médicaments aux mineurs qui pourrait « freiner » certains jeunes à en acheter. Ce sujet a fait l'objet de discussions, cela pourrait aussi alimenter un marché noir de ces substances.

Enfin, le comité technique a discuté de la possibilité de mettre en place un groupe de travail spécifique sur les abus de médicaments qui pourrait notamment travailler sur une enquête en pharmacie sur la consommation par les jeunes de médicaments à prescription médicale facultative (PMF).

Conclusion du comité technique

Le comité technique souhaite maintenir la surveillance des spécialités à base de prométhazine et du « purple drank » et propose qu'une mise à jour des données sur les autres antitussifs opiacés soit réalisée.

Un message d'information et de prévention sur le mésusage des médicaments contenant de la prométhazine en association avec des opiacés chez les jeunes et les adolescents sera diffusé auprès des urgences pédiatriques, des pharmaciens d'officine, des services de prévention scolaire (collèges et lycées) et des services de santé interuniversitaire, ainsi qu'auprès des associations de consultations jeunes consommateurs (CJC). La communication devra élargir le message en incluant la possibilité de demandes dissociées de ces spécialités dans des pharmacies d'officine différentes et la possibilité d'abus de spécialités à base de codéine en association avec le paracétamol.

Un groupe de travail spécifique sur les médicaments disponibles sans prescription et entraînant un abus particulièrement par les mineurs sera également mis en place.

Annexe 8 : Mise en garde publiée par l'ANSM sur l'usage détourné de certains antitussifs et antihistaminiques par la jeune population



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mise en garde

Mars 2016

Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes

Information destinée aux pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues, pédiatres, service de santé de la médecine scolaire, planning familial, services de Protection Maternelle Infantile (PMI) et associations de prévention de drogues pour jeunes

Madame, Monsieur, Cher confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous alerter sur l'usage détourné d'antitussifs opiacés associés aux antihistaminiques H1. Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments peuvent être utilisés par des adolescents ou des jeunes adultes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Une boisson, appelée « **purple drank** », composée de sirops à base de **codéine**, de **prométhazine** et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique dans la population jeune.

La codéine est un opiacé indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte dans le traitement symptomatique de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense. La prométhazine est un antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles. Ces deux médicaments se présentent sous différentes formes utilisées pour la fabrication du « purple drank » (comprimé, sirop et solution buvable).

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance¹ de l'ANSM en 2013, on constate depuis une nette augmentation.

Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes.

Plus rarement, d'autres médicaments peuvent être utilisés, comme le dextrométhorphan, pour lequel une information aux professionnels de santé sur un usage détourné a déjà été publiée en novembre 2014², ou l'association paracétamol-codéine, dont la consommation abusive présente un risque supplémentaire d'hépatotoxicité.

Les médicaments concernés peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage.

Recommandations aux professionnels de santé

Compte-tenu de la facilité d'accès des médicaments utilisés pour la fabrication du « purple drank » ou d'autres mélanges aux mêmes visées et des risques graves encourus par la consommation, seule ou en association, des médicaments opiacés ou antihistaminiques à fortes doses, l'ANSM vous demande d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous semblerait suspecte, en particulier si elle émane de jeunes adultes ou d'adolescents. Cette consommation peut également être une porte d'entrée dans l'addiction pour les jeunes.

¹ Réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

² <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphan-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>

Ainsi, l'ANSM recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné.

Enfin, il est rappelé aux pharmaciens que la dispensation doit être refusée lorsque l'intérêt pour la santé du patient leur paraît l'exiger (Article R.4235-61 du Code de la Santé publique).

Déclaration des cas d'abus

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont vous avez connaissance au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

Spécialités contenant de la noscapine
TUSSISEDAL

Spécialités contenant de la prométhazine
FLUISEDAL, RHINATHIOL PROMETHAZINE, PHENERGAN, TUSSISEDAL

Spécialités contenant de l'alimémazine
THERALENE

Spécialités contenant de l'oxomémazine
TOPLEXIL, OXOMEMAZINE génériques

Spécialités contenant de la codéine seule ou en association avec d'autres substances actives
POLERY, TUSSIPAX, EUPHON, CODEDRILL, NEO-CODION, EUCALYPTINE LE BRUN, PADERYL, THIOPECTOL, PULMOSERUM, DINACODE, NOVACETOL, CODOLIPRANE, DOLIPRANE CODEINE, KLIPAL CODEINE, GAOSDAL CODEINE, ALGISDAL, CLARADOL CODEINE, COMPRALGYL, PARACETAMOL CODEINE génériques, PRONTALGINE, MIGRALGINE, SEDASPIR

Spécialités contenant du dextrométhorphan
ATUXANE, BIOCADEXTRO, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE, DEXTROMETHORPHANE ELERTE, DEXTROCIDINE, DEXTUSSIL, DRILL TOUX SÈCHE, ERGIX TOUX SÈCHE, EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, NODEX ADULTES, PULMODEXANE, TUSSIDANE, VICKS, VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE



Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Retrait du marché le 1^{er} mars 2011 des spécialités contenant du dextropropoxyphène

Madame, Monsieur,

L'Afssaps souhaite attirer votre attention sur le retrait du marché français de l'ensemble des spécialités contenant du dextropropoxyphène, programmé le 1^{er} mars 2011.

Cette mesure fait suite à la décision de la Commission européenne du 14 juin 2010, demandant le retrait du marché européen de toutes les spécialités contenant du dextropropoxyphène dans un délai maximal de 15 mois, en raison notamment des résultats d'une étude communiqués par la FDA (Food and Drug Administration) le 19 novembre 2010. Ces nouvelles données suggèrent en particulier que le risque d'allongement de l'intervalle QT, connu en cas de surdosage, peut survenir à des doses de l'ordre du double des posologies quotidiennes maximales recommandées en France. Ainsi, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale, le sujet âgé pourrait être exposé à un risque de modification de l'ECG aux doses thérapeutiques maximales de dextropropoxyphène recommandées en France.

Comme elle l'a annoncé en novembre 2010, lors de la diffusion de la mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses, l'Afssaps procède à ce retrait avant la fin du délai maximal de 15 mois, en raison notamment des résultats d'une étude communiqués par la FDA (Food and Drug Administration) le 19 novembre 2010. Ces nouvelles données suggèrent en particulier que le risque d'allongement de l'intervalle QT, connu en cas de surdosage, peut survenir à des doses de l'ordre du double des posologies quotidiennes maximales recommandées en France. Ainsi, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale, le sujet âgé pourrait être exposé à un risque de modification de l'ECG aux doses thérapeutiques maximales de dextropropoxyphène recommandées en France.

L'Afssaps rappelle qu'il est donc indispensable de ne plus instaurer de traitement avec du dextropropoxyphène et de procéder rapidement à la réévaluation du traitement de tous les patients en recevant. Dans cette perspective, nous vous invitons à consulter la mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses, qui a été diffusée en novembre 2010 et qui peut être consultée sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr/infos_de_sécurité/mises_au_point).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Fabienne BARTOLI

Annexe 10 : Exemple d'une ordonnance sécurisée (76)

Fac-similé d'une ordonnance sécurisée

En cas de protocole de soins donnant lieu à une exonération du ticket modérateur, la prescription doit être établie sur un ordonnancier bizonne sécurisé S3321a.

Remarque : le nom du pharmacien chargé de la délivrance doit figurer sur l'ordonnance pour la délivrance de certaines molécules et au-delà d'un certain dosage, cf. arrêté du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles

de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale.

Source : www.ameli.fr

Prescripteur
Nom, prénom
Adresse
Qualité
N° identification
(pré-impression en bleu, d'une teinte et d'une intensité données)

Bénéficiaire
Nom, prénom
Âge
Taille/poids si nécessaire

Date de la prescription

Docteur Nom prénom Adresse
Médecine générale
131 xxxxxx

Spécialité pharmaceutique
Durée du traitement ou nombre de conditionnements
En toutes lettres :
▪ nombre d'unités thérapeutiques par prise
▪ nombre de prises et dosage

Signature du prescripteur
apposée sous la dernière ligne de la prescription afin de rendre inutilisable l'espace laissé libre

N° identification du lot

Papier blanc naturel sans azurant portant l'image de caducées en filigrane ombré visible par transparence

Carré pré-imprimé en microlettres

Nom du pharmacien chargé de la délivrance

Nom du pharmacien
indiqué par le patient et mentionné par le prescripteur

Le prescripteur doit indiquer au centre du carré le nombre de spécialités prescrites

Le

Nom prénom du patient
Age

xxxxx un milligramme
Un comprimé le soir pendant 14 jours

Signature médecin

0
0
0
N

1

Annexe 11 : Fiche à remettre au patient sur le risque d'une intoxication par la méthadone sirop chez l'enfant



Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de sirop. Ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

Attention aux enfants : Le risque de décès est très important en cas d'ingestion accidentelle.

Depuis la mise à disposition de la méthadone, plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés chez des enfants laissés sans surveillance.

Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :

- tenez toujours votre traitement hors de portée et de vue des enfants,
- n'ouvrez jamais le flacon de sirop à l'avance,
- ne prenez pas votre médicament devant les enfants.

Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les adultes n'ayant pas l'habitude de consommer des opiacés.

Si vous pensez qu'un enfant ou un adulte a pris accidentellement de la méthadone, contactez IMMEDIATEMENT un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendie, sécurité).

Essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La période critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Les signes d'intoxication ne surviennent pas immédiatement après une prise et leur absence, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante.

Annexe 12 : Fiche à remettre au patient sur le risque d'une intoxication par la méthadone gélule chez l'enfant



Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de gélule. Comme le sirop que vous prenez précédemment, ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

Attention aux enfants : Le risque de décès est très important en cas d'ingestion accidentelle.

Depuis la mise à disposition de la méthadone en gélules, plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés chez des enfants laissés sans surveillance et ayant ingéré, dans la majorité des cas, une gélule préalablement sortie de son emballage.

Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :

- tenez toujours votre traitement hors de portée et de vue des enfants,
- ne sortez jamais à l'avance les gélules de leur emballage,
- ne prenez pas votre médicament devant les enfants.

Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les adultes n'ayant pas l'habitude de consommer des opiacés.

Si vous pensez qu'un enfant ou un adulte a pris accidentellement une ou des gélules de Méthadone, contactez IMMEDIATEMENT un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendie, sécurité).

Essayez de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La période critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Les signes d'intoxication ne surviennent pas immédiatement après une prise et leur absence, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante.

Chaque gélule contient des agents géliants qui rendent très difficile sa transformation en un liquide injectable. En cas de tentative d'injection, vous prenez le risque de détériorer vos veines, et de mettre votre vie en danger.

En cas de mésusage, votre médecin pourra suspendre la prescription de ces gélules de méthadone et vous prescrire à nouveau le sirop de méthadone ou un autre traitement de substitution.

Annexe 13 : Brochure d'information sur le dossier pharmaceutique (104)



Nouvelle version
à commander sur www.cespharm.fr

AVEZ-VOUS OUVERT VOTRE DP ?

— LE DOSSIER PHARMACEUTIQUE : —
PLUS DE SÉCURITÉ POUR VOTRE SANTÉ

À réception de la nouvelle brochure, n'oubliez pas de **jeter les anciennes.**

