

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

**Soutenu publiquement le 25 juin 2019
Par M. WAUTIER Nicolas**

**Le phénomène « Purple Drank » chez l'Adolescent et l'adulte juvénile :
détection, impact sanitaire et réglementaire, évolution**

Membres du jury :

Président : Professeur ALLORGE Delphine, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHRU de Lille, Centre de Biologie-Pathologie

Directeur, conseiller de thèse : Docteur DEHEUL Sylvie, Praticien Hospitalier, CHRU de Lille, Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France

Assesseurs :

Docteur GARAT Anne, Maître de Conférence des Universités -Praticien Hospitalier, CHRU de Lille, Centre de Biologie- Pathologie

Docteur STANDAERT Annie, Maitre de Conférence, Faculté de Pharmacie de Lille



Faculté de Pharmacie 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.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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

Remerciements

Au président du Jury,

Madame le Professeur Delphine ALLORGE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Université de Lille –
CHRU de Lille

Centre de Biologie-Pathologie

Vous me faites l'honneur de présider le Jury de cette thèse,

Je vous présente mes sincères remerciements,

Veillez croire en l'expression de mon plus profond respect.

A mon directeur de thèse,

Docteur Sylvie DEHEUL

Praticien Hospitalier, CHRU de Lille,
Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France

Pour m'avoir proposé ce sujet et fait l'honneur de diriger ce travail,

Pour votre soutien et vos conseils qui ont constitué une aide
fondamentale pour la réalisation de ce travail,

Soyez assurée de ma plus grande gratitude.

Puisse ce travail être digne de votre confiance.

A mes juges,

Docteur Anne GARAT

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier,

CHRU de Lille,

Centre de Biologie-Pathologie

Je vous adresse mes sincères remerciements,

D'accepter de juger ce travail,

Pour vos enseignements au cours de mes études,

Veillez croire en mon profond respect.

A mes juges,

Docteur Annie STANDAERT

Maître de Conférences,

Université de Lille, Faculté de Pharmacie de Lille

Je vous adresse mes sincères remerciements,

Pour votre participation à ce Jury,

Pour votre pédagogie lors de vos enseignements au cours de mon
cursus universitaire,

Soyez assurée de mon plus grand respect.

J'adresse mes remerciements,

A **Orianne**, pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail et surtout pour avoir traversé à mes côtés ces six années d'étude.

A **mes parents**, pour leurs infatigables encouragements au cours de ce travail et plus largement, de mes études.

A ma sœur **Marine**, qui est pour moi une grande source d'inspiration, de motivation. Merci pour tes sages conseils et pour m'avoir éclairé. Avec **Thomas** vous m'avez également apporté les divertissements et distractions essentiels dont j'avais besoin.

A **ma famille**, à mes grands-parents, à Bertrand, Jean-Marie et Sylviane, pour m'avoir soutenu au long de mes études.

A **Aurélie Buhler**, pour le travail colossal effectué afin réunir les données de l'étude.

A **Hélène, Alexis, Paul, Christelle** et **Patrick** pour leurs encouragements.

Aux équipes des Pharmacies Delobelle-Savoie et Delobelle, pour avoir rendu mes stages et emplois aussi agréables qu'instructifs. Merci **Madame Delobelle** de m'avoir formé au métier de pharmacien et de m'avoir permis de travailler aux côtés d'**Aurélie, Perrine, Justine, Emmanuelle, Christine**, et **Marie-Hélène**. Sans oublier **Mathieu**, qui m'a insufflé son inépuisable motivation.

A mes amis, **Alex, Steph, Thomas**, et **Antoine**, pour vos encouragements et soutien pendant ces six années.

Aux membres de la pharmacie du Centre Hospitalier de Saint-Amand-Les-Eaux, pour leur incomparable accueil. Je remercie en particulier **Tsanta**, de m'avoir non seulement accordé son temps, mais aussi pour la précieuse rigueur qu'il m'a enseignée.

Sommaire

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	21
LISTE DES ANNEXES	25
LISTE DES ILLUSTRATIONS	27
LISTE DES ABREVIATIONS	29
INTRODUCTION	31
LE PURPLE DRANK	33
I. ORIGINE ET HISTORIQUE DU PURPLE DRANK	33
II. PHARMACOLOGIE DU PURPLE DRANK	36
A. <i>Définitions des psychotropes</i>	36
a) Les psycholeptiques	36
b) Les psychoanaleptiques	36
c) Les psychodysleptiques	36
B. <i>Pharmacologie des psychotropes utilisés dans le Purple Drank</i>	37
a) Opiacés et dérivés synthétiques (opioïdes)	37
1. Pharmacodynamie	37
2. Pharmacocinétique	38
3. Un cas particulier : la codéine et les métaboliseurs rapides du CYP2D6	39
b) Dextrométhorphanes	40
1. Pharmacodynamie	40
2. Pharmacocinétique	40
c) Antihistaminiques	41
d) Modification des indications et règles de prescription de la codéine chez l'enfant	41
III. RISQUES DE L'USAGE DE PURPLE DRANK	42
A. <i>Les risques à court terme</i>	42
a) Usage ponctuel	42
1. Symptômes	42
2. Issues possibles	43
3. Traitements	43
b) Interactions avec d'autres pathologies et traitements	43
B. <i>Les risques à long terme</i>	44
C. <i>Banalisation</i>	45
D. <i>Un cas particulier : le paracétamol dans le Purple Drank</i>	45
IV. TOXICOLOGIE DU PURPLE DRANK	46
A. <i>La codéine</i>	46
a) Intoxication aiguë	46
1. Toxidrome	46
2. Diagnostic	47
3. Prise en charge	47
b) Intoxication chronique	48
B. <i>Le dextrométhorphanes</i>	49
a) Intoxication aiguë	49
1. Toxidrome	49
2. Prise en charge	50
b) Intoxication chronique	51
C. <i>La prométhazine</i>	51
a) Intoxication aiguë	51
b) Intoxication chronique	51
D. <i>L'association codéine – prométhazine : Purple Drank</i>	52
a) Intoxication aiguë	52

1.	Etude de cas.....	52
2.	Prise en charge	53
3.	Décès lié au Purple Drank.....	53
b)	Intoxication chronique	53
1.	Etude d'un cas	53
2.	Sevrage	54
V.	CONTEXTES DE CONSOMMATION ET EFFETS RECHERCHES	55
a)	Récréatif/festifs	55
b)	Automédication.....	55
c)	Solution d'alternative aux drogues « dures ».....	55
d)	Rôle d'internet, en particulier des réseaux sociaux.....	56
ADDICTOVIGILANCE DU PURPLE DRANK		57
I.	LES ACTEURS.....	57
A.	<i>L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</i>	57
B.	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)</i>	57
C.	<i>Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)</i>	58
a)	Missions du réseau d'addictovigilance	59
b)	Notifications Spontanées (NotS) et divers autres signaux (DivAS)	60
1.	NotS.....	60
2.	DivAS.....	60
c)	Les enquêtes des CEIP	61
1.	Décès Toxiques par Antalgiques (DTA)	61
2.	Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS).....	61
3.	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES)	62
4.	Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (OPEMA).....	63
5.	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM).....	63
6.	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP)	64
D.	<i>Agences Régionales de Santé (ARS)</i>	64
II.	ENQUETES NATIONALES D'ADDICTOVIGILANCE DU PURPLE DRANK.....	66
A.	<i>En France</i>	66
a)	Enquêtes de 2015.....	66
1.	Première enquête	66
2.	Deuxième enquête	67
b)	Enquête de 2017	69
1.	Objectifs de l'enquête	69
2.	Matériel et méthode	69
3.	Données d'addictovigilance.....	69
i.	Dans le monde.....	69
ii.	Dans la littérature.....	70
	Prométhazine seule.....	70
	Prométhazine associée à la codéine.....	70
	Prométhazine associée à l'héroïne.....	70
	Prométhazine associée à la buprénorphine ou à la méthadone	71
	Prométhazine associée à un traitement opioïde.....	71
iii.	Données de vente des laboratoires.....	71
iv.	Données des CEIP	71
	NotS et DivAS.....	71
	Enquête OSIAP.....	73
	Autres données	73
B.	<i>Mesures proposées</i>	74
MESUSAGE MEDICAMENTEUX CHEZ LES ADOLESCENTS ET ADULTES JUVENILES (MESMAAJUV).....		77
I.	SYNOPSIS DE L'ETUDE	77
A.	<i>Contexte de l'étude</i>	77
B.	<i>Objectifs de l'étude</i>	78
II.	MATERIEL ET METHODE	79
A.	<i>Volet pharmacies</i>	79
a)	Déroulement	79
b)	Définition des demandes suspectes	80

c)	Recrutement des pharmacies sentinelles.....	80
B.	<i>Volet urgences</i>	81
C.	<i>Traitement des données</i>	82
III.	RESULTATS (VOLET PHARMACIES).....	83
A.	<i>Participation des pharmacies</i>	83
B.	<i>Demandes suspectes recensées</i>	85
a)	Nombre de demandes suspectes.....	85
b)	Age et sexe des demandeurs.....	86
1.	Sexe (figure 10).....	86
2.	Âge (figure 11).....	88
c)	Jour de la semaine de la demande.....	89
d)	Ratio de patients connus/non connus de la pharmacie.....	90
e)	Présentation d'ordonnance.....	91
f)	Critère de suspicion.....	93
g)	Médicaments concernés.....	94
1.	Période 1.....	94
	Focus sur les opioïdes (figure 17).....	95
	Focus sur les antihistaminiques (figure 17).....	95
	Focus sur les benzodiazépines (figure 17).....	95
2.	Période 2.....	97
	Focus sur les opioïdes (figure 18).....	97
	Focus sur les antihistaminiques (figure 18).....	97
	Focus sur les benzodiazépines (figure 18).....	98
3.	Période 3.....	100
	Focus sur les opioïdes (figure 19).....	100
	Focus sur les antihistaminiques (figure 19).....	100
	Focus sur les benzodiazépines (figure 19).....	100
4.	Résumé des trois périodes.....	102
	Focus sur les opioïdes (figure 21).....	103
	Focus sur les antihistaminiques (figure 22).....	103
	Focus sur les benzodiazépines (figure 23).....	104
IV.	DISCUSSION.....	109
A.	<i>Résultats</i>	109
a)	Nombre de demandes suspectes.....	109
b)	Age et sexe des demandeurs.....	109
c)	Ratio de patients connus/non connus.....	111
d)	Présentation d'ordonnance.....	111
e)	Critères de suspicion.....	112
f)	Spécialités demandées.....	113
B.	<i>Points forts et limites de l'étude</i>	117
a)	Points forts de l'étude.....	117
1.	Populations et périodes étudiées.....	117
2.	Données collectées.....	117
3.	Sensibilisation des professionnels de santé.....	118
4.	Perspectives.....	118
b)	Limites de l'étude.....	118
1.	Suivi de l'étude difficile pour le personnel des pharmacies.....	118
2.	Environnement des officines non renseigné.....	119
3.	Biais.....	119
4.	Autres signaux non recueillis.....	120
	CONCLUSION	121
	BIBLIOGRAPHIE	123
	ANNEXES	127

Liste des annexes

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DES DEMANDES SUSPECTES.....	127
ANNEXE 2 : LETTRE D'INCLUSION ENVOYEE AVANT LE DEBUT DE CHAQUE PERIODE	129
ANNEXE 3 : LISTE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES CIBLES PAR L'ETUDE.....	131
ANNEXE 4 : COMMUNIQUE DE PRESSE RELATIF A L'INSCRIPTION DE LA CODEINE ET DERIVES DE L'OPIUM SUR LA LISTE DES MEDICAMENTS DISPONIBLES UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE	133
ANNEXE 5 : EXEMPLE D'ORDONNANCE FALSIFIEE ³¹	135
ANNEXE 6 : ALERTE SANITAIRE RELATIVE AU CHANGEMENT DE REGLEMENTATION DES SPECIALITES CONTENANT DE LA CODEINE, DU DEXTROMETHORPHANE, DE L'ETHYLMORPHINE OU DE LA NOSCAPINE	137
ANNEXE 7 : AUTORISATION DE SOUTENANCE	139

Liste des illustrations

FIGURE 1 : PRODUITS DERIVES DU PURPLE DRANK COMMERCIALISES SOUS LE NOM DE "LEGAL LEAN"	35
FIGURE 2 : METABOLISME DE LA CODEINE PAR LE CYP2D6	40
FIGURE 3 : RESEAU DES CEIP	58
FIGURE 4 : RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE FRANÇAIS	59
FIGURE 5 : 13 CRITERES DE SUSPICIONS	80
FIGURE 7 : FLOW CHART PARTICIPATION DES PHARMACIES	84
FIGURE 10 : REPARTITION SELON LE SEXE (HOMMES REPRESENTES EN ORANGE ET FEMMES EN BLEU)	87
FIGURE 11 : REPARTITION SELON L'AGE (MEDIANES INDIQUEES EN ROUGE)	88
FIGURE 12 : REPARTITION DES DEMANDES SUSPECTES SELON LE JOUR DE LA SEMAINE (TOUTES PERIODES CONFONDUES)	89
FIGURE 13 : REPARTITION DES PATIENTS CONNUS (EN ORANGE) / NON CONNUS (EN BLEU)	90
FIGURE 14: REPARTITION DES DEMANDES AVEC ET SANS ORDONNANCE SELON LA CLASSE THERAPEUTIQUE	92
FIGURE 15 : REPARTITION DES DEMANDES AVEC (EN BLEU) ET SANS ORDONNANCES (EN ORANGE)	92
FIGURE 16 : CRITERES DE SUSPICION	94
FIGURE 17 : REPARTITION DES DEMANDES PAR DCI ET CLASSE PHARMACOLOGIQUE POUR LA PERIODE 1	96
FIGURE 18 : REPARTITION DES DEMANDES PAR DCI ET CLASSE PHARMACOLOGIQUE POUR LA PERIODE 2	99
FIGURE 19 : REPARTITION DES DEMANDES PAR DCI ET CLASSE PHARMACOLOGIQUE POUR LA PERIODE 3	101
FIGURE 20 : REPARTITION DES DEMANDES SELON LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE	102
FIGURE 21 : REPARTITION DES DEMANDES D'OPIOÏDES PAR DCI	105
FIGURE 22 : REPARTITION DES DEMANDES D'ANTIHISTAMINIQUES PAR DCI	106
FIGURE 23 : REPARTITION DES DEMANDES DE BENZODIAZEPINES PAR DCI	107
FIGURE 24 : REPARTITION DES DEMANDES SELON LA DCI (DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE) ET LA CLASSE PHARMACOLOGIQUE	108
FIGURE 25 : ÂGE DES INTOXIQUES DE "L'ENQUETE 2017"	110
TABLEAU 1 : PARTICIPATION DES PHARMACIES	83
TABLEAU 2 NOMBRE DE DEMANDES SUSPECTES	85
TABLEAU 3 DEMANDES DE MEDICAMENT SEUL OU EN ASSOCIATION	86
TABLEAU 4 RESUME DES DEMANDES D'OPIOÏDES SUR LES TROIS PERIODES	103

Liste des abréviations

A

AME · : Aide Médicale d'Etat
ANSM · : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS · : Agences Régionales de Santé
ASOS · : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances
Sécurisées

B

BNPV · : Banque Nationale de PharmacoVigilance
BPCO · : Bronchopathie Chronique Obstructive

C

CAARUD · : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la
Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CEIP · : Centres d'Évaluation et d'Information sur la
Pharmacodépendance
CNSP · : Commission Nationale des Stupéfiants et des
Psychotropes
CSAPA · : Centre de Soins d'Accompagnement et de
Prévention en Addictologie
C-ter · : C-terminal
CTZ · : Chemoreceptor Trigger Zone
CYP · : Cytochromes P450

D

DCI · : Dénomination Commune Internationale
DRAMES · : Décès en Relation avec l'Abus de
Médicaments Et de Substances
DSM-5 · : The Diagnostic and Statistical Manual of
Mental Disorders Fifth Edition
DTA · : Décès Toxiques par Antalgiques, : a) Décès
Toxiques par Antalgiques
DXM · : Dextrométhorphane

L

LSD · : Diéthyllysergamide

N

N-ter · : N-terminal

O

OEDT · : Observatoire Européen des Drogues et des
Toxicomanies
OFDT · : Observatoire Français des Drogues et
Toxicomanies
OMS · : Organisation Mondiale de la Santé
ONU · : Organisation des Nations Unies
OPEMA · : Observation des Pharmacodépendances En
Médecine Ambulatoire
OPPIDUM · : Observation des Produits Psychotropes
Illicites ou Détournés de leur Utilisation
Médicamenteuse

P

PHC · : HydroChloride de Prométhazine
PMF · : Prescription Médicale Facultative

R

RREVA · Réseau Régional de Vigilance et d'Appui
RRSS · Réunion Régionale de Sécurité Sanitaire

T

TREND · : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
TSO · : Traitement Substitutif de la dépendance aux
Opiacés

Introduction

Le « Purple Drank » est le nom donné à une boisson consommée à des fins récréatives, composée d'une association de substances pharmacologiques faisant partie de deux classes pharmaceutiques différentes : un opiacé et un antihistaminique, respectivement de la codéine et de la prométhazine¹. Parfois du dextrométhorphan est utilisé en remplacement d'une des deux molécules. Ces principes actifs sont la plupart du temps dilués dans une boisson gazeuse sucrée, le Sprite® étant la plus utilisée. Des bonbons et autres boissons sucrées sont parfois ajoutés à la préparation pour rendre le mélange plus appétant. Ce mélange, souvent qualifié de cocktail, est également connu aux Etats-Unis notamment sous d'autres dénominations : « lean », « syzzurp », « syrup », « codé-sprite », « dirty sprite », « Texas tea »^{2,3}.

En France, ce phénomène, apparu précédemment aux Etats-Unis, a été détecté en 2013. Des demandes de spécialités à base de codéine, de prométhazine, réalisées par de jeunes sujets, adolescents ou jeunes adultes, jugées suspectes par les pharmaciens d'officine ont été rapportées au réseau français d'addictovigilance. Une enquête nationale d'addictovigilance a été déclenchée. Celle-ci a montré l'existence d'un mésusage de différentes spécialités à base de codéine, de divers antihistaminiques, et la prométhazine notamment. Ces mésusages étaient compliqués, au vu des propriétés pharmacologiques et toxicologiques des médicaments utilisés en mélange, des complications sanitaires avec des intoxications aiguës, des troubles de l'usage (abus, pharmacodépendance) et tentatives de suicide. Au vu de ces résultats, l'ANSM a mis en place différentes mesures réglementaires graduelles avec une information des professionnels de santé en mars 2016 et notamment du corps pharmaceutique et médical, afin dans un premier temps de réduire l'accès aux médicaments. L'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) publiait en mars 2017 une note relative à l'augmentation de l'usage détourné des médicaments codéinés au cours de la dernière décennie. Cette étude mettait en évidence une hausse de la consommation de Purple Drank chez les adolescents et jeunes adultes, via le dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND), mais également via l'enquête ESCAPAD

2017 avec un mésusage de Purple Drank estimé à 8,5 % chez les jeunes de 17 ans en mars 2017⁴.

Face à l'échec de la mesure d'information des professionnels de santé, la poursuite et la gravité des intoxications, l'ANSM a informé la ministre de la santé des répercussions nocives du mésusage de purple drank pour la santé publique. La ministre a ainsi décidé de modifier la réglementation concernant les médicaments à base de codéine et autres dérivés de l'opium, en les inscrivant sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire, en juillet 2017.

Depuis les premiers cas de mésusage de médicaments codéinés, la culture Hip-Hop⁵ et les réseaux sociaux⁶ se sont présentés comme des facteurs favorisant les dérives et propices à l'installation du phénomène Purple Drank. Ces vecteurs ont entraîné une rapide évolution des consommations abusives et détournées de médicaments. On peut alors s'interroger sur la situation en 2019 concernant les mésusages médicamenteux intentionnels, en particulier ceux relatifs au Purple Drank depuis la modification de la réglementation concernant les spécialités à base de codéine et autres dérivés de l'opium. En effet, lors de phénomènes de détournement médicamenteux à visée abusive, les usagers peuvent s'adapter et trouver des moyens d'obtention différents des médicaments ou utiliser des médicaments moins repérables par les professionnels. Il est donc important en matière de santé publique de pouvoir évaluer l'existence d'une poursuite du mésusage médicamenteux, l'ampleur du phénomène et examiner l'existence de stratégies d'adaptation des usagers.

Après avoir abordé les origines et l'historique du phénomène Purple Drank à l'étranger et en France, ses propriétés pharmacologiques et les risques toxicologiques qu'il implique, nous étudierons les résultats de l'enquête nationale d'addictovigilance évaluant précisément son développement sur le terrain, son impact sanitaire et les mesures nécessaires prises par les autorités de santé. Enfin, après la présentation de l'étude du MESusage Médicamenteux réalisé par les ADOlescents et Adultes JUVéniles (étude MESMAAJUV) visant à évaluer la persistance du mésusage de purple drank, nous discuterons de ses résultats.

Le Purple Drank

I. Origine et historique du Purple Drank

Le terme « Purple Drank » peut se traduire littéralement en français par l'expression « boisson violette ». Cette appellation s'explique par la couleur violette/pourpre de la boisson qui, dès les années 1960, au Texas⁷, était préparée avec une solution buvable de prométhazine de couleur violette à laquelle était ajoutée de la codéine. A l'origine, les sirops composés de prométhazine qui sont utilisés sont ceux commercialisés par les entreprises pharmaceutiques ACTAVIS®, Alpha USPD® ou Hi-Tech®. Ce sont ces spécialités pharmaceutiques qui sont largement utilisées aux États-Unis.

Progressivement d'autres dénominations ont été attribuées à ce cocktail et d'autres médicaments ont été détournés pour sa préparation. Le mélange est régulièrement qualifié de « Lean » par les usagers, expression qui fait référence à la sensation de légèreté induite par son usage. Ainsi « Leaner » (« leaning » en anglais) est devenu un terme qui qualifie l'expression de consommer du « Lean » ou « Purple Drank ».

Beaucoup d'autres expressions sont utilisées pour parler du Purple Drank. Il s'agit la plupart du temps de référence à la composition ou à l'aspect de la solution préparée. On notera parmi les expressions les plus couramment utilisées par les consommateurs : « Purple Drank », « Lean », « Syrup », « Sizzurp », « Dirty Sprite »².

Les réseaux sociaux et la culture Hip-Hop ont largement participé à la diffusion de la consommation de Purple Drank. De célèbres artistes ont d'ailleurs contribué à la réputation du « Lean ». C'est le cas de nombreux rappeurs américains qui dans leurs chansons décrivent explicitement ou implicitement leurs expériences de l'usage cette drogue. Ils mettent régulièrement en avant leur consommation dans les clips musicaux où on les voit consommer des boissons violettes. Ces individus ont participé à la banalisation et à la propagation rapide du phénomène Purple Drank dans les années 1990 et 2000. Parmi les artistes concernés, les plus célèbres sont

Ludacris, le groupe Three 6 Mafia (avec leur titres « Sippin' on Some Syrup »), Lil Wayne, ASAP Rocky et DJ Screw⁷. Ce dernier est d'ailleurs décédé en 2000 d'une overdose qui serait due à l'association de codéine, prométhazine et alcool.

Bien que le Purple Drank ait été largement popularisé à partir des années 1990, la concoction était déjà décrite depuis les années 1960 selon le rappeur américain Big Hawk.

Les premières utilisations décrites remontent d'ailleurs aux années 1960 où les artistes musiciens de blues et jazz ajoutaient des sirops antitussifs à leur bière pour se relaxer.

« Leaner » est donc devenu tendance en raison des artistes qui en ont favorisé la popularisation. Mais l'essor de cette drogue a été grandement facilité par l'accès à la codéine qui était relativement simple jusqu'en juillet 2017 en France. Dans le monde, l'accès à la codéine est variable selon la législation en vigueur. Aux Etats-Unis, la loi fédérale impose que la codéine à un dosage supérieur à 80 milligrammes soit régulée selon la liste « Sheduled II »⁸, c'est-à-dire qu'elle peut être délivrée sans ordonnance mais nécessite une dispensation encadrée de conseils et avertissements. Certains états ont cependant pris des dispositions plus restrictives comme au Minnesota où certaines préparations à base de codéine nécessitent une prescription médicale (« Shedule IV »)⁹.

Des produits dérivés sont commercialisés (par exemple sur le site legalleanstore.com)¹⁰, incitant également à la consommation de Purple Drank¹¹. On note par exemple l'apparition de publicités pour des additifs à ajouter à la concoction qui prétendent en accentuer les effets ou contribuer à une meilleure expérience. Ces produits ne contiennent ni codéine, ni prométhazine, mais contiennent par exemple de la mélatonine ou encore des extraits de plante comme de la valériane, de la guarana ou de la caféine (figure 1). Ces produits ne sont pas explicitement proposés comme additifs pour le Purple Drank, mais des allégations comme « relaxation drink » (littéralement « boisson relaxante ») sont exposées sur des affiches violettes suggérant implicitement le Purple Drank.



Figure 1 : Produits dérivés du Purple Drank Commercialisés sous le nom de "Legal Lean"
<https://legallean.com/collections/legal-lean-syrup/products/legal-lean-limited-edition-starter-pack>

L'ensemble de ces vecteurs d'informations, à savoir la musique, le marketing et les réseaux sociaux, ont véhiculé l'usage de cette drogue dans le monde entier (notamment Facebook®, Twitter®, Instagram®)⁶.

A l'origine, le Purple Drank était donc composé de codéine, de prométhazine et de soda auxquels s'ajoutaient souvent des bonbons (« hard candies » ou « jelly »). Mais on retrouve aujourd'hui des mélanges très différents qui sont qualifiés de « Purple Drank » ou « lean ». En effet pour remplacer la codéine parfois difficile à obtenir on remarque que d'autres substances (médicaments antitussifs et antalgiques) sont utilisées comme le dextrométhorphanne ou l'éthylmorphine (que l'on retrouve d'ailleurs associée à la codéine dans le TUSSIPAX® qui est parfois utilisé dans le Purple Drank)^{3,12-17}. Les formes galéniques utilisées ne se limitent pas aux suspensions buvables mais il peut s'agir de comprimés à avaler, de comprimés effervescents, introduits directement dans la boisson ou écrasés préalablement pour obtenir une poudre. De même la prométhazine est parfois remplacée par d'autres médicaments antitussifs et antihistaminiques sédatifs comme l'oxomémazine, dexchlorphéniramine, phéniramine et doxylamine¹⁸.

D'une manière générale, le Purple Drank peut se définir comme étant une association d'un principe actif opioïde ou apparenté et d'un principe actif antihistaminique sédatif. En plus de ces principes actifs on peut retrouver d'autres médicaments et drogues qui sont ajoutés à la préparation comme des benzodiazépines, des neuroleptiques, du cannabis, et de l'alcool^{13,17,19}.

II. Pharmacologie du Purple Drank

Les médicaments utilisés pour la préparation du Purple Drank sont pour la plupart des antalgiques et antitussifs dotés d'effets psychotropes.

A. Définitions des psychotropes

Les psychotropes sont des substances qui vont agir au niveau du système nerveux central. Par liaison à des récepteurs spécifiques ils vont altérer des fonctions du cerveau et entraîner des modifications du comportement, de la conscience, de l'humeur et des perceptions^{20,21}.

Les psychotropes peuvent être réunis en plusieurs groupes selon leurs effets ou leur activité. Une des classifications les plus couramment utilisée est la classification selon Delay-Deniker de 1957. Cette dernière définit trois groupes de psychotropes selon leur activité, à savoir les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et les psychodysleptiques²¹.

a) Les psycholeptiques

Les psycholeptiques sont des inhibiteurs du système nerveux, ils vont donc ralentir l'activité de ce dernier. Ce groupe comprend donc les hypnotiques (nooleptiques), les thymoleptiques (dont font partie les neuroleptiques), les régulateurs de l'humeur (comme le lithium utilisé notamment comme traitement des troubles bipolaires), les autres sédatifs, tranquillisants et antiépileptiques.

b) Les psychoanaleptiques

Contrairement aux psycholeptiques, les psychoanaleptiques sont des excitateurs du système nerveux, ils vont donc en accélérer l'activité. On retrouvera au sein de ce groupe les nooanaleptiques tels que les amphétamines, les stimulants de l'humeur utilisés comme antidépresseurs et les autres stimulants comme la caféine et le khat.

c) Les psychodysleptiques

Ce groupe de psychotropes concerne principalement les drogues illicites puisqu'il correspond aux substances qui perturbent l'activité du système nerveux. On

retrouvera donc les drogues hallucinogènes (LSD, kétamine, mescaline, etc.), mais aussi l'alcool et d'autres stupéfiants comme l'héroïne, la morphine, l'opium et la codéine.

B. Pharmacologie des psychotropes utilisés dans le Purple Drank

On s'intéressera ici aux propriétés pharmacologiques (pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) des principales classes thérapeutiques qui sont rencontrées dans le cadre de l'usage du Purple Drank, à savoir les opiacés antalgiques et antitussifs, le dextrométhorphan et les antihistaminiques.

a) Opiacés et dérivés synthétiques (opioïdes)

Il s'agit d'une famille de produits obtenus à partir de l'opium. La morphine, l'héroïne, la codéine, la méthadone et la buprénorphine sont entre autres des opioïdes. Une de leurs caractéristiques majeures est leur capacité à induire une dépendance physique et psychique (définition OFDT)²⁰. Beaucoup d'entre eux sont utilisés en médecine pour leurs effets analgésiques.

1. Pharmacodynamie

Les opiacés et opioïdes ont un effet antalgique et dépresseur respiratoire d'action centrale. Ce sont des agonistes opioïdes des récepteurs aux opiacés mu, kappa et delta. Chaque opiacé a un profil d'affinité spécifique vis-à-vis de chacun de ces récepteurs. Il existe les agonistes complets qui stimulent chacun des trois récepteurs, c'est le cas de la morphine et des dérivés morphiniques comme le fentanyl, l'oxycodone, l'hydromorphone, etc²².

La codéine, le tramadol et le dextrométhorphan sont des agonistes purs mais avec une activité plus faible que ceux cités précédemment.

La méthadone et la buprénorphine sont des agonistes opioïdes utilisés comme traitement substitutif de la dépendance majeure aux opiacés.

Les récepteurs mu, kappa et delta sont couplés à des protéines G sensibles à la toxine pertussis dont la structure générale est la suivante : une extrémité N-terminal

(N-ter) en extracellulaire et une extrémité C-terminal (C-ter) en intracellulaire reliées par sept domaines transmembranaires.

Action antalgique : une stimulation des trois sous-types de récepteur, notamment par la morphine, va induire expérimentalement une augmentation de tolérance à la douleur. Cette tolérance concerne la nociception thermique, chimique, électrique et de pression.

Action au niveau des muscles lisses : l'action d'un agoniste sur les récepteurs opioïdes donnera lieu à une diminution du tonus des fibres longitudinales et une augmentation du tonus des fibres circulaires (spasme des sphincters).

Action sur les centres respiratoires : on notera un effet dépresseur des centres respiratoires par les opiacés et opioïdes ce qui fait de ces principes actifs de puissants antitussifs.

La puissance des effets fluctue selon l'opioïde utilisé mais on notera également une grande variabilité interindividuelle. Une consommation régulière d'opioïdes par un individu donnera lieu à une accoutumance et une tolérance. Une augmentation des doses devra alors être progressivement effectuée pour conserver la même intensité des effets.

Il faut également noter que l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes différents n'a pas d'intérêt. En effet on assiste parfois même à une diminution de l'effet de certains opioïdes lorsqu'un agoniste pur est utilisé avec un agoniste partiel ou agoniste/antagoniste.

2. Pharmacocinétique

La plupart des opioïdes subissent un métabolisme hépatique. Certains seront métabolisés partiellement en morphine dans l'organisme comme la codéine. Leur demi-vie plasmatique est variable selon l'opioïde concerné, sa forme galénique ainsi que de facteurs individuels. Chez la femme enceinte, on remarque une diffusion de ces molécules dans le placenta qui peut être responsable d'un syndrome de sevrage néonatal. Chez la femme allaitante on observe également un passage des opioïdes dans le lait maternel²³.

3. Un cas particulier : la codéine et les métaboliseurs rapides du CYP2D6

Les cytochromes P450 (CYP) constituent un groupe d'iso-enzymes retrouvés essentiellement dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Ils participent à un grand nombre de réactions métaboliques de l'organisme. Il s'agit de réactions d'oxydo-réduction de métabolites endogènes ou exogènes. Le CYP2D6 représente environ 2 % des CYP²⁴ et possède un rôle clef dans le métabolisme d'un grand nombre de médicaments (25 %). Le médicament substrat de ce CYP peut être inactivé en vue d'une élimination, ou activé (on parle alors de « pro-drug » ou de « pro-drogue » ou encore « pro-médicament »).

Des opiacés sont concernés par ce métabolisme, en particulier la codéine qui se comporte comme une « pro-drug ». Cette dernière est un analogue méthylé de la morphine et lors de son passage hépatique, elle va être déméthylée (10 %) en morphine.

Cependant, le CYP2D6 possède un polymorphisme génétique marqué expliquant une variabilité d'activité de ce CYP2D6 interindividuelle. On peut donc distinguer des populations de métaboliseurs lents, normaux, et rapides (voire ultra-rapides). On considère qu'environ 1 à 10 % des individus caucasiens possèdent une activité enzymatique augmentée au niveau de ce CYP.

Ce polymorphisme explique en partie la variabilité de réponse entre les individus vis-à-vis d'un médicament.

Dans notre cas, les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 sont exposés à une insuffisance de la réponse thérapeutique (dans le cas d'un médicament inactivé par le CYP2D6) ou à une exacerbation des effets indésirables d'un médicament « pro-drug » comme la codéine. En effet ces individus vont métaboliser la codéine en morphine bien plus efficacement que les métaboliseurs normaux ou lents.

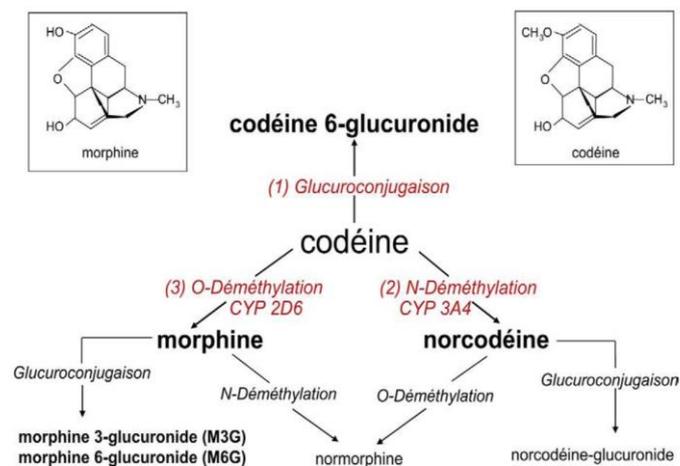


Figure 2 : Métabolisme de la codéine par le CYP2D6

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222053.htm>

Lorsque le polymorphisme n'est pas connu et que l'individu s'expose pour la première fois à des doses massives de codéine, le risque d'effets indésirables, d'overdoses, voire de décès, est considérablement accru.

On retrouve le même type de risque avec l'hydrocodone, l'oxycodone et le tramadol.

b) Dextrométhorphan

1. Pharmacodynamique

Le dextrométhorphan est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Ses effets sont donc comparables à ceux des autres opioïdes bien qu'il n'entraîne pas de dépression respiratoire aux doses thérapeutiques²⁵.

Il possède cependant une activité sérotoninergique non négligeable pouvant expliquer en partie son potentiel d'abus et les effets dissociatifs qui sont rencontrés en cas d'abus.

2. Pharmacocinétique

Le dextrométhorphan subit un premier passage hépatique rapide et important. La voie prédominante est celle du CYP2D6. Cette métabolisation aboutit à trois métabolites morphinanes déméthylés en plus du dextrométhorphan inchangé, le

dextrorphan, le 3-hydroxymorphinane et le 3-méthoxymorphinane. Le dextrorphan est un métabolite actif qui présente également des propriétés antitussives²⁵.

c) Antihistaminiques

Les antihistaminiques sont des principes actifs utilisés en thérapeutique dans le traitement des allergies, mais certaines de ces molécules possèdent en plus des propriétés qui justifient d'autres indications, notamment en cas de troubles digestifs (nausées, vomissement, reflux gastro-œsophagien, ulcère gastrique ou duodéal, œsophagites), d'anxiété, d'insomnie ou trouble du comportement.

On distingue les antihistaminiques sans effet anticholinergique, peu sédatifs, et les antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques. Ces effets anticholinergiques sont responsables des nombreux effets indésirables (sédation, somnolence, sécheresse des muqueuses, constipation, mydriase, palpitations cardiaques, rétention urinaire, hypotension orthostatique, troubles moteurs, confusion, hallucinations, agitation). Ces effets latéraux vont intéresser les usagers de Purple Drank, notamment en raison des effets sédatifs mais aussi des effets antihistaminiques pouvant réduire les prurits fréquemment induits par la codéine²⁶.

Les propriétés pharmacologiques de ces antihistaminiques seront variables selon la génération et la structure de l'antihistaminique considéré. D'une manière générale on remarque leur tropisme important pour le système nerveux.

d) Modification des indications et règles de prescription de la codéine chez l'enfant

En 2013, l'ANSM recommande de ne plus utiliser la codéine chez les enfants de moins de 12 ans. Cette dernière était auparavant indiquée dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense chez l'enfant à partir de 1 an. La codéine ne doit alors plus être prescrite pour cette population. Cette décision fait suite à la constatation d'effets indésirables graves, voire de décès dans certains cas²⁷.

III. Risques de l'usage de Purple Drank

A. Les risques à court terme

On s'intéressera ici aux consommations ponctuelles de Purple Drank notamment en milieux festifs.

a) Usage ponctuel

Il est important de tenir compte de la naïveté d'un individu vis-à-vis du Purple Drank et en particulier des opioïdes. En effet, la gravité de l'intoxication sera d'autant plus grave que le sujet sera naïf des opioïdes. Ces derniers entraînent une tolérance qui expliquera d'une part la nécessité pour les usagers d'augmenter régulièrement les doses, et d'autre part la grande variabilité inter- et intra- individuelle de la gravité de ces intoxications.

1. Symptômes

Les symptômes et leur intensité seront dépendant de la composition qualitative et quantitative du Purple Drank ingéré. Parmi les symptômes, des signes de surdosage aux opiacés sont retrouvés, à savoir : dépression respiratoire avec bradypnée et pauses respiratoires, vomissements, myosis, ataxie, rétention urinaire. Dans certains cas des flushs, œdèmes du visage, convulsions, collapsus vasculaires, sécheresse des muqueuses sont observés²⁸.

Associés à ces symptômes causés par les opioïdes, des signes d'intoxications aux antihistaminiques sont présents. Ici les signes cliniques observés seront extrêmement variables selon le principe actif utilisé. Dans un grand nombre de cas il s'agit de troubles de la conscience, voire un coma (synergie avec les opioïdes), des troubles du rythme cardiaque, des convulsions et une sécheresse des muqueuses.

D'autres signes non spécifiques peuvent être observés si d'autres substances ont été utilisées.

2. Issues possibles

Dans tous les cas, le danger immédiat à craindre est l'arrêt cardiorespiratoire. Il est également possible d'observer une asphyxie et un syndrome de Mendelson.

Ces overdoses peuvent donc évoluer jusqu'à la mort de l'individu.

Les symptômes peuvent cependant être spontanément résolutifs au fur et à mesure que l'organisme métabolisera et éliminera les toxiques. Il sera de nouveau ici difficile d'établir une pharmacocinétique adéquate en raison des doses massives et de la diversité des principes actifs qui sont ingérés. Il n'est donc pas possible de prédire avec exactitude le délai de disparition complète des symptômes.

3. Traitements

En cas d'intoxication aiguë par le Purple Drank le traitement symptomatique et la surveillance des fonctions vitales sera à effectuer en milieu spécialisé (urgences et réanimation).

Une assistance respiratoire sera également nécessaire dans certains cas en raison de la dépression respiratoire induite par les opioïdes.

La naloxone est un antidote qui peut être utilisé pour le traitement des dépressions respiratoires secondaires aux intoxications par morphinomimétiques mais il est possible d'observer un syndrome de sevrage.

La prise en charge souvent tardive ne permet pas d'effectuer de vomissement provoqué ou de lavage gastrique.

b) Interactions avec d'autres pathologies et traitements

Dans certains contextes pathologiques, la gravité des intoxications peut être majorée, par exemple si le consommateur présente des troubles respiratoires comme l'asthme, la Bronchopathie Chronique Obstructive (BPCO).

La présence d'antihistaminique peut, en raison d'effets anticholinergiques, aggraver des pathologies pré-existantes comme le glaucome par fermeture de l'angle, une rétention urinaire liée à un trouble urétr prostatique. Ces effets anticholinergiques

seront majorés lorsqu'un traitement atropinique est déjà mis en place chez le consommateur. C'est le cas des antiparkinsoniens anticholinergiques, les antidépresseurs imipraminiques, les antispasmodiques atropiniques, neuroleptiques phénothiaziniques (qui sont d'ailleurs souvent retrouvés dans la composition de Purple Drank).

De même, certains antihistaminiques sont connus comme étant dangereux chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT²⁶.

Il existe donc un risque de décompenser des pathologies respiratoires et cardiovasculaires pour l'utilisateur.

La prise d'un traitement ayant également un effet dépressif du système nerveux central, peut majorer les effets du Purple Drank. C'est le cas notamment de traitements anxiolytiques (benzodiazépines, barbituriques), neuroleptiques, antihypertenseurs centraux.

L'alcool, étant un dépressif du système nerveux central, aggrave également les intoxications par Purple Drank. Il est d'ailleurs courant de rencontrer des co-intoxications alcool – Purple Drank en milieu festif.

B. Les risques à long terme

Lors d'un usage répété, les premiers effets secondaires repérés seront notamment des troubles du sommeil ou du transit, des démangeaisons (qui ne seront pas systématiques en raison de la consommation d'antihistaminiques).

Progressivement, l'abus des médicaments codéinés pourra entraîner une accoutumance, une tolérance, et une dépendance.

Il n'est pas rare d'observer une détérioration de l'hygiène buccodentaire chez les usagers abusifs d'antalgiques en particulier lorsqu'il s'agit d'antalgiques opioïdes ou dans le cadre de polyconsommation²⁹⁻³¹.

C. Banalisation

Les produits utilisés pour la réalisation du Purple Drank étant des médicaments obtenus en pharmacie, ils bénéficient de l'image de « produits de santé ». Ainsi, les conséquences néfastes qu'ils peuvent induire sont souvent méconnues des jeunes.

On assiste alors à une banalisation de l'usage détourné des opioïdes chez les consommateurs.

D. Un cas particulier : le paracétamol dans le Purple Drank

Le paracétamol est un antalgique de palier I que l'on retrouve très régulièrement dans des spécialités en association à des antalgiques de palier II. En effet l'association paracétamol – codéine existe dans de nombreux médicaments.

Pour la préparation de Purple Drank, les usagers auront donc parfois recours à ces spécialités³². On pourra alors régulièrement rencontrer des Purple Drank qui contiennent du paracétamol³³. Ce dernier, également banalisé par les jeunes, présente une toxicité hépatique dès lors que les doses utilisées dépassent celles recommandées.

Dans certains cas, la concentration en paracétamol dans les Purple Drank est extrêmement élevée et constitue un risque d'intoxication plus grave que les psychotropes qui y sont associés.

IV. Toxicologie du Purple Drank

A. La codéine

a) Intoxication aiguë

1. Toxidrome

L'intoxication aiguë par la codéine se caractérise dans un premier temps par une dépression du système nerveux central avec le développement d'une somnolence, pouvant aller jusqu'à un coma. Parallèlement une dépression respiratoire aiguë des centres respiratoires se met en place, avec une bradypnée accompagnée d'une cyanose. Lorsque l'intoxication est sévère la fréquence respiratoire peut diminuer jusqu'à l'apparition de pauses respiratoires. L'intoxiqué peut présenter un myosis serré en tête d'épingle ainsi qu'un assèchement des muqueuses, des convulsions, une hypotension artérielle, une bradycardie, une hyporéflexie voire aréflexie, une hypothermie, une hypertonie des muscles lisses entraînant constipation et rétention urinaire. Il est possible de rencontrer également un rash, un prurit, une ataxie et plus rarement un œdème pulmonaire dont le mécanisme n'est pas totalement élucidé³².

D'une manière générale l'effet agoniste sur les récepteurs mu, kappa et delta aboutit à une triade de symptôme comprenant la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience pouvant évoluer jusqu'au coma calme, et le myosis. Le premier élément de cette triade est celui dont découle la majorité de la morbi-mortalité.

Chez l'enfant la dose toxique per os en prise unique est de 2 mg/kg, tandis que chez l'adulte la dose toxique est évaluée à 0,5 g à 1 g³⁴. Ces valeurs seuils ne tiennent pas compte du polymorphisme génétique (notamment du CYP2D6), ni de la naïveté du sujet par rapport aux opioïdes, ni d'un éventuel état pathologique du patient (asthme par exemple) ou de co-consommations.

2. Diagnostic

Le diagnostic de l'intoxication par la codéine est principalement clinique, reposant sur l'existence de la triade. Un myosis isolé reste peu fiable pour poser un diagnostic d'intoxication aux opioïdes³².

Face à une altération de l'état de conscience, il est important d'effectuer une prise des signes vitaux complets incluant la température et la glycémie capillaire. Une recherche de contexte traumatique doit être recherché également.

Au niveau paraclinique, il est possible de réaliser un électrocardiogramme afin de vérifier l'absence de trouble de conduction.

La paracétamolémie peut également être utile pour détecter une éventuelle prise concomitante de codéine et de paracétamol, par exemple, si l'intoxication a eu lieu avec des spécialités qui présentent cette association.

Le dépistage urinaire de drogues a peu d'intérêt ici en raison de la dimension principalement clinique du diagnostic et des possibles faux positifs³².

3. Prise en charge

Le traitement symptomatique a pour objectif d'assurer le maintien des fonctions vitales. Cela consiste notamment à évaluer la perméabilité respiratoire et la capacité du patient à ventiler spontanément, il est donc nécessaire de procéder aux manœuvres usuelles pour dégager les voies respiratoires. Toutefois, une assistance respiratoire à l'aide d'un ballon masque est à pratiquer au besoin. Une intubation endotrachéale peut s'avérer nécessaire si l'on ne parvient pas à obtenir une oxygénation suffisante.

La naloxone, un antagoniste compétitif des récepteurs mu, est le traitement antidotique des intoxications aux opioïdes. Elle permet de lever la dépression respiratoire et de restaurer l'état de conscience.

Si la ventilation et l'oxygénation sont maintenues en supportant le patient, la naloxone peut être utilisée. L'administration par voie veineuse se fait par dose de 0,04 mg à intervalle de 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la dépression respiratoire. En cas d'absence de réponses aux premières administrations, il est possible

d'augmenter les doses à 0,1 mg voire 0,4 mg³². La demi-vie de la naloxone étant courte (45 à 60 minutes)³⁵ il est primordial d'effectuer une surveillance pour s'assurer de l'absence de récurrence de toxicité de l'opioïde dont la durée d'action peut être plus longue.

Il est déconseillé d'employer la naloxone en cas d'intoxication mixte (notamment les autres substances pouvant déprimer l'état de conscience et la respiration comme les neuroleptiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H1 sédatifs, les antihypertenseurs centraux, le baclofène et le thalidomide)³⁵.

b) Intoxication chronique

La consommation chronique de codéine peut induire une constipation, un météorisme et des reflux gastro-œsophagiens.

Une utilisation prolongée d'opioïde peut conduire à des dysfonctionnements endocriniens, à savoir l'hypogonadisme en interférant sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, une réduction de la fonction sexuelle, une diminution de la libido, une infertilité, des troubles de l'humeur et des troubles osseux telles que l'ostéoporose et l'ostéopénie^{34,36}.

La tolérance et la dépendance sont des conséquences habituelles de la consommation répétée de codéine. La tolérance correspond à une adaptation de l'organisme à l'administration répétée de codéine, ainsi, le stimulus induit par la substance entraîne une réponse dont l'intensité diminue au fil des consommations et nécessite donc une augmentation des doses. Il faut plusieurs jours voire plusieurs semaines d'abstinence pour observer une régression de cette tolérance^{36,37}.

La pharmacodépendance correspond à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative caractérisée par la présence de trois ou plus des manifestations suivantes (définition DSM-5)³⁸ :

- La substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu

- Incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter
- Apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage
- Existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant
- Beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets
- Réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance
- Persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes

B. Le dextrométhorphan

a) Intoxication aiguë

1. Toxidrome

Le dextrométhorphan et son métabolite le dextrorphan produisent des effets dissociatifs. Ces effets neurologiques interviennent dans l'heure qui suit l'ingestion et sont dose-dépendants. Ils sont décrits chez les utilisateurs selon différents « plateaux » correspondant chacun à un seuil de dose nécessaire pour obtenir les effets. Quatre « plateaux » sont décrits dans la littérature (les valeurs données sont celles estimées pour un individu de 75 kg)³⁹ :

- « Plateau 1 » : pour une dose de 1,5 à 2,5 mg/kg soit 100 à 200 mg par prise on note la présence d'une excitation et euphorie mais également de troubles cardiovasculaires avec une hypertension et tachycardie, une mydriase, une hypersudation, et une incoordination motrice.

- « Plateau 2 » : pour une dose de 2,5 à 7,5 mg/kg soit 200 à 500 mg par prise on remarque une démarche ataxique et une amplification des sensations visuelles et auditives ainsi que des hallucinations.
- « Plateau 3 » : pour une dose de 7,5 à 15 mg/kg soit 500 mg à 1 g par prise on peut observer une altération de la conscience, une augmentation du temps de réaction, des perturbations visuelles et auditives et l'apparition de délires et d'états de panique.
- « Plateau 4 » : pour une dose supérieure à 1 g par prise on retrouve des hallucinations, une ataxie et une complète dissociation.

Il est important de noter que le dextrométhorphan est également métabolisé par le CYP2D6, ainsi le polymorphisme génétique peut aussi expliquer une exacerbation des effets en intensité et durée.

Le dextrométhorphan a une activité sérotoninergique non négligeable qui explique en partie son potentiel d'abus.

A de très fortes doses on a pu remarquer un effet agoniste sur les récepteurs aux opioïdes pouvant impliquer une dépression respiratoire et une perte de conscience.

Il n'existe pas de test de routine permettant de mettre en évidence une intoxication par dextrométhorphan et des analyses spécifiques doivent être mises en œuvre pour le mettre en évidence (chromatographie). Un syndrome dissociatif doit cependant permettre d'évoquer une consommation de dextrométhorphan⁴⁰.

2. Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'intoxication aiguë au dextrométhorphan. Le traitement est donc essentiellement symptomatique bien que du charbon activé soit recommandé en particulier s'il peut être administré dans l'heure qui suit l'intoxication⁴⁰.

b) Intoxication chronique

Bien que des psychoses puissent être observées lors d'un usage aigu du dextrométhorphan, il semblerait que l'abus chronique accentue celles-ci en particulier sur un terrain pathologique comme la schizophrénie.

La dépendance au dextrométhorphan est plus rare que celle aux opioïdes, cependant la tolérance est très rapide. On observe toutefois des syndromes de sevrage impliquant une dysphorie, un craving et des tremblements⁴¹.

C. La prométhazine

a) Intoxication aiguë

Une intoxication aiguë par la prométhazine conduit à une dépression du système nerveux central comprenant une somnolence, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire et un abaissement du seuil épileptogène ainsi qu'une potentielle mort subite⁴².

Des symptômes anticholinergiques sont décrits avec tachycardie, flush, hyperthermie, sècheresse des muqueuses, rétention urinaire, troubles digestifs, délires, perte de conscience, troubles mnésiques et émotionnels. De ce syndrome découle l'essentiel de la morbi mortalité.

Le traitement est symptomatique, il n'existe pas d'antidote spécifique.

b) Intoxication chronique

L'indication de la prométhazine étant le traitement d'affection de courte durée, il n'existe que peu d'effets décrits pour un usage chronique. Néanmoins, l'utilisation chronique de fortes doses de prométhazine semble donner lieu à un potentiel syndrome de sevrage⁴³⁻⁴⁵. On note également des cas de léthargie et de troubles du comportement.

D. L'association codéine – prométhazine : Purple Drank

a) Intoxication aiguë

1. Etude de cas

La littérature répertorie principalement des cas d'intoxications concernant des adolescents ou de jeunes adultes. Deux cas ont notamment été décrits en 2016 concernant des adolescents de 14 et 15 ans²⁸. Les deux individus ont consommé ensemble un flacon de 300 mL de sirop EUPHON® ainsi que 30 comprimés de prométhazine (dosés à 25 mg de la spécialité PHENERGAN®) avec des boissons gazeuses non alcoolisées concernant l'adolescente de 14 ans tandis que le garçon de 15 ans a quant à lui utilisé des boissons alcoolisées. Ils ont tous deux consommé une cigarette de cannabis.

L'adolescente présentait un score de Glasgow à 12 lors de son arrivée aux urgences pédiatriques. Son état de conscience fluctuait avec des périodes de somnolence entre-coupées de courte période d'hétéro-agressivité.

L'auscultation était normale, la fréquence respiratoire était de 13/minute, la fréquence cardiaque à 122 pulsations par minute et la tension artérielle à 113/35 mmHg. Les pupilles étaient intermédiaires, aréactives et il n'existait pas de signe neurologique de localisation. Les muqueuses buccale et oculaire étaient sèches, il existait une tachycardie sinusale à l'électrocardiogramme. Ces derniers symptômes correspondent aux effets anticholinergiques de la prométhazine.

La somnolence de la jeune fille a diminué 6 heures après l'ingestion. Ensuite une agitation, des hallucinations visuelles et des bouffées délirantes ont persisté pendant 36 heures. Ces manifestations ont nécessité l'administration intraveineuse de diazépam. La persistance de ces effets s'explique par la demi-vie de la prométhazine qui est bien plus longue que celle de la codéine dont les effets se sont dissipés plus tôt.

Le jeune homme présentait quant à lui une confusion, une agitation et des hallucinations visuelles à son admission aux urgences, mais son état s'est normalisé après quelques heures de surveillance.

2. Prise en charge

La prise en charge d'une intoxication par Purple Drank est donc un traitement symptomatique impliquant une surveillance hospitalière.

L'administration de charbon activé dans l'heure qui suit l'ingestion permettrait de réduire certains effets des substances contenues dans le Purple Drank.

3. Décès lié au Purple Drank

Les décès répertoriés concernent pour la plupart des individus jeunes.

En France des décès ont déjà été imputés à ce cocktail⁴⁶, mais on retrouve également des cas de décès liés à des variantes du Purple Drank, notamment en Suisse dont un cas chez un individu de 23 ans qui impliquait une association de dihydrocodéine, de cétirizine et de diazépam, et un autre cas concernant un individu de 26 ans où ont été retrouvés en association de la codéine, de la méthyléphédrine, de la noscapine et de la diphénhydramine¹⁷.

b) Intoxication chronique

Le manque de recul sur l'usage du Purple Drank laisse supposer que la toxicité chronique du Purple Drank implique naturellement la toxicité chronique de ses composants.

1. Etude d'un cas

Un cas d'intoxication chronique a été décrit pour un enfant de 15 ans²⁸. La découverte de cette consommation a été réalisée à l'occasion d'une hospitalisation pour un bilan annuel de drépanocytose pour laquelle il était suivi. Quelques semaines plus tôt, l'adolescent avait été retrouvé errant dans une gare incapable de donner son nom, l'évènement avait alors été signalé par une assistante sociale. Les entretiens psychologiques réalisés ont mis en évidence une consommation pluriquotidienne de Purple Drank. Le jeune garçon réalisait le mélange d'une bouteille de sirop EUPHON® et de 10 comprimés de PHENERGAN® dans une bouteille de soda. Il a également déclaré devoir augmenter progressivement les doses afin d'obtenir les effets recherchés, jusqu'à un litre du mélange par jour. Une prise en charge multidisciplinaire et un suivi adapté ont permis d'aboutir

progressivement à un arrêt de cette consommation. Aucune co-addiction n'était détectée.

2. Sevrage

Des symptômes relatifs à un sevrage sont présentés par certains usagers et sont notamment décrits sur des forums.

Les usagers font part de troubles du sommeil, d'impatiences, de myalgies, de troubles gastrointestinaux et d'un craving³⁷.

V. Contextes de consommation et effets recherchés

a) Récréatif/festifs

Selon l'OFDT, les achats de principes actifs codéinés concernent pour la plupart une consommation qui a lieu dans des milieux festifs⁴⁷ ou tout simplement dans la rue sous l'influence de la musique rap⁴⁸. Parfois l'usage du Purple Drank est motivé par le refus de consommation d'alcool (par exemple pour des raisons culturelles). Des effets dissociatifs sont également recherchés par les jeunes consommateurs surtout lorsque le dextrométhorphan est utilisé pour remplacer la codéine.

Pour les consommateurs de Purple Drank, les antihistaminiques présentent de multiples avantages puisqu'à leurs effets sédatifs s'ajoutent une action antiémétique qui permet de limiter les nausées et vomissements provoqués par les fortes doses d'opioïdes. Cette action antiémétique s'explique par le blocage des récepteurs H1 de la Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) au niveau vestibulaire.

A l'époque où les principes actifs utilisés sont disponibles facilement et à moindre coût auprès des pharmacies d'officine, le Purple Drank est un moyen d'obtenir une drogue bon marché, de qualité fiable et surtout sans avoir recours à un dealer.

b) Automédication

L'OFDT (Note n° 2017-03) a également mis en évidence des usages à des fins hypnotiques. Dans ce cas les codéinés seuls semblent privilégiés.

Dans certains cas les usagers prétendent utiliser le « Lean » pour soulager un mal être dans un contexte de pathologie psychique ou dans un contexte familial difficile⁴⁹.

c) Solution d'alternative aux drogues « dures »

Les principes actifs utilisés étant facilement obtenus et à moindre coût (surtout avant juillet 2017), le Purple Drank est parfois utilisé comme une alternative à certaines drogues en particulier l'héroïne lorsque cette dernière est plus difficilement accessible. Les codéinés sont alors une solution pour pallier temporairement au manque^{50,51}.

d) Rôle d'internet, en particulier des réseaux sociaux

Les réseaux sociaux véhiculent un nombre important d'informations relatives aux drogues dont le Purple Drank. On trouve des forums et groupes « spécialisés » dans l'usage de drogues voire même du Purple Drank. Il existe des sites sur lesquels sont présentés des tutoriels pour préparer ou consommer le Purple Drank. Certains réseaux mettent en garde contre certains risques liés à l'usage de cette drogue alors que d'autres la présentent comme une drogue tendance et inoffensive.

Pour un néo-consommateur de Purple Drank, il peut être très difficile de distinguer les informations fiables au sein de cet océan d'informations contradictoires. Certains sites ont d'ailleurs une présentation qui paraît officielle et peut sembler crédible. Il est possible de retrouver des articles qui sont construits sur la structure de monographie officielle avec notamment une rubrique sur les effets secondaires, les contre-indications, la grossesse et l'allaitement, etc. De plus, ces sites sont régulièrement mis à jour par des internautes, ce qui permet de suivre en quasi-permanence les nouveautés en termes de conduites addictives et à risque. Ce phénomène induit une large diffusion d'informations diverses auprès d'un grand nombre de jeunes potentiellement vulnérables. Il est important de préciser que ces groupes de discussion autour du Purple Drank ne sont pas des groupes fermés et marginaux mais qu'il s'agit souvent de groupes ouverts et facilement accessibles à tous. Le sujet est d'ailleurs abordé sur certains forums dédiés à la musique et aux jeux vidéo. Il n'est donc pas nécessaire de faire des recherches précises sur le Purple Drank, la prométhazine ou les opiacés pour être confronté au phénomène Purple Drank.

Outre les réseaux sociaux, internet offre une large palette de produits pouvant être achetés illégalement, cela concerne des produits licites obtenus illégalement dont les médicaments codéinés, le dextrométhorphanne et la prométhazine, et des produits illicites.

Addictovigilance du Purple Drank

I. Les acteurs

A. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS et l'Organisation des Nations Unies (ONU) requiert la participation des états pour évaluer et mesurer les abus de substances psychoactives. Cela implique de la part des autorités respectives de mettre en place des dispositifs de prévention, d'information et de formation des professionnels de santé et du grand public.

En France, c'est par le biais de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) que se fait la réponse à ces exigences internationales.

B. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)

L'ANSM définit l'addictovigilance comme une surveillance des cas d'abus et de dépendances de substances psychoactives (alcool et tabac exclus). Le terme de substances psychoactives inclut les substances licites et illicites⁵².

L'addictovigilance s'inscrit dans le programme de veille sanitaire aux côtés de sept autres programmes de vigilance, à savoir la pharmacovigilance, l'hémovigilance, la matériovigilance, la réactovigilance, la biovigilance, la cosmétovigilance, la vigilance des produits de tatouages⁵³.

Pour l'ANSM, les principaux éléments clefs qui découlent de l'addictovigilance sont la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs, l'évaluation des produits quant à leur potentiel d'abus, de dépendance et de risque sanitaire. Des mesures de diffusion d'alerte sont alors déployées ainsi qu'un classement des substances psychoactives sur la liste des stupéfiants et des psychotropes (Annexe 6).

Le dispositif de pharmacodépendance repose en France sur les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

L'ANSM rappelle que le signalement est une obligation dès lors qu'il s'agit d'un cas d'abus grave ou de pharmacodépendance grave lié à la prise d'une substance ou plante psychoactive. Cette obligation est d'ailleurs décrite dans le Code de la Santé Publique (Article R-5144-20 du Code de la Santé Publique) ainsi que par l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

C. Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

Le réseau d'addictovigilance, unique en Europe, repose sur les CEIP.

Ils sont au nombre de treize : Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Paris Marseille, Montpellier, Nancy, Poitiers, Bordeaux, Lyon, Nantes et Toulouse.

Réseau des CEIP-A :

Système d'information original et opérationnel « unique » en Europe

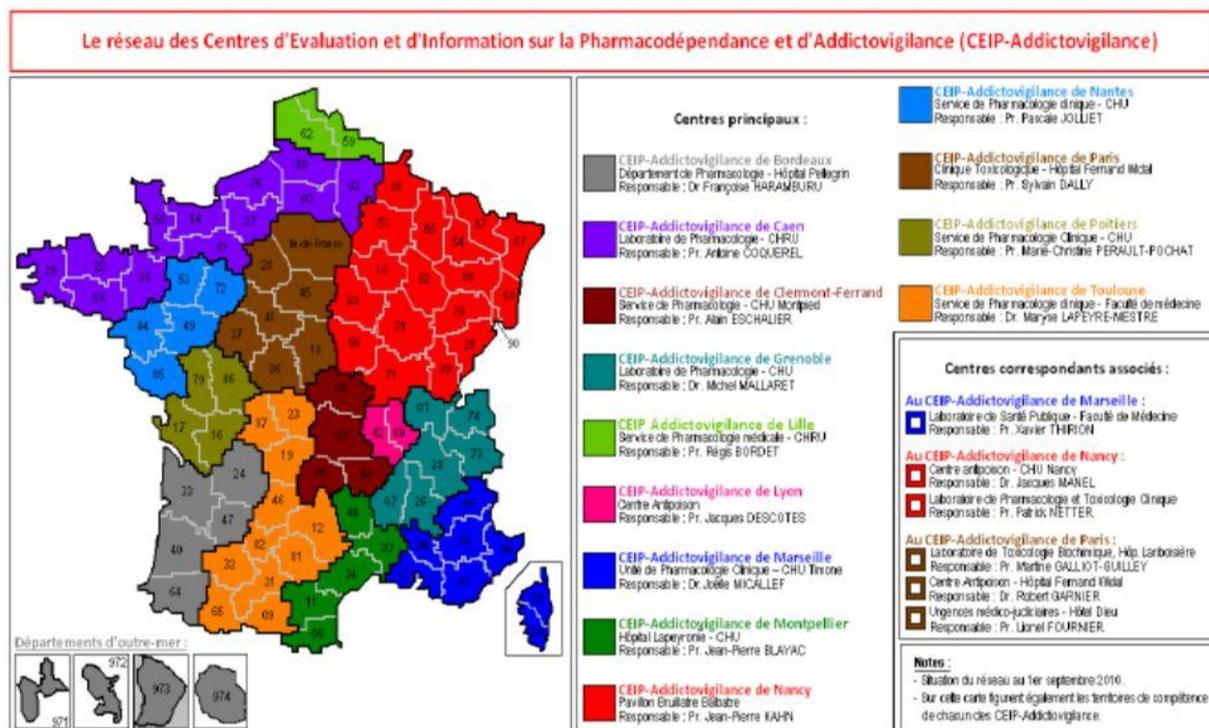


Figure 3 : Réseau des CEIP

Addictovigilance Nord-Pas de Calais

Ils forment donc un réseau et coopèrent pour l'évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance aux substances psychoactives qui leur sont transmis et préparent les travaux pour la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes (CSP).

Le réseau d'addictovigilance français s'organise de la façon suivante :

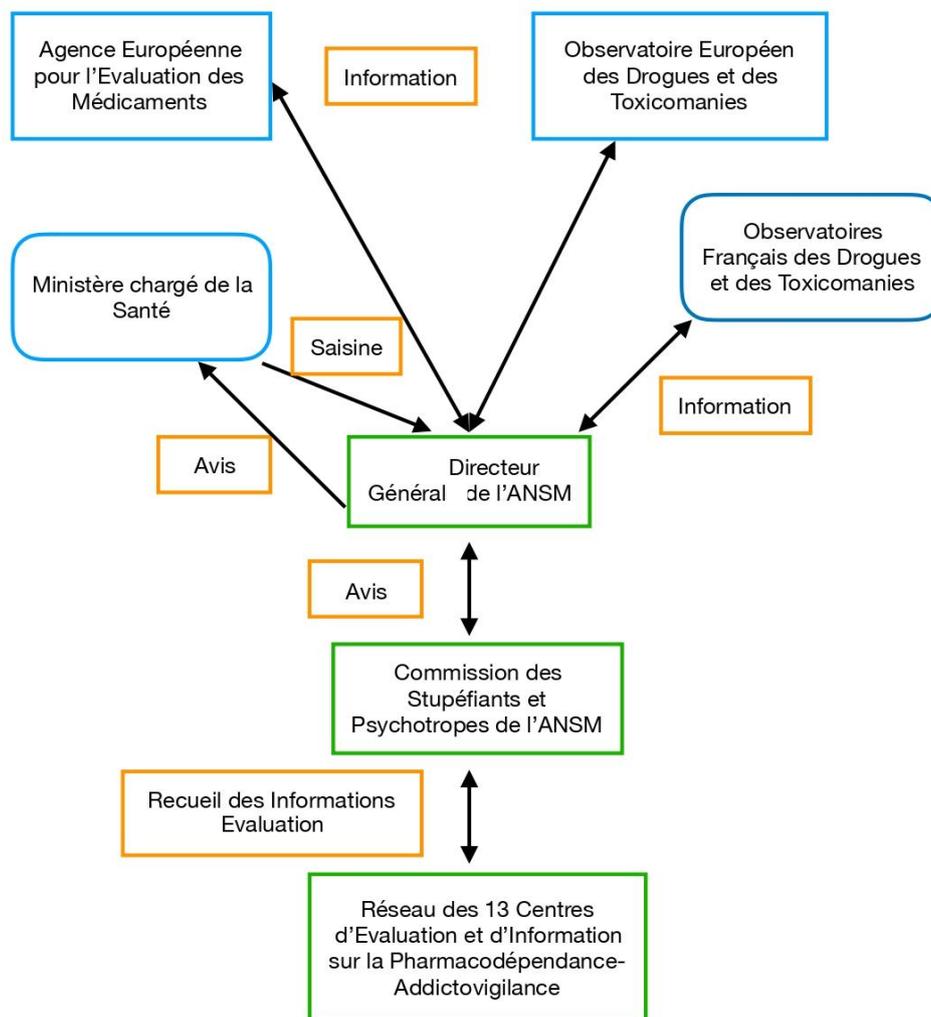


Figure 4 : Réseau d'Addictovigilance français

a) Missions du réseau d'addictovigilance

Le réseau d'addictovigilance a pour mission d'évaluer et collecter les cas d'abus et de dépendance aux substance psychoactives mais également des cas d'usage détournés de médicaments.

Les CEIP ont développé de nombreux outils pharmacoépidémiologiques et des programmes d'observation permettant de mettre en évidence des signaux grâce auxquels ils évaluent le potentiel d'abus et de dépendance des substances grâce aux notifications et aux enquêtes pharmacoépidémiologiques réalisées par les CEIP.

Les CEIP ont pour missions également de surveiller et d'encadrer les conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs.

L'information et la prévention auprès des professionnels de santé et du grand public sont assurées par le réseau d'addictovigilance. Les informations sont transmises sur différents canaux de communication, à savoir l'enseignement, les sites internet, des bulletins, et réseaux sociaux notamment Twitter^{6,54}.

On décrira ici les sources d'informations des CEIP avec les notifications spontanées, les DivAS, les enquêtes pharmacoépidémiologiques qui permettent de caractériser l'abus, la pharmacodépendance aux substances psychoactives et leurs complications.

b) Notifications Spontanées (NotS) et divers autres signaux (DivAS)

1. NotS

L'obligation de déclaration aux CEIP des cas d'abus graves et de pharmacodépendances graves liés à la prise de substances ou plantes psychoactives permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes. Ces déclarations spontanées sont réalisées par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes). Elles ne représentent cependant qu'une infime proportion des signaux détectés.

2. DivAS

Les DivAS, ou divers et autres signaux correspondent à des informations moins circonstanciées que celles des NotS ou correspondent à des signaux d'abus sans que l'individu ou les individus concernés ne soient précisément caractérisables en termes d'identité, d'âge précis. Elles peuvent également correspondre à un signal d'abus ou de détournement de substances psychoactives, alors que l'usage réel des substances n'est pas caractérisable. Ce sont, par exemple, des DivAS rapportés par

les pharmaciens d'officine dans les enquêtes d'addictovigilance, signalant des demandes suspectes de médicaments au comptoir, des ordonnances falsifiées pour lesquelles le devenir précis du médicament n'est pas connu. Les médicaments demandés peuvent alors être consommés par les demandeurs, utilisés comme précurseurs ou revendus.

c) Les enquêtes des CEIP

1. Décès Toxiques par Antalgiques (DTA)

Il s'agit ici d'une enquête annuelle prospective à l'échelle nationale des cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques. Sa mise en place remonte à 2013 et sa vocation est d'identifier les antalgiques impliqués dans les cas de décès, d'évaluer leur dangerosité et d'apprécier l'évolution dans le temps du nombre de ces décès.

Le recueil des données est effectué sur l'ensemble du territoire français par des experts toxicologues analystes volontaires qui réalisent les analyses toxicologiques puis notifient les cas au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM et au CEIP responsable de la coordination de l'étude.

Le dernier rapport disponible de cette enquête (2015) met en évidence l'implication de la codéine dans près d'un quart des décès par antalgiques, soit 22 cas de décès sur les 82 cas inclus dans l'enquête. En 2014, les décès imputables à la codéine d'après cette enquête s'élevaient à 6 sur les 64 cas étudiés, soit moins de 10 %. Il semblerait donc qu'une augmentation du nombre de décès impliquant la codéine soit observée sur cette période.

On notera que les molécules les plus impliquées dans les décès par antalgiques sont des opioïdes dont la codéine, le tramadol, la morphine et l'oxycodone.

2. Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS)

Il s'agit ici d'une enquête annuelle dont les objectifs sont d'analyser au cours du temps la population traitée par antalgiques stupéfiants et leurs prescriptions. Il est tenu compte du respect des règles de prescription. Ici la codéine n'est pas concernée puisqu'elle n'est pas classée comme stupéfiant, mais d'autres opioïdes sont concernés, notamment la morphine, l'oxycodone et le fentanyl.

Lors des périodes d'enquêtes il est demandé à des pharmaciens de remplir un questionnaire spécifique lors de chaque présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant. Les questionnaires sont ensuite retournés au CEIP correspondant. La centralisation des questionnaires et leur analyse sont effectuées à Bordeaux.

L'enquête ASOS de 2016 révèle une majorité de prescriptions concernant la morphine, suivie par l'oxycodone et le fentanyl. Les indications rhumatologiques prédominent, mais on observe une augmentation des autres indications notamment pour la morphine. L'oxycodone est la molécule la plus prescrite concernant les indications autres que la rhumatologie. Concernant les prescriptions hors AMM, le fentanyl arrive en tête, il s'agit en particulier du fentanyl d'action rapide.

3. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMÉS)

Il s'agit ici d'une enquête s'intéressant aux substances psychoactives, qu'elles soient licites ou non. L'objectif est d'évaluer leur responsabilité dans la survenue des décès. Les décès inclus dans l'enquête correspondent à la définition de « décès liés à la drogue » conformément à la définition de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), c'est-à-dire les psychoses dues à la drogue, dépendance, toxicomanie sans dépendance, empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis, ou d'hallucinogènes. Les décès par Traitement Substitutif de la dépendance aux Opiacés (TSO) sont également retenus dans cette étude. Les données sont recueillies en France dans des contextes de recherche des causes de la mort, par les autorités judiciaires, par des toxicologues analystes en collaboration avec des médecins légistes. Ces données sont transmises aux centres d'addictovigilance par l'intermédiaire de l'ANSM.

En 2016, l'enquête DRAMES a décrit comme fait marquant l'augmentation du nombre de décès liés à la méthadone et par opioïdes licites (hors traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes) en particulier la morphine.

4. Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (OPEMA)

OPEMA est une enquête nationale menée auprès des médecins généralistes. Ces derniers sont en effet en première ligne en matière de prescription de médicaments psychotropes et sont très impliqués dans les programmes de substitution. Pourtant, un manque de données provenant de la médecine ambulatoire a été constaté. Cette enquête a donc pour but de pallier cette lacune. L'objectif est d'améliorer la connaissance des sujets inclus et d'évaluer leur consommation de substances psychoactives. Dans cette étude sont inclus les usagers de substances illicites ou sous TSO, ainsi que les individus consommateurs de médicaments dans un cadre d'abus ou de pharmacodépendance.

Les données concernent les patients vus en consultation de médecine générale pour un cas d'abus ou de dépendance pendant la période d'enquête, et sont saisies en préservant l'anonymat sur une fiche de renseignement disponible sur le site internet dédié (www.opema.org) par le médecin généraliste.

La septième enquête OPEMA (2015) présente les caractéristiques sociodémographiques des consommateurs. Les usagers sont des hommes dans 72 % des cas pour un âge moyen de 41,3 ans \pm 12,2 ans. 36 % des sujets ont des enfants à charge et, concernant les ressources économiques, 51% ont une activité rémunérée, 43 % perçoivent des prestations sociales et 26 % sont des chômeurs. 87 % des sujets ont un logement stable. Parmi les substances psychoactives consommées (hors tabac), les premières substances psychoactives consommées par les usagers sont des substances illicites dont le cannabis (65 %), et la première substance ayant entraîné une dépendance est l'héroïne (68 % des substances illicites qui ont entraîné une dépendance). 80 % des patients de l'étude de 2015 sont consommateurs d'au moins un TSO, le SUBUTEX® étant le plus utilisé.

5. Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM)

Le dispositif OPPIDUM existe sur le territoire français depuis plus de 25 ans. Il s'agit d'un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire qui repose sur les 13 centres d'addictovigilance. Chacun de ces centres sollicite sur son territoire des

structures spécialisées pour recueillir des données pharmacoépidémiologiques concernant l'abus et la pharmacodépendance aux substances psychoactives licites ou illicites. Les structures en question peuvent être des Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), des consultations de jeunes consommateurs, des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), des unités de soins en milieu carcéral ou toute autre structure impliquée dans la prise en charge des addictions.

6. Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP)

Les CEIP sollicitent en mai et en novembre les pharmacies d'officine de leur réseau pour identifier toutes les ordonnances suspectes auxquelles elles sont confrontées pendant ces périodes. Chaque ordonnance identifiée suspecte fait l'objet d'un enregistrement devant comporter les caractéristiques démographiques du demandeur, le nom des médicaments demandés et les critères de suspicion.

Pour être qualifiée de suspecte, l'ordonnance doit présenter des caractéristiques qui la rendent non conforme aux critères réglementaires admis. Il peut alors s'agir d'ordonnances volées, modifiées secondairement à une prescription initialement conforme, fabriquées sur ordinateur ou toute ordonnance manifestement anormale.

Lorsque cela est possible, un duplicata de l'ordonnance est joint au bordereau après anonymisation systématique du demandeur (Annexe 5).

Les résultats de l'enquête OSIAP de 2017 montrent que le zolpidem reste la substance la plus fréquemment citée dans les cas d'ordonnances suspectes. Par ailleurs, les citations de spécialités contenant de la codéine sont en nette augmentation suite aux modifications des conditions de prescription.

D. Agences Régionales de Santé (ARS)

Les ARS, en tant que pilotes à l'échelle régionale des politiques de santé publique, jouent un rôle important en tant qu'observateur de la santé. Elles vont notamment participer à l'élaboration, au financement et à l'évaluation de mesures préventives et d'information pour le grand public et les professionnels de santé.

La communication entre les différents acteurs de vigilance (c'est-à-dire la pharmacovigilance, mais aussi la pharmacodépendance, la réactovigilance, la biovigilance, la matériovigilance, l'hémovigilance, la cosmétovigilance, et la vigilance des produits de tatouage) et l'ARS est facilitée par les Réunions Régionales de Sécurité Sanitaire (RRSS) organisées par le directeur général de l'ARS. Au cours de ces réunions s'effectuent les échanges d'informations sur les événements sanitaires en cours, afin de coordonner le traitement des signaux et de mettre en œuvre des mesures correctives ou préventives (comme défini par le décret n°2016-1644 du 1^{er} décembre 2016 relatif à l'organisation territoriale de la veille et de la sécurité sanitaire)⁵⁵.

L'ARS est également responsable de l'organisation et de l'animation d'un Réseau Régional de Vigilance et d'Appui (RREVA). Ce dernier a pour objectif de coordonner l'ensemble des structures régionales (notamment les CEIP, CAARUD, et CSAPA) afin de renforcer les actions menées⁵⁶.

Les plans d'action consistent en une organisation et programmation des moyens pour remplir des objectifs définis sur une période donnée. Cela inclut le respect des lois de financement de la sécurité sociale et de la cohérence avec les stratégies menées à l'échelle nationale.

II. Enquêtes Nationales d'Addictovigilance du Purple Drank

A. En France

a) Enquêtes de 2015

Deux enquêtes ont été réalisées en 2015. La première a été réalisée du 01/01/2009 au 21/12/2014, couvrant 72 mois et la seconde du 01/01/2015 au 31/08/2015, couvrant 8 mois.

1. Première enquête

Cette enquête a été confiée au CEIP de Lille à la demande de l'ANSM et la période étudiée s'étend du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014. Elle s'intéresse aux cas d'abus et de pharmacodépendance qui sont décrits avec les spécialités à base de prométhazine, ainsi que l'association prométhazine/codéine. Ont été analysés les chiffres de vente, les notifications transmises par les laboratoires commercialisant des spécialités à base de prométhazine et le réseau des CEIP, ainsi que les données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Sur le plan international, l'enquête s'est également intéressée à la base de données de l'OMS : VigiBase.

Sur la période étudiée, les laboratoires commercialisant la prométhazine n'ont pas notifié de cas d'abus ou d'usage détourné.

En revanche, dix-sept cas ont été notifiés au réseau des CEIP. Sur ces dix-sept cas, douze signalements ont eu lieu uniquement en 2014.

Sur l'ensemble des notifications, une seule rapportait un usage de prométhazine isolée (sans codéine), alors que les seize autres concernaient une consommation concomitante de prométhazine et de codéine ou de dextrométhorphan (DXM).

Deux pharmacies ont rapporté des demandes suspectes et récidivantes de prométhazine et de codéine par plusieurs hommes de moins de 30 ans.

Parmi huit notifications spontanées, une correspond à un mésusage, deux concernent une dépendance, alors que cinq portent sur des mésusages compliqués

d'intoxication chez des jeunes âgés de 12 à 17 ans. Les symptômes présentés par les patients lors de ces intoxications font état de troubles de la vigilance, de propos incohérents et un cas de crise convulsive.

Un cas de décès a été rapporté chez un individu adulte chez qui de la prométhazine ainsi que d'autres substances psychoactives à des taux toxiques (dont l'un était extrêmement élevé) ont été mesurés.

Le dispositif OSIAP a mis en évidence deux ordonnances suspectes en 2013. Quant à l'enquête DRAMES de 2013, de la prométhazine a été détectée dans cinq décès dont quatre étaient associés à la présence d'un opioïde bien que la prométhazine n'ait pas été incriminée comme étant la cause du décès dans aucun des cas.

Des données provenant des forums d'utilisateurs ont également été recueillies. Ici les cas de consommation de prométhazine seule sont essentiellement focalisés sur de mauvaises expériences, la prométhazine semblant avoir été à l'origine d'effets indésirables comme la sédation et les hallucinations persistantes. Cependant, quelques cas d'usages réguliers sont décrits. Concernant l'association prométhazine/codéine, de nombreux forums en font l'objet. Parmi les informations véhiculées sur ces forums, on retrouve différents renseignements sur les modalités de fabrication du Purple Drank. Quelques cas d'usages réguliers de Purple Drank sont également répertoriés.

Sur internet, l'outil « Google Trends » permet de dénombrer le nombre de requêtes effectuées sur le moteur de recherche se rapportant à un sujet. Cet outil met en évidence un intérêt particulier pour les recherches liées aux termes « purple drank » en France avec une nette augmentation en 2014, parallèlement à la hausse des notifications de cas d'abus. Géographiquement, les recherches semblent localisées essentiellement dans certaines zones (Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes). Toutefois, l'intérêt pour le Purple Drank reste proportionnellement très inférieur en France par rapport au continent américain.

2. Deuxième enquête

Le compte rendu de la commission des stupéfiants et psychotropes du 17 décembre 2015 met en avant la baisse du volume de vente des spécialités à base de

prométhazine à l'exception du PHENERGAN® comprimés et sirop. Ces deux formes de PHENERGAN® sont celles qui sont le plus citées dans les signaux d'addictovigilance.

Concernant les spécialités codéinées, NEO-CODION® et EUPHON® gardent des volumes de vente stables. Ce sont celles qui sont les plus citées dans les signaux d'addictovigilance, contrairement aux spécialités PADERYL® et TUSSIPAX® qui ont pourtant vu leur volume de vente augmenter.

Les signaux ont été collectés en 2015 grâce aux différents outils du réseau des CEIP (OPPIDUM, OSIAP, OPEMA, Enquête nationale de Soumission Chimique et DRAMES) et à une requête dans la BNPV.

35 notifications spontanées émanant de pharmacies sont également recueillies.

19 notifications mettent en évidence que le purple drank est le plus souvent constitué de prométhazine et de codéine (15 notifications). Cependant, des formes inhabituelles sont révélées, en particulier des formes impliquant le dextrométhorphanne ajouté à la codéine ou la prométhazine.

Les 15 notifications de purple drank dans sa forme habituelle concerne 10 hommes et 5 femmes dont l'âge est compris entre 12 et 25 ans.

L'âge moyen des consommateurs notifiés est de 15 ans. Sur ces mésusages, 3 d'entre eux concernaient des usages simples, non compliqués, tandis que 10 cas d'hospitalisation et 2 cas de pharmacodépendance sont notifiés.

Un cas de décès toxique chez un homme de 30 ans a été rapporté. La biologie a mis en évidence des taux élevées de prométhazine (3,5 N, soit 3,5 fois la dose normale), de dextrométhorphanne (37 N), et de pseudo-éphédrine (3 N).

A cette époque, l'OFDT n'avait pas relevé de phénomène particulier relatif au Purple Drank.

Au vu de l'augmentation dans le temps des cas de mésusage de purple drank, l'ANSM a décidé en mars 2016 de réaliser une information afin de sensibiliser les professionnels de santé concernés par cette problématique (les pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues et pédiatres ainsi que des

professionnels de l'enfance). Le but était notamment de sensibiliser les pharmaciens au détournement des médicaments entrant dans la composition du purple drank afin de diminuer la délivrance de produits suspects aux adolescents et jeunes adultes.

b) Enquête de 2017

Le compte rendu de la commission des stupéfiants et psychotropes du 29 juin 2017 rappelle que les premiers signaux préoccupants sont apparus en 2014 et que ces mêmes signaux ont motivé le déploiement d'une enquête officielle d'addictovigilance sur la période 2009-2015. Malgré la réalisation de l'information des professionnels de santé, la persistance des signaux a cependant été observée et une actualisation des analyses s'est révélée nécessaire.

1. Objectifs de l'enquête

L'enquête a été menée sur la période du 1^{er} septembre 2015 au 23 mars 2017. Elle avait pour but de mesurer la poursuite du détournement et du mésusage médicamenteux, ainsi que d'évaluer l'existence de nouveaux signaux évoquant une consommation de ces substances de manière isolée.

2. Matériel et méthode

L'analyse se limite aux adolescents et aux jeunes adultes (âgés de moins de 25 ans) et s'appuie sur les données de laboratoires, une requête dans la BNPV, des cas d'addictovigilance et des enquêtes pharmaco-épidémiologiques des CEIP.

3. Données d'addictovigilance

i. Dans le monde

Une requête dans la base de données VigiBase de l'OMS fait état d'une dizaine de cas d'abus concernant la prométhazine seule. Dans la majorité des cas, la prométhazine est associée à un opioïde et plusieurs substances psychoactives. Deux overdoses et deux suicides sont dénombrés avec une association prométhazine-codéine. L'association de la prométhazine avec la méthadone est associée à de nombreux cas de décès.

ii. Dans la littérature

Prométhazine seule

En 1999, une hospitalisation dans un service d'addictologie est rapportée dans le cadre d'un abus de prométhazine chez un homme de 53 ans⁴³. Un cas concernant une femme de 30 ans a également été décrit en 2013⁴³.

Prométhazine associée à la codéine

Dans la littérature, l'association de la prométhazine à la codéine est essentiellement décrite au Texas, où a été repéré initialement l'usage de Purple Drank.

En 2007, une interview de 61 étudiants ayant utilisé le Purple Drank au moins une fois au cours du mois précédent décrit les facteurs entraînant le début de la consommation⁴⁴. Parmi ces facteurs, on note la pression des pairs (71 %) et la curiosité (15 %). Pour 63 % de ces étudiants, une euphorie était recherchée. Les possibles complications qui ont été identifiées étaient la somnolence (54 %), les atteintes d'organes (29 %), le décès (9 %) et l'addiction (5 %). 45% des hommes évoquaient des signes de sevrage comme difficultés à l'arrêt de la consommation ainsi qu'une addiction (50 %) et la pression des pairs (18 %) pour les hommes et les femmes⁴⁴.

Une autre étude a été menée en 2011-2012 dans une université du sud-ouest des Etats-Unis où l'objectif était d'établir la prévalence d'usage. 92 % des étudiants interrogés appartenaient à la classe d'âge 17-22 ans. 9,3 % des hommes et 3.9 % des femmes interrogés avaient utilisé le Purple Drank au moins une fois dans leur vie⁴⁴.

Prométhazine associée à l'héroïne

Des études épidémiologiques en Asie mettent en évidence un usage de la prométhazine pour compléter un usage d'héroïne ou atténuer les signes du syndrome de sevrage en cas de pénurie d'héroïne. Au Vietnam, en 2010 sont décrits des cas où de l'hydrochloride de prométhazine (PHC) est utilisé en injection^{48,51}.

Prométhazine associée à la buprénorphine ou à la méthadone

Différentes études rapportent un usage de prométhazine chez les patients sous TSO. Aux Etats-Unis des analyses toxicologiques post-mortem dans le cadre de décès par toxiques liés à la méthadone mettent parfois en évidence la présence de prométhazine.

Prométhazine associée à un traitement opioïde

En 2012, à San Francisco, dans des centres médicaux de soins primaires, une étude chez des patients douloureux chroniques traités par opioïdes décrit des analyses toxicologiques positives à la prométhazine pour 9 % des patients. 50 % de ces patients n'avaient pourtant pas de prescription de prométhazine.

iii. Données de vente des laboratoires

Les données issues des laboratoires permettent de mettre en évidence une diminution des ventes de spécialités à base de prométhazine sur la période 2009-2016, à l'exception des comprimés de PHENERGAN® vendus en plus grande quantité à partir de 2013, alors que ce médicament semble très peu prescrit.

Concernant les laboratoires commercialisant des spécialités à base de codéine, une diminution globale des ventes est observée, à l'exception de la spécialité EUPHON® sirop qui reste stable.

iv. Données des CEIP

NotS et DivAS

Les CEIP ont comptabilisé 138 DivAS et 95 NotS sur la période totalisant 19 mois.

Concernant les DivAS, il s'agissait de demandes suspectes régulières ou réitérées en pharmacie émanant de 132 pharmaciens officinaux.

Ces demandes suspectes étaient réalisées par un jeune public : 15 DivAS concernent des « jeunes », 14 des adolescents, 24 des sujets âgés de 12 à 16 ans et 17 des individus âgés de 17 à 20 ans.

Cinquante-quatre demandes portaient sur le Purple Drank, 30 requêtes avaient pour objectif d'obtenir de la codéine et 14 uniquement de la prométhazine. Les spécialités les plus demandées étaient l'EUPHON® et le PHENERGAN®. Les substances étaient demandées en association ou, de façon nouvelle, demandées seules, faisant suspecter des demandes dissociées dans différentes pharmacies. Par ailleurs, au sein des officines, une augmentation des ventes de ces spécialités était également notée.

Les signaux semblent persister dans le temps puisque 17 cas sont signalés en 2015 (durée : 4 mois), 91 en 2016 (durée : 12 mois) et 30 en 2017 (durée : 3 mois).

Par ailleurs, 95 notifications spontanées ont été recueillies portant sur des sujets âgés de 13 à 24 ans (pour un âge moyen de 17 ans). Une diversité d'usages et d'usages compliqués a été rapportée, en effet, à côté des usages simples, 52 cas signalés impliquent une intoxication aiguë avec hospitalisation, ainsi que 21 cas d'usage chronique (dont 10 avec intoxication aiguë et 11 sans hospitalisation). Le Purple Drank et le dextrométhorphanne sont les principaux produits en cause avec respectivement 50 et 30 notifications.

Sur les 50 cas impliquant le Purple Drank, les sujets masculins et jeunes (âge moyen 16,5 ans) sont les principaux concernés (40 hommes et 10 femmes). Les usages compliqués sont ceux qui prédominent puisque 26 cas d'intoxication aiguë sont rapportés. Par ailleurs, deux décès d'adolescents ont été notifiés impliquant des substances entrant dans la composition du Purple Drank, responsables des décès.

Quinze cas chroniques ont également été rapportés. Ces derniers correspondent à un usage régulier sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. Trois cas de pharmacodépendance sont inclus ici.

En dehors de l'usage combiné de codéine et de prométhazine, des usages de codéine seule ont été signalés. L'âge moyen est de 17 ans, avec 3 usages non spécifiés et 2 intoxications aiguës. Des demandes de KLIPAL® codéiné et CODOLIPRANE® sont rapportées en plus des demandes « habituelles » d'EUPHON® et de NEO-CODION®.

Durant les 72 mois de la première enquête, 5 DivAS, 8 notifications et 5 cas graves ont été comptabilisés. La deuxième étude montre une augmentation de signaux (10 DivAS). La troisième enquête a comptabilisé 17 DivAS, 13 notifications, et 11 cas graves sur la première phase (septembre à décembre 2015). L'augmentation semble se poursuivre en 2016 avec, sur 12 mois, 91 DivAS, 61 notifications et 32 cas graves. La troisième période de l'enquête (janvier à mars 2017) enregistre 30 DivAS, 20 notifications, et 14 cas graves, ce qui constitue une moyenne de 4,6 cas graves par mois.

Concernant les spécialités détournées, les substances ou spécialités les plus signalées sont l'EUPHON® pour la codéine et la prométhazine et notamment le PHENERGAN®. Il faut cependant noter que d'autres spécialités ont été signalées comme celles associant la codéine au paracétamol et certains antihistaminiques ne contenant pas de prométhazine.

La tendance évolutive du mésusage du Purple Drank, exposée au travers de ces enquêtes, montre une augmentation du nombre de cas de détournement des spécialités à base de codéine, de prométhazine, une diversification des spécialités demandées (association codéine-paracétamol, autres antihistaminiques que la prométhazine) et une augmentation des cas graves (intoxications), au fil du temps. Passant de 35 signaux lors de la première enquête réalisée en 2015 (de 2009 à 2014 et du 01/01 au 31/08/2015), le nombre de signaux comptabilisés dans l'enquête réalisée en 2017 a très fortement augmenté (138 DivAS et 95 NotS). La gravité des cas a également augmenté au fil des enquêtes avec de très nombreuses intoxications et deux décès signalés dans la dernière enquête.

Enquête OSIAP

Parallèlement, l'enquête OSIAP met en évidence trois falsifications d'ordonnance concernant ces produits (Annexe 5).

Autres données

Dans un département, une enquête avait mis en évidence 7 demandes suspectes de la part de sujets âgés de 12 à 20 ans. Dans un autre département, une enquête associée à 19 pharmacies a identifié 37 demandes suspectes émanant d'hommes

(âge moyen de 20,4 ans) et 6 émanant de femmes (âge moyen de 20,1 ans) sur une période d'un mois.

B. Mesures proposées

Malgré les messages d'informations et de vigilance diffusés auprès des professionnels de santé, l'augmentation des signaux est inquiétante. La moyenne d'âge est faible (environ 16 ans) et l'usage ne s'arrête pas au Purple Drank mais semble s'étendre à l'usage isolé de codéine, de prométhazine et de dextrométhorphan. De surcroît, l'association de la codéine avec le paracétamol pose la question de l'éventuel report des consommations sur les spécialités antalgiques.

Face à ces constatations, plusieurs propositions sont avancées à l'occasion de cette commission des stupéfiants et psychotropes.

La première mesure proposée est l'interdiction de la délivrance aux mineurs des spécialités à base de codéine.

La seconde mesure concerne l'inscription des spécialités à base de codéine sur la Liste I des substances vénéneuses afin d'éviter un report des consommations des spécialités antitussives en Prescription Médicale Facultative (PMF) vers les spécialités antalgiques à base de codéine en PMF.

La troisième proposition consiste à sensibiliser les professionnels à la problématique générale des consommations des médicaments psychoactifs et particulièrement chez les jeunes.

La quatrième suggestion se base sur la poursuite de la surveillance de ces différentes molécules au vu de la possible modification des profils de consommateurs, plus jeunes, ou d'un report des consommations vers d'autres médicaments.

La commission des stupéfiants et psychotropes a voté en faveur de la modification de la réglementation concernant la codéine, et a fait ces propositions au directeur général de l'ANSM qui les a ensuite transmises à la ministre de la santé. C'est ainsi que la réglementation a été modifiée au regard de l'arrêté du 12 juillet 2017 qui

supprime l'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la codéine, l'éthylmorphine le dextrométhorphan et la noscapine⁵⁷.

Mésusage Médicamenteux chez les Adolescents et Adultes Juvéniles (MESMAAJUV)

I. Synopsis de l'étude

A. Contexte de l'étude

L'étude MESMAAJUV a été conçue par le réseau national des centres d'Addictovigilance, à la demande de l'ANSM. Elle s'inscrit dans un contexte où les médicaments à base de codéine et de dextrométhorphan ont vu leurs conditions de délivrance évoluer. En effet, l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 supprime l'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la codéine, l'éthylmorphine, le dextrométhorphan et la noscapine. Ce changement de réglementation a été motivé par l'émergence en France du « phénomène Purple Drank » auquel est attribué un grand nombre de cas d'intoxications volontaires (consommation à visée récréative ou suicidaire), dont deux cas de décès d'adolescents (Annexe 4).

Avant le renforcement de la réglementation, les spécialités entrant dans la composition du Purple Drank étaient demandées conjointement auprès des pharmacies d'officine (codéine et prométhazine). Par la suite sont apparues des requêtes dissociées de médicaments opioïdes et de prométhazine, les spécialités étant demandées dans des officines différentes. Les opioïdes antitussifs sous forme de sirop étaient les premiers demandés, puis une diversification des requêtes a ensuite eu lieu avec des demandes de codéine en comprimés, souvent associée au paracétamol. Parallèlement, émergeaient des demandes jugées suspectes de médicaments antihistaminiques autres que la prométhazine.

Finalement, les modifications des demandes témoignent de stratégies d'adaptation des usagers qui semblent attachés à ces substances. Cet attachement pourrait être un facteur de pérennisation de l'usage et un facteur de diversification des demandes

rendant l'identification spontanée par les professionnels de santé difficile et justifiant alors la réalisation d'une étude ciblée.

Le promoteur de l'étude est le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille dont le représentant légal est Monsieur Frédéric BOIRON et le coordinateur est le Docteur Sylvie DEHEUL.

B. Objectifs de l'étude

Dans un premier temps, l'ambition de l'étude MESMAAJUV est d'évaluer la persistance du détournement des médicaments psychoactifs cibles de ces mésusages (codéine antitussive, prométhazine, dextrométhorphan) et d'un éventuel report des consommations vers d'autres médicaments psychoactifs (codéine antalgique, antihistaminiques/antinaupathiques disponibles avec ou sans ordonnance, dihydrocodéine, éthylmorphine ou codéthyline, tramadol, antalgiques contenant de l'opium, benzodiazépines) par les adolescents et adultes de moins de 25 ans.

Afin d'objectiver le mésusage de Purple Drank ou des substances de remplacement, l'étude sera déclinée en 2 volets. Le premier volet sera réalisé auprès des pharmaciens d'officine chargés de notifier les demandes qu'ils jugeraient suspectes de ces médicaments cibles, après sensibilisation. Il permettra ou non d'objectiver des demandes suspectes réalisées par la population des jeunes de moins de 25 ans, population consommatrice de purple drank. L'autre volet, qui ne sera pas traité ici, consistera à évaluer l'impact sanitaire du détournement des médicaments cibles grâce au dénombrement des intoxications volontaires par cette population avec les médicaments cibles. Ce volet sera réalisé aux seins des urgences adultes et pédiatriques.

A l'issue de cette étude, si un mésusage significatif est détecté, des mesures d'information des professionnels de santé, de l'enfance et de l'adolescence, de prévention et de protection de santé publique pourront être proposées aux autorités sanitaires. Dans le cas contraire, les données de MESMAAJUV constitueront une référence et pourront être réévaluées si nécessaire.

II. Matériel et méthode

L'étude MESMAJUV est observationnelle, transversale, multicentrique et nationale. Elle s'articule en deux volets, le volet pharmacies et le volet urgences, chaque volet correspondant à des périodes différentes. L'étude concerne les adolescents et adultes d'âge strictement inférieur à 25 ans.

A. Volet pharmacies

a) Déroulement

Cette partie de l'étude est réalisée au sein des pharmacies d'officine. Les pharmacies ont été recrutées auprès des pharmacies sentinelles du réseau des CEIP, habituées à travailler en collaboration avec eux. Leur rôle consiste alors à notifier les demandes suspectes auxquelles elles sont confrontées au cours des périodes définies selon le protocole. Trois périodes non consécutives, de 15 jours chacune, sont fixées :

- 18 juin au 30 juin 2018
- 10 septembre au 22 septembre 2018
- 21 janvier au 2 février 2019

La déclaration des demandes suspectes est réalisée à l'aide d'une fiche de recueil (Annexe 1) transmise par le promoteur aux pharmacies sentinelles. Elle se présente sous forme de tableau récapitulatif où sont retranscrits la date de la demande, les caractéristiques du demandeur (connu de la pharmacie ou non, âge estimé, sexe), les médicaments demandés, la présentation ou non d'une ordonnance par le demandeur, les critères de suspicion et la quantité délivrée.

Pour chaque demande suspecte de médicaments psychoactifs par un individu de moins de 25 ans, une ligne du tableau doit être complétée.

A la fin de chaque période, la fiche de recueil est retournée au CEIP coordinateur ou à un des douze CEIP régionaux dont la pharmacie dépend pour que ce dernier la transmette à son tour au CEIP de Lille qui est le CEIP coordinateur de l'étude.

La fiche de recueil doit être retournée dans tous les cas, y compris si aucune demande suspecte n'a été détectée.

b) Définition des demandes suspectes

Le caractère suspect des demandes est laissé à l'appréciation des pharmaciens confrontés aux demandes, mais doit être justifié sur la fiche de recueil. Une liste de 13 critères de suspicion préétablie est proposée.

1	Demande réitérée ou fréquente
2	Demande en groupe/tour de rôle
3	Demande en grande quantité
4	Comportement suspect ou réponses évasives
5	Demandes uniquement de produits suspects
6	Demande d'une spécialité spécifique
7	Refus de médicaments alternatifs
8	Demande d'une association suspecte
9	Demande dissociée
10	Demande pour un tiers
11	Inadéquation entre la demande et l'état clinique
12	Ordonnance falsifiée ou volée
13	Autres critères (à préciser dans la section commentaire de la fiche)

Figure 5 : 13 critères de suspicions

A cette fiche de recueil sont joints une lettre décrivant les modalités de remplissage et de retour des fiches, ainsi qu'une liste indicative des médicaments psychotropes inclus dans l'étude (Annexe 3). Cette liste répertorie ces médicaments selon leur nom de spécialité et leur Dénomination Commune Internationale (DCI) et répartit les molécules selon leur classe pharmacologique, à savoir, opioïdes, benzodiazépines et apparentés, et dérivés antihistaminiques.

c) Recrutement des pharmacies sentinelles

Pour recruter les pharmacies, les CEIP ont envoyé la liste sentinelle de leur région. Ces pharmacies sont des pharmacies travaillant régulièrement avec les CEIP, et notamment dans le cadre de l'enquête OSIAP.

Un courrier de présentation de l'étude a ensuite été adressé aux 3280 pharmacies correspondantes. Les pharmacies devaient alors annoncer leur participation ou non à l'étude au CEIP par le biais d'un coupon réponse.

Sur les 3280 courriers envoyés par le CEIP de Lille, seulement 293 réponses (8,9 %) ont été reçues dont 175 réponses positives (5,3 %). Face à ce faible taux de réponse, le CEIP coordonnateur a procédé à des appels téléphoniques pour tenter d'augmenter le nombre de participants. Les appels ont été réalisés de façon aléatoire vers les pharmacies sentinelles des CEIP. Lors des appels, un questionnaire est également réalisé pour connaître notamment les caractéristiques démographiques de la pharmacie.

Avant le début de chaque période, un courrier (Annexe 2) est envoyé aux pharmacies pour leur rappeler leur participation ainsi que pour leur transmettre deux fiches de recueil accompagnées de la liste des médicaments faisant l'objet de l'étude (Annexe 3).

B. Volet urgences

Ce volet de l'étude ne sera pas traité ici. A titre indicatif, voici les caractéristiques de l'étude. Elle se déroule sur la période du 2 janvier 2019 au 31 mars 2019, soit trois mois, pendant lesquels les équipes médicales des urgences rapportent les hospitalisations en lien avec un mésusage des médicaments selon la même liste que celle concernant les pharmacies d'officine.

La population ici étudiée est la même que celle du volet pharmacies à savoir les filles et garçons de moins de 25 ans.

Sont incluses les hospitalisations pour une prise en charge médicale (surveillance clinique, administration de thérapeutiques) dans le cadre d'une intoxication médicamenteuse volontaire (dans un contexte récréatif ou suicidaire) avec les médicaments ciblés dans l'étude, consommés seuls ou en association.

Les intoxications involontaires ne sont donc pas incluses, au même titre que les sujets âgés de 25 ans ou plus, les sujets bénéficiant d'une sauvegarde de justice, d'une Aide Médicale d'Etat (AME), les cas de non-compréhension des informations données concernant l'étude ou refus de participation des sujets ou des représentants légaux selon les cas, les sujets ne nécessitant pas d'hospitalisation pour une prise en charge hospitalière. Sont exclus de l'étude les sujets revenant sur leurs déclarations quant aux médicaments consommés.

Les données sont recueillies par les investigateurs, urgentistes-réanimateurs, sur une fiche standardisée sous forme papier. Une fois anonymisées, les fiches sont transmises au CEIP coordinateur qui centralise les données.

C. Traitement des données

Ici, les résultats présentés concerneront uniquement le volet pharmacies, les résultats du volet urgences n'étant pas disponibles au moment où les premiers retours de l'enquête sont rapportés dans ce manuscrit.

Les variables qualitatives sont détaillées sous forme de fréquences et de pourcentages.

III. Résultats (Volet Pharmacies)

A. Participation des pharmacies

Le nombre de pharmacies ayant participé au cours de chacune des trois périodes est variable. Cette variation s'explique par une évolution en termes de recrutement des participants au cours de l'étude. En effet, à l'issue de la première période, 265 pharmacies ont adressé un retour positif pour leur participation à l'étude. Pour augmenter leur nombre, une importante opération de sollicitation par téléphone a été menée afin d'accroître le nombre de participants. Ainsi, lors de la seconde période, c'est 406 officines qui ont répondu à l'enquête, et 402 pour la dernière période (Tableau 1 et figure 7).

Tableau 1 : Participation des pharmacies

	Période 1	Période 2	Période 3
	(Du 18 au 30 juin 2018)	(Du 10 au 22 septembre 2018)	(Du 21 janvier 2018 au 2 février 2019)
<i>Pharmacies participantes</i>	N = 265, 24,7 %	N = 406, 37,8%	N = 402, 37,5%

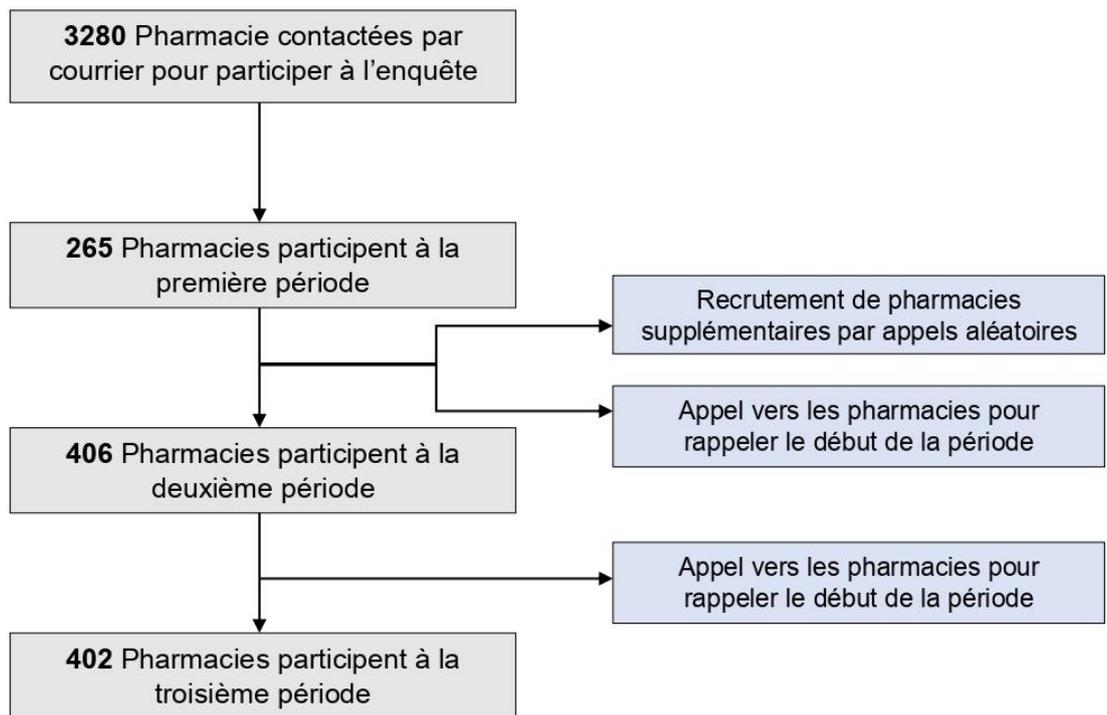


Figure 6 : Flow Chart participation des pharmacies

B. Demandes suspectes recensées**a) Nombre de demandes suspectes**

197 demandes suspectes ont été dénombrées au cours de l'ensemble des trois périodes.

Au cours de la première période (18 juin au 30 juin 2018), 54 demandes suspectes correspondant aux critères de l'étude ont été identifiées par les pharmacies recrutées. Lors de la seconde période (10 septembre au 22 septembre 2018) le nombre de demandes suspectes est de 72. En revanche pour la dernière période (21 janvier au 2 février 2019) ce nombre s'élève à 71 (Tableau 2).

Tableau 2 Nombre de demandes suspectes

	Période 1 (Du 18 au 30 juin 2018)	Période 2 (Du 10 au 22 septembre 2018)	Période 3 (Du 21 janvier 2018 au 2 février 2019)	Ensemble des trois périodes
<i>Demandes suspectes</i>	N = 54, 27,4 %	N = 72, 36,6 %	N = 71, 36,0 %	N = 197

Sur l'ensemble des trois périodes les requêtes étaient au nombre de 197. 24 requêtes sur ces trois périodes correspondent à des demandes de plusieurs médicaments simultanément.

Tableau 3 : Demandes de médicament seul ou en association

Nombre de demandes concernant un seul médicament	N = 173, 91,9 %
Nombre de demandes de plusieurs médicaments	N = 24, 12,2 %
Total	N = 197, 100 %

b) Age et sexe des demandeurs

Le sexe des demandeurs a été renseigné pour chacune des demandes suspectes signalées, alors que l'âge n'était pas toujours connu précisément. Ainsi, certaines données concernant l'âge des demandeurs ont parfois été indiquées de manière approximative par les pharmacies d'officine.

1. Sexe (figure 10)

Les données recueillies au cours de la première période indiquent une majorité d'hommes (70 %) ayant fait l'objet de déclaration de demandes suspectes.

Au même titre que pour la première période, les hommes sont bien plus nombreux que les femmes à être demandeurs suspects au cours de la seconde période (83 % d'hommes pour 17 % de femmes).

Au cours de la troisième période on retrouve une proportion d'hommes demandeurs suspects toujours supérieure (74 % d'hommes pour 26 % de femmes).

Sur l'ensemble des trois périodes d'étude, on retrouvera donc en moyenne une répartition homme-femme parmi les demandeurs suspects largement en faveur des individus masculins. En effet on retrouve sur l'ensemble des signalements effectués par les officines 75 % d'hommes, soit les trois quarts.

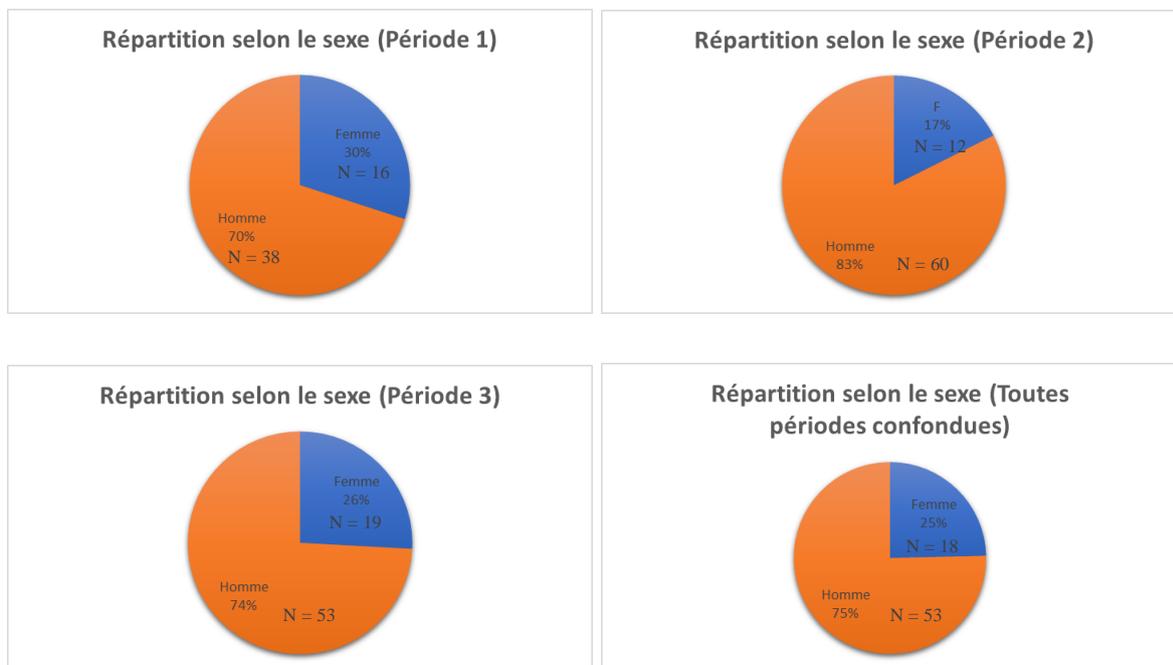


Figure 7 : Répartition selon le sexe (hommes représentés en orange et femmes en bleu)

2. Âge (figure 8)

Concernant l'âge des demandeurs lors de la première période, sont recensés des individus d'âge allant de 17 ans à 24 ans. Il est cependant important de noter qu'il n'y a qu'une seule demande qui concerne un enfant de moins de 17 ans. La moyenne d'âge est de 19,58 ans et la médiane est de 20 ans (médiane en rouge sur la figure 8).

La moyenne d'âge pour la deuxième période est de 20,05 ans avec une répartition allant de 13 à 24 ans avec un nombre très important de demandeurs de 20 ans. La médiane d'âge est de 20 ans également (médiane en rouge sur la figure 8).

La moyenne d'âge est de 20,44 ans pour les demandeurs de la troisième période avec une répartition qui indique une étendue d'âge de 12 à 24 ans. La médiane d'âge est de 20 ans (en rouge sur la figure 8).

L'âge des demandeurs s'étend donc finalement de 12 ans à 24 ans, la moyenne pour l'ensemble des trois périodes est de 20,08 ans et la médiane de 20 ans (en rouge sur la figure 8). Le nombre de mineurs s'élève à 14 (7,1 %).

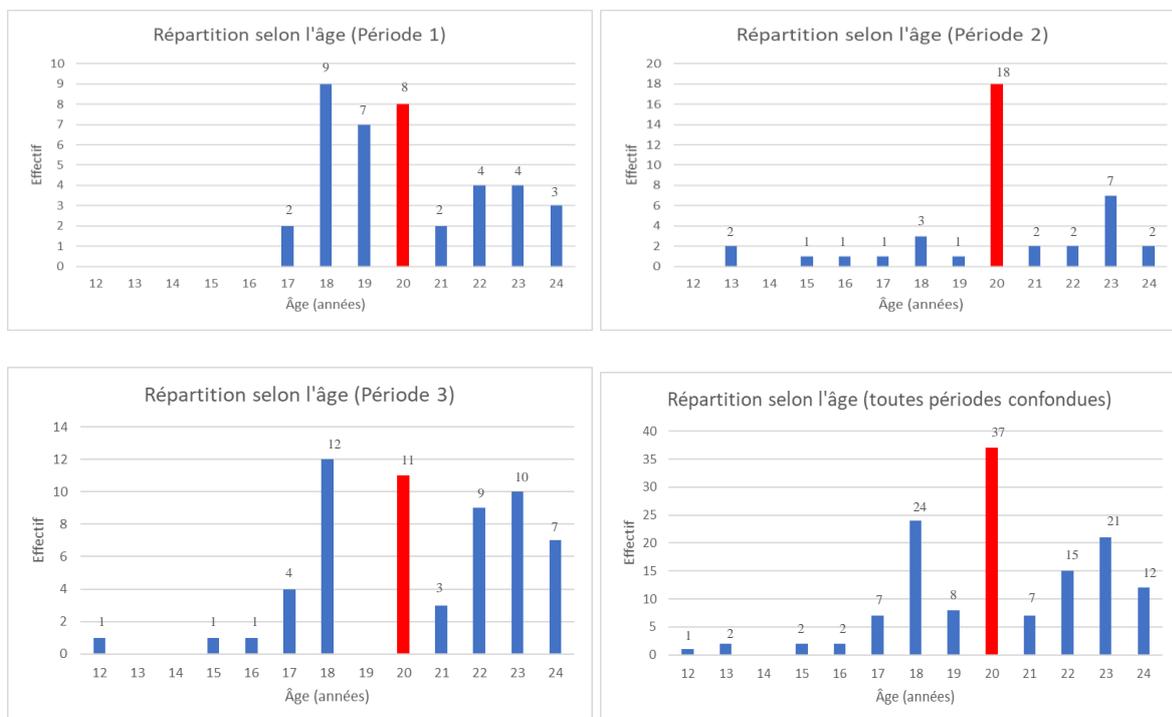


Figure 8 : Répartition selon l'âge (médianes indiquées en rouge)

c) Jour de la semaine de la demande

Les jours de la semaine où sont répertoriées les demandes semblent indiquer que les demandes sont légèrement plus nombreuses en début de semaine (lundi et mardi) et le jeudi.

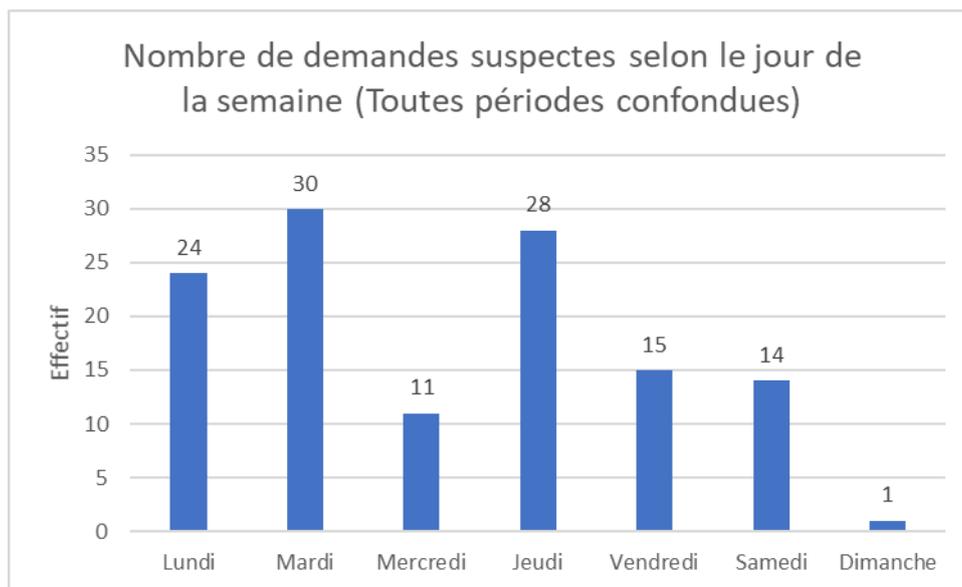


Figure 9 : Répartition des demandes suspectes selon le jour de la semaine (toutes périodes confondues)

d) Ratio de patients connus/non connus de la pharmacie

Au cours de la première période, plus de la moitié des demandeurs soit 61 % d'entre eux n'étaient pas connus ou reconnus à la pharmacie à laquelle ils se sont présentés.

Une proportion similaire de demandes de la part d'individus non connus de la pharmacie est observée au cours de la seconde période. En effet on note 59 % de demandeurs non connus.

La troisième période montre une proportion encore plus importante d'individus non connus de l'établissement où ils effectuent la demande. Cette fraction de demandeurs non connus s'élève à 82 %.

Dans l'ensemble, les demandes de médicaments suspects au cours des trois périodes concernent davantage des patients qui ne sont pas connus de la pharmacie, ou « de passage ». En effet, la moyenne sur ces trois périodes est de 68 % de demandeurs qui a priori ne sont pas des patients habituels

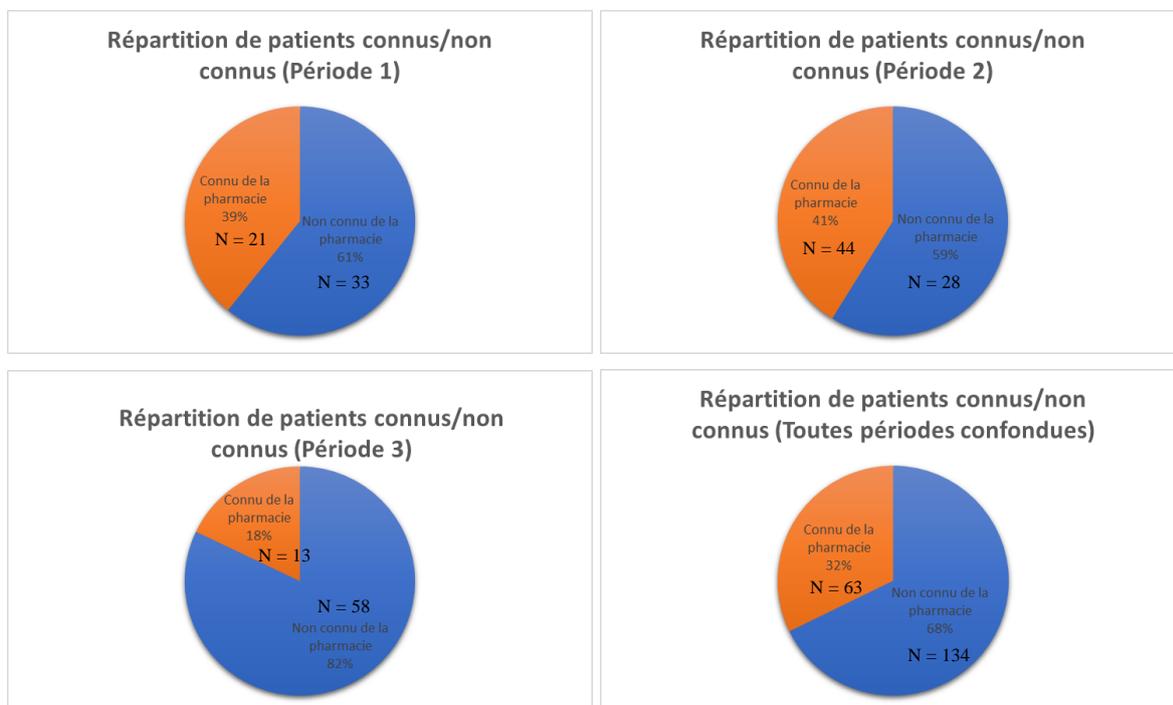


Figure 10 : Répartition des patients connus (en orange) / non connus (en bleu)

e) Présentation d'ordonnance

Concernant la présentation d'ordonnance (figure 12) pour effectuer la demande de médicament suspect, au cours de la première période, on peut constater qu'il y a une répartition quasi équitable entre les patients qui font une demande suspecte avec une ordonnance (48 % d'entre eux) et ceux qui ne présentent pas d'ordonnance (52 %).

Les demandes suspectes au cours de la seconde période semblent refléter une proportion de demande avec ordonnance similaire à la première période, bien qu'ici il semble y avoir un très léger déséquilibre en faveur des demandes sans ordonnance (57 % de demandes sans présentation d'ordonnances pour 43 % de demandes avec ordonnances).

La troisième période de l'étude marque un écart important pour les proportions de demandes avec et sans ordonnances. En effet, au cours de ces deux semaines d'étude presque trois quarts (74 %) des demandes étaient effectuées sans présentation d'ordonnances alors que seulement 26 % des demandeurs ont présenté une ordonnance.

En ce qui concerne la présentation d'ordonnance, on peut observer sur l'ensemble des trois périodes qu'une majorité des demandes suspectes concernaient des demandeurs qui n'avaient pas de prescription médicale (62 %).

Les demandes de médicaments effectuées sans ordonnance concernent davantage les antihistaminiques que les opioïdes et les benzodiazépines (figure 11). 114 demandes sans ordonnance ont été effectuées, parmi lesquelles 74 (64,9 %) concernent des antihistaminiques et 40 (35,1 %) des opioïdes.

Par ailleurs, 66 demandes effectuées avec ordonnance, seulement 3 d'entre elles (4,5 %) concernent des antihistaminiques, tandis que 51 (95,5 %) sont des ordonnances d'opioïdes.

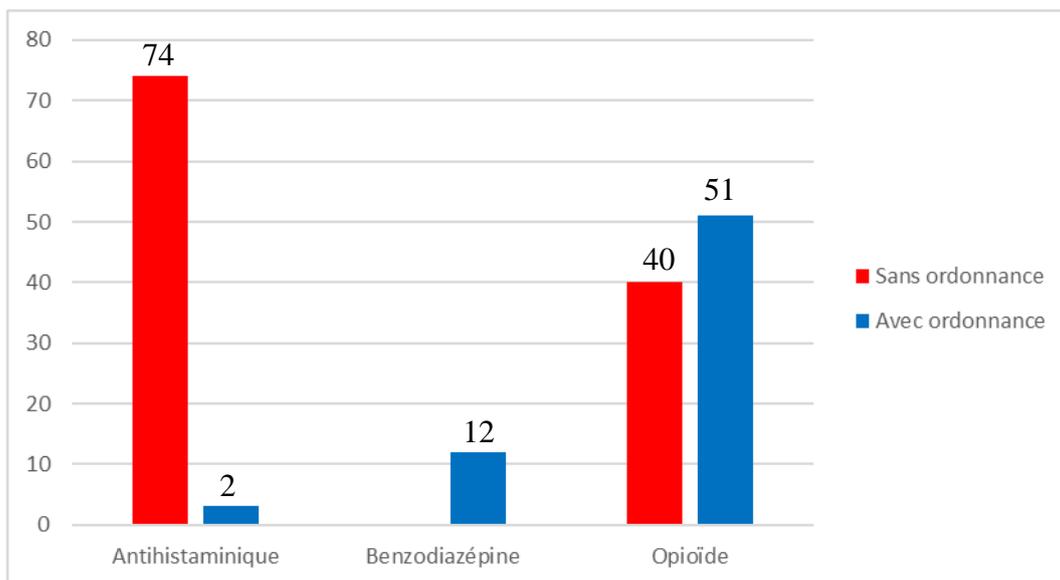


Figure 11: Répartition des demandes avec et sans ordonnance selon la classe thérapeutique

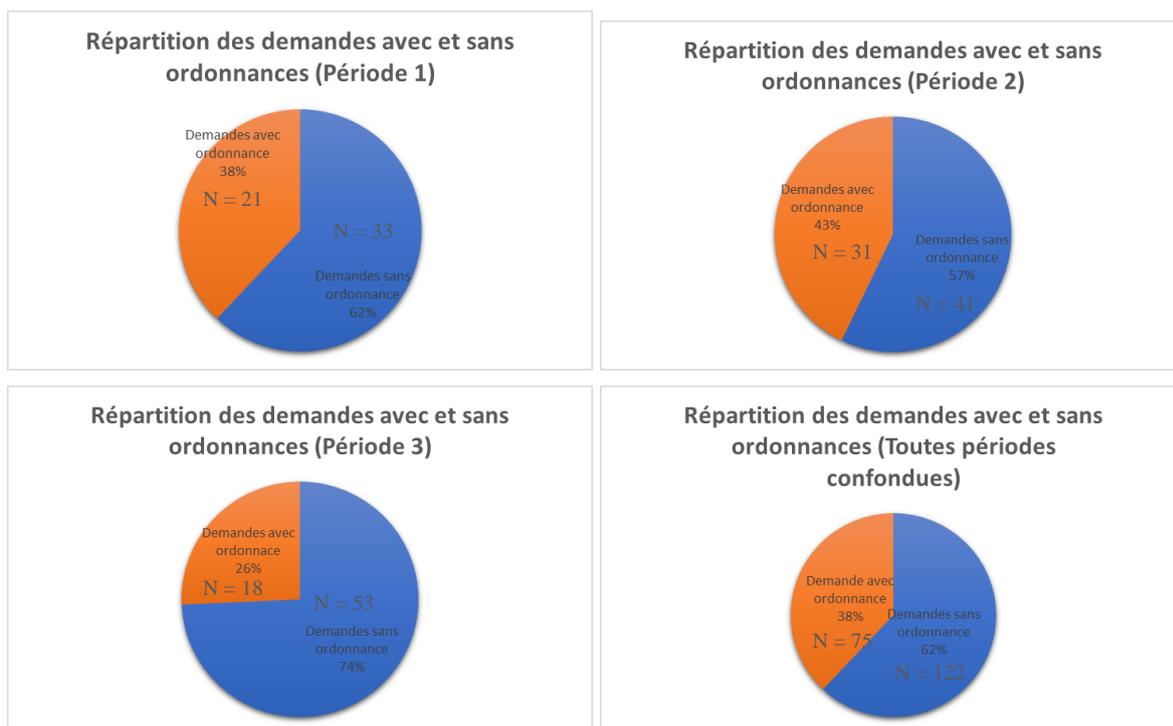


Figure 12 : Répartition des demandes avec (en bleu) et sans ordonnances (en orange)

f) Critère de suspicion

L'ensemble des critères de suspicion qui avaient été identifiés dans l'enquête ont permis de détecter des demandes suspectes. Cependant, au cours des trois périodes d'enquête, les critères qui ont été le plus souvent rencontrés par le personnel des officines sont les critères 1, 4, 6 et 12, soit respectivement « demandes réitérées ou fréquentes », « comportement suspect ou réponses évasives », « demande d'une spécialité spécifique » et « ordonnance falsifiée ou volée ». Le nombre d'ordonnances considérées douteuses s'élève à 37 (18,8 % du total des demandes suspectes). La falsification d'ordonnance semble être une des méthodes les plus utilisées pour obtenir des médicaments à prescription médicale obligatoire.

Il est également important de noter que dans beaucoup de situations, il s'agit d'une association de plusieurs critères de suspicion qui ont permis de mettre en évidence le caractère suspect des demandes. Dans 74 demandes suspectes (sur les 197 demandes au total), plusieurs critères de suspicion ont été relevés par les déclarants soit 38% des déclarations.

Parmi les autres critères de suspicion mis en évidence par les officines, le refus de présenter la carte vitale est largement décrit dans la rubrique « commentaires » des fiches de recueil (N = 22, 8,3 %).

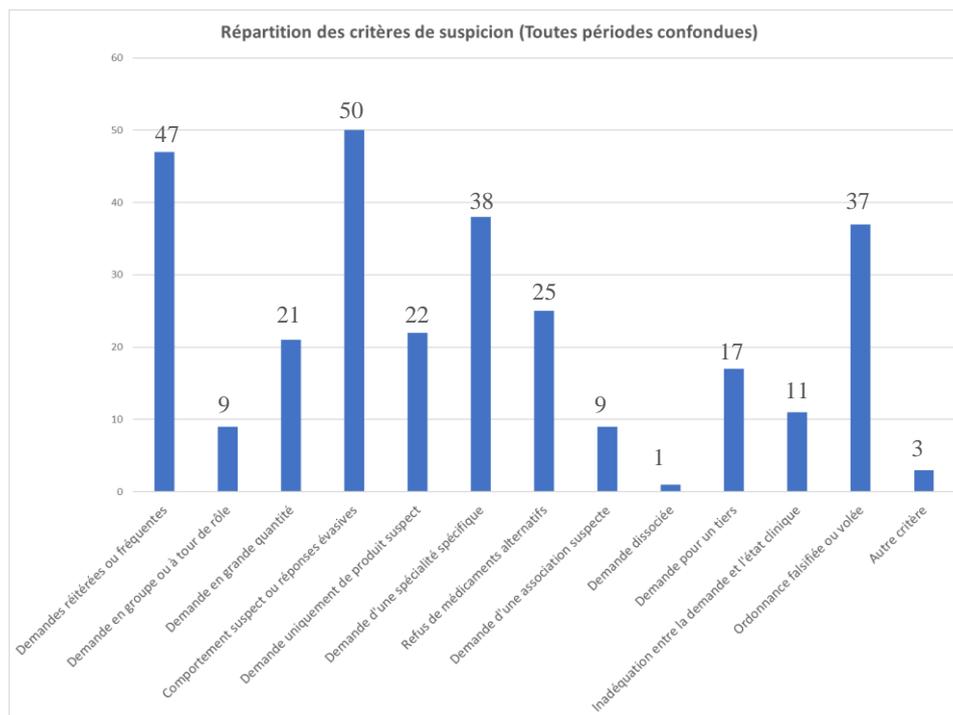


Figure 13 : Critères de suspicion

g) Médicaments concernés

Sur 197 demandes suspectes notifiées, 54 concernent la première période, 72 la seconde période et enfin 71 pour la troisième période.

1. Période 1

Au cours de la première période, sur les 54 demandes suspectes recensées, l'association codéine/paracétamol arrive en tête des médicaments les plus demandés au cours des requêtes jugées suspectes (N = 12, 22 %). Vient ensuite la codéine sous forme de sirop et en particulier la spécialité EUPHON® (N = 9, 17 %), La prométhazine (N = 6, 11 %) et le tramadol (N = 6, 11 %) font ensuite partie des principaux autres médicaments faisant l'objet de demandes suspectes.

Les opioïdes (N = 33, 62 %) et les antihistaminiques (N = 18, 34 %) sont très majoritairement représentés par rapport aux benzodiazépines (N = 2, 4 %).

Focus sur les opioïdes (figure 17)

Parmi les opioïdes, les spécialités à base de codéine sont les plus demandées (N = 26, 79 %). En effet on retrouve en tête du classement les associations de codéine/paracétamol et sirop EUPHON®.

Ensuite les autres demandes de dérivés opioïdes (N = 7, 21 %) concernent uniquement le tramadol (N = 6, 18 %) et le dextrométhorphan (N = 1, 3 %)

Focus sur les antihistaminiques (figure 17)

La prométhazine sous toutes ses formes est l'antihistaminique le plus représenté de sa classe (N = 6, 33%). L'oxomémazine (TOPLEXIL®) représente lui près d'un quart des demandes (N = 4, 24%). Parmi les autres spécialités antihistaminiques demandées au cours de la première période, on retrouve la cyproheptadine (N = 3, 18 %), la doxylamine (N = 2, 12 %), la cetirizine (N = 2, 12 %) et l'hydroxyzine (N = 1, 6 %).

Focus sur les benzodiazépines (figure 17)

Seulement 2 demandes concernent les benzodiazépines à la première période. Il s'agit de l'alprazolam et du prazépam.

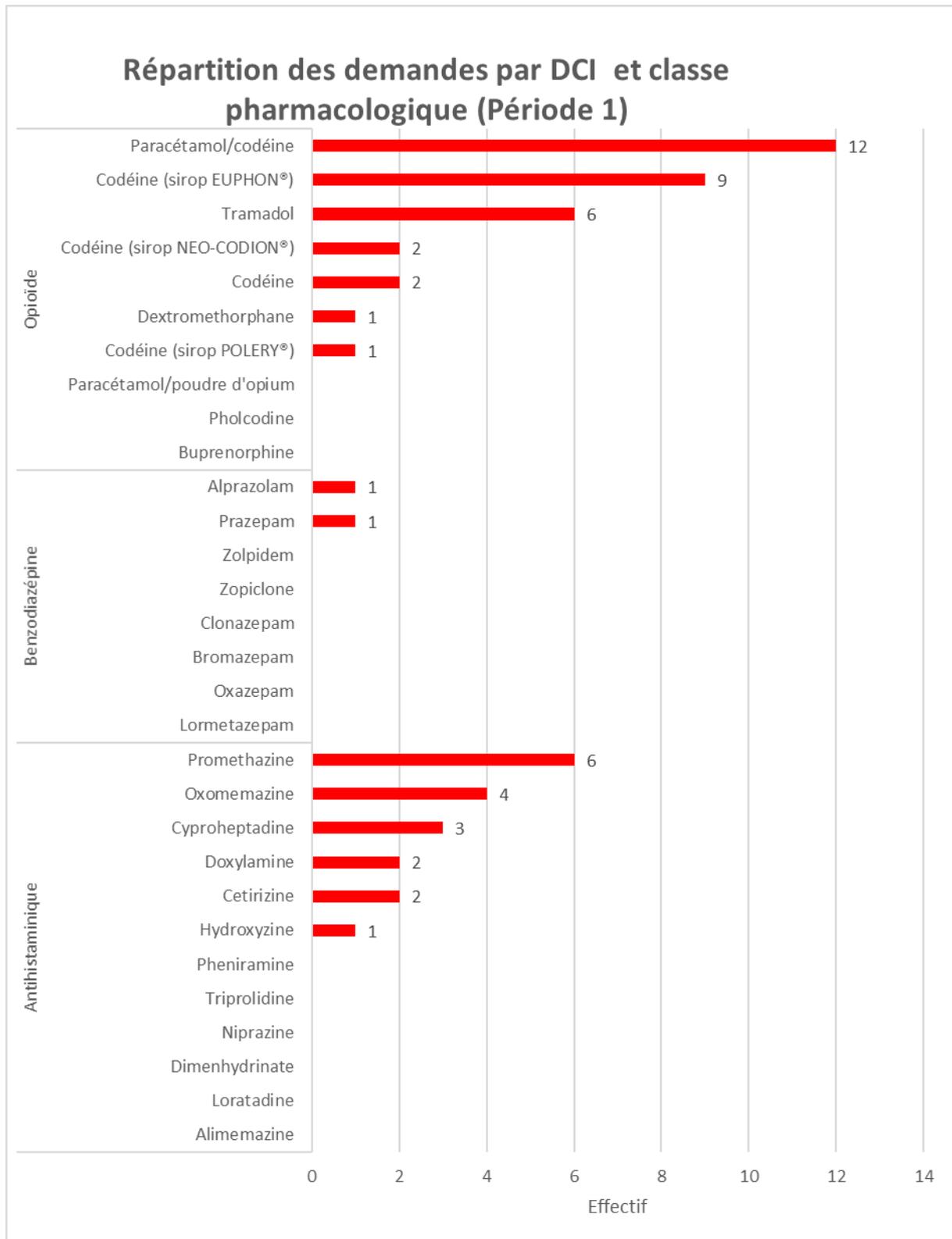


Figure 14 : Répartition des demandes par DCI et classe pharmacologique pour la période 1

2. Période 2

Pour la seconde période, sur les 72 demandes suspectes notifiées, les médicaments associant codéine/paracétamol sont de nouveau les principaux objets des demandes suspectes (N = 14, 19 %). La codéine sous forme de sirop est toujours nettement représentée avec la spécialité EUPHON® en chef de file (N = 11, 15 %). La codéine sous forme de comprimés (spécialité NEO-CODION® entre autres) fait également l'objet d'un nombre important de demandes (N = 5, 7 %).

La prométhazine (N = 8, 11 %), l'oxomémazine (N = 5, 7 %) et la doxylamine (N = 5, 7 %) sont des antihistaminiques qui représentent un nombre important de demandes au cours de la deuxième période. Ils représentent à eux trois 27 % des demandes suspectes de la deuxième période.

La répartition selon la classe thérapeutique indique de nouveau une prédominance des opioïdes (N = 35, 51 %) et des antihistaminiques (N = 24, 37 %) par rapport aux benzodiazépines (N = 8, 12 %).

Focus sur les opioïdes (figure 18)

La répartition des demandes parmi les opioïdes pour la seconde période est similaire à la première. En effet on retrouve les spécialités à base de codéine comme chef de file (N = 31, 44 %) parmi lesquels on retrouve majoritairement les associations codéine/paracétamol (N = 14, 45 %), puis le sirop EUPHON® (N = 11, 35 %). On dénombre ensuite 2 demandes de tramadol, 1 demande de dextrométhorphan et 1 demande de buprénorphine.

Focus sur les antihistaminiques (figure 18)

La prométhazine est de nouveau l'antihistaminique majoritaire au cours de la seconde période (N = 8, 32 %). L'oxomémazine et la doxylamine sont ensuite à égalité pour la deuxième position (N = 5, 20 %). On note ensuite des demandes isolées d'autres antihistaminiques parmi lesquels on retrouve la phéniramine, la tripolidine, l'alimémazine, la cétirizine, la niprazine et la loratadine.

Focus sur les benzodiazépines (figure 18)

Les benzodiazépines et apparentées sont peu représentées parmi les demandes suspectes, néanmoins des demandes de lormétazépam (N = 3, 38 %), zopiclone (N = 2, 25 %), clonazépam (N = 1, 13 %), oxazépam (N = 1, 13 %), bromazépam (N = 1, 13 %), sont rapportées.

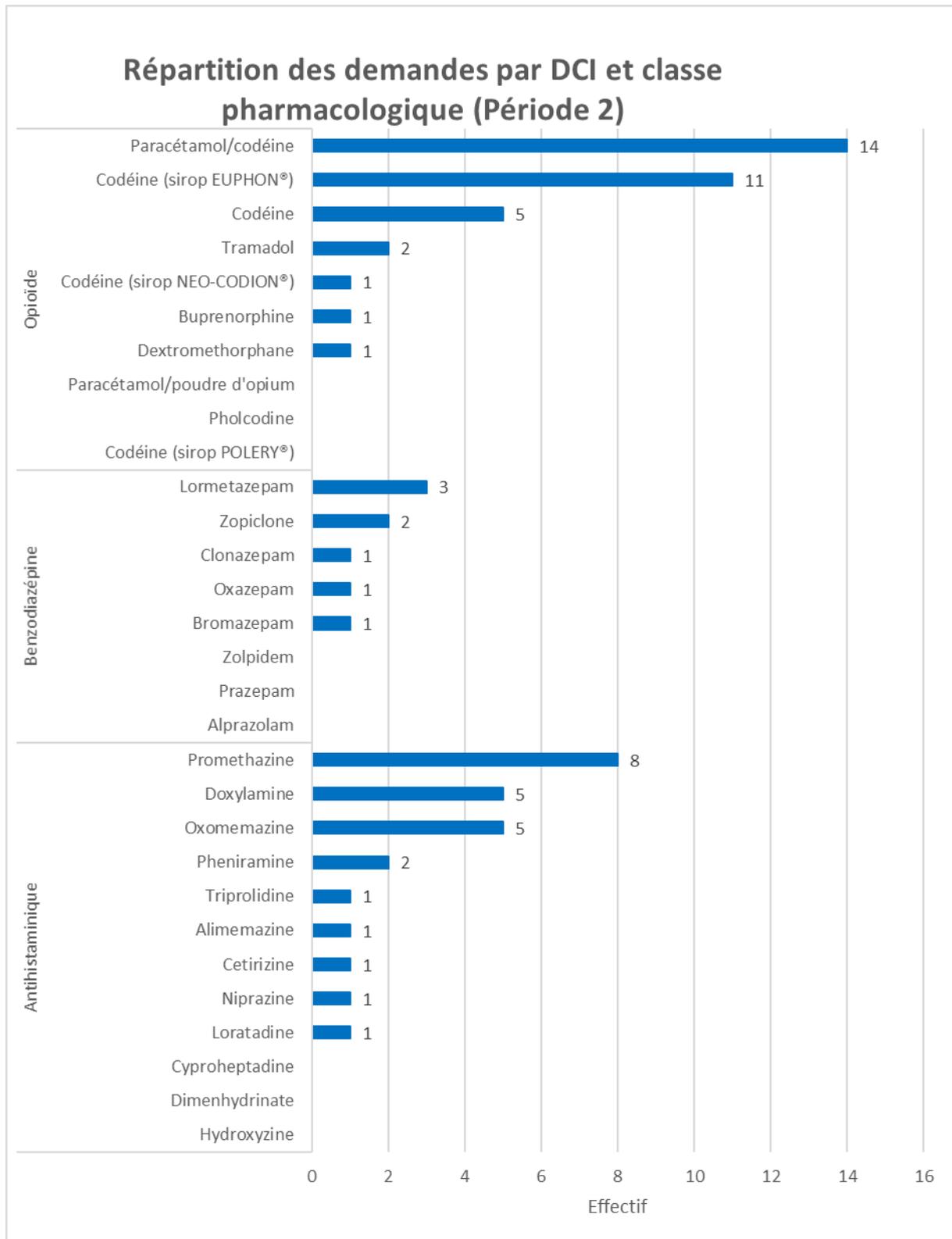


Figure 15 : Répartition des demandes par DCI et classe pharmacologique pour la période 2

3. Période 3

Pour la troisième période, sur les 71 demandes suspectes recensées, c'est la prométhazine qui est privilégiée par les demandeurs (N = 25, 35%) ainsi que le sirop EUPHON® qui arrive lui en deuxième position des médicaments les plus demandés au cours de cette période (N = 24, 33 %). Suivent ensuite la doxylamine (N = 10, 14%), les associations de codéine/paracétamol (N = 7, 10%) et le tramadol (N = 3, 4%).

Au même titre que pour les précédentes périodes on note une large prédominance des demandes de substances antihistaminiques (55 %) et opioïdes (39 %) par rapport aux benzodiazépines (6 %).

Focus sur les opioïdes (figure 19)

Les spécialités à base de codéine sont de nouveau les plus demandées parmi les opioïdes (N = 20, 74 %). Le sirop EUPHON® est le plus rapporté (N = 11, 55 %) suivi par les spécialités associant codéine et paracétamol (N = 7, 35 %).

Les autres dérivés opioïdes signalés au cours de la seconde période sont le tramadol (N = 3, 11 %), la pholcodine (N = 2, 7 %) et la poudre d'opium (N = 1, 4 %).

Focus sur les antihistaminiques (figure 19)

La prométhazine est le médicament en tête des demandes suspectes pour les antihistaminiques (N = 17, 45 %). La doxylamine arrive en seconde position (N = 10, 26 %), loin devant les autres antihistaminiques, à savoir, la phéniramine (N = 3, 17,6 %), la cétirizine (N = 3, 8 %), l'oxomémazine (N = 2, 5 %), le diménhydrinate (N = 2, 5 %), et la cyproheptadine (N = 1, 3 %).

Focus sur les benzodiazépines (figure 19)

4 demandes isolées concernent des benzodiazépines et apparentés. Il s'agit de l'alprazolam, du clonazépam, du bromazépam et du zolpidem.

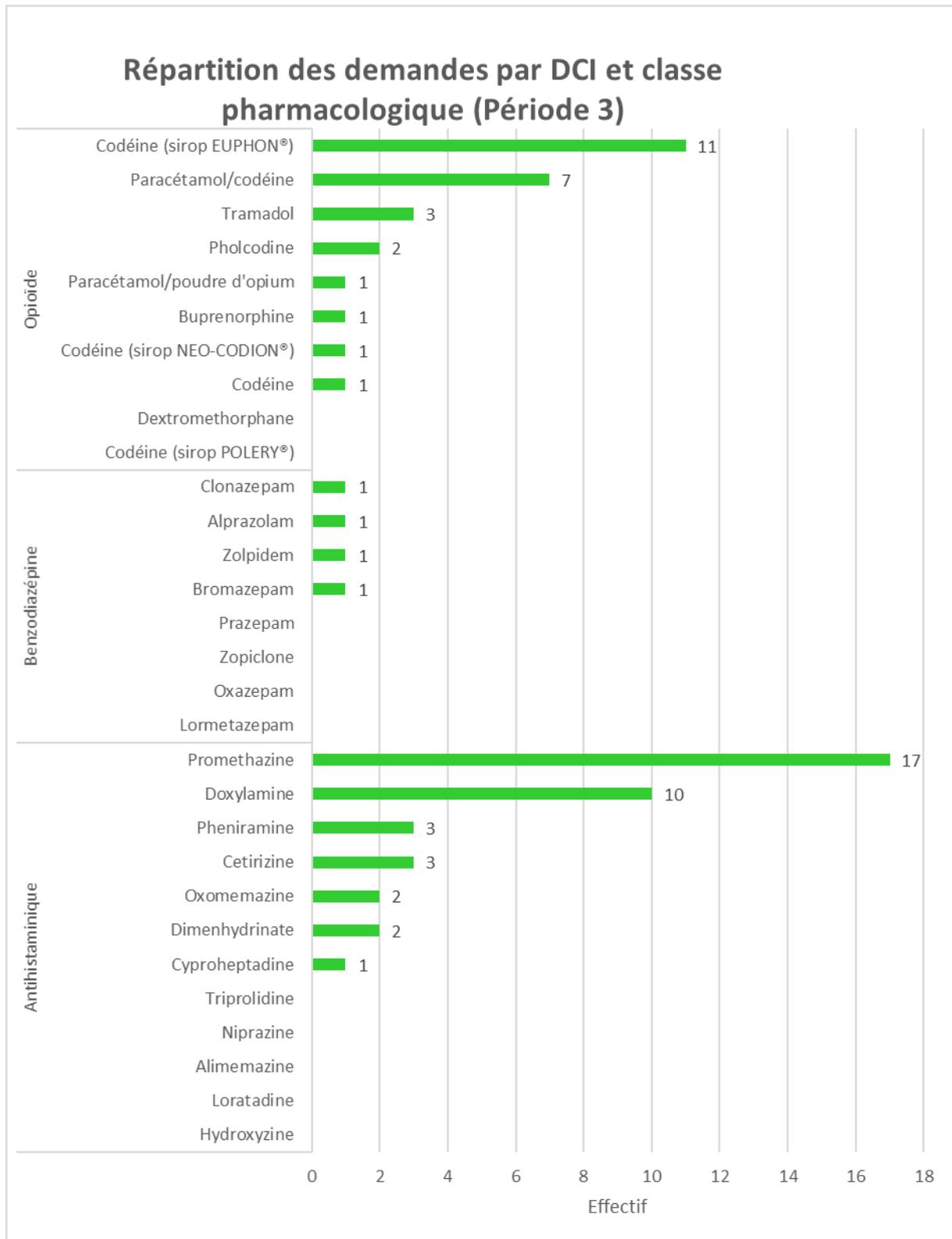


Figure 16 : Répartition des demandes par DCI et classe pharmacologique pour la période 3

4. Résumé des trois périodes

Sur l'ensemble des trois périodes, les antihistaminiques et les opioïdes sont les classes médicamenteuses les plus concernées par les demandes suspectes (figure 17).

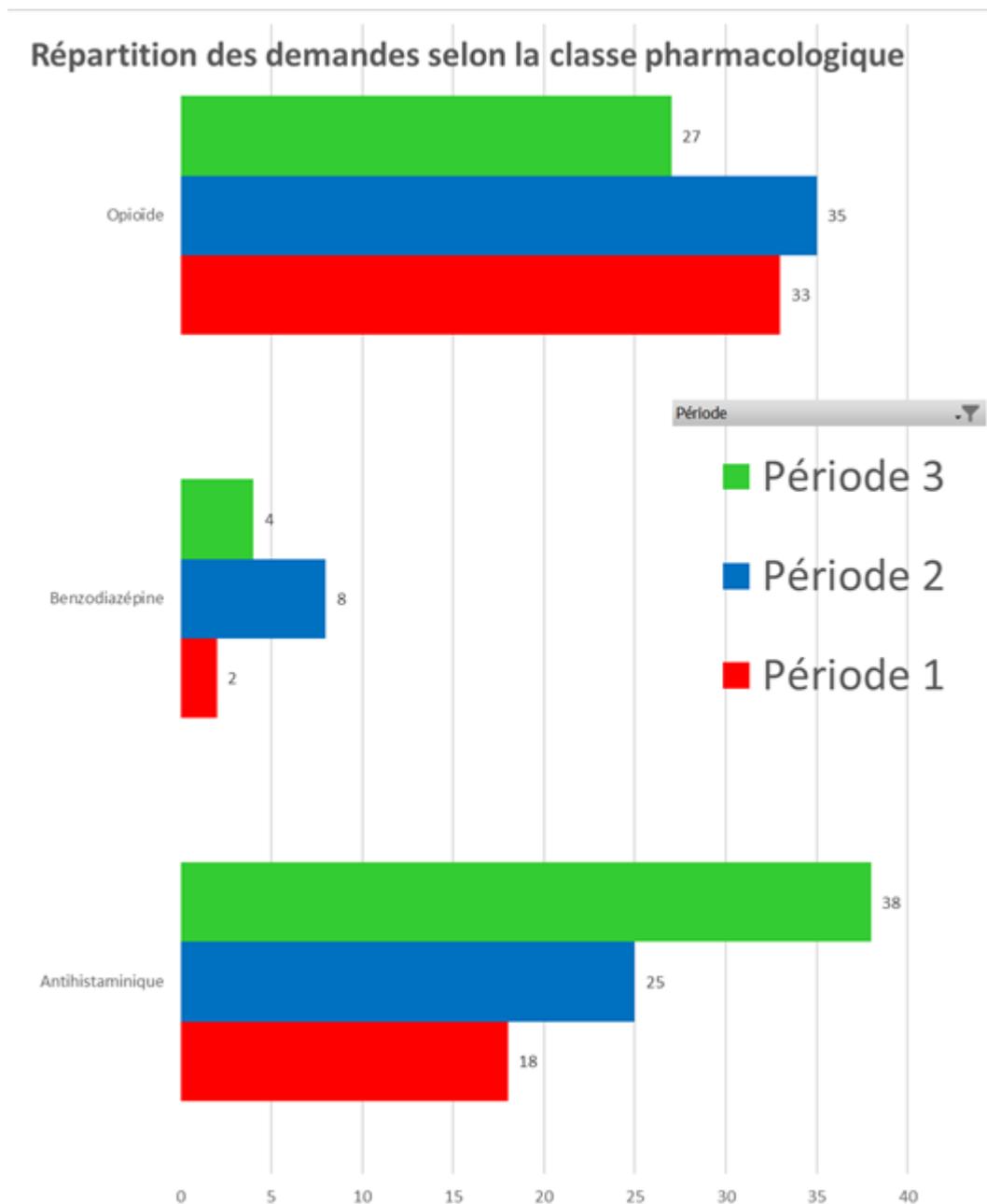


Figure 17 : Répartition des demandes selon la classe pharmacologique

Les résultats sont comparables entre chaque période, en particulier concernant les opioïdes. Au total on dénombre 197 demandes suspectes, dont 95 concernent des demandes d'opioïdes, 81 concernent des antihistaminiques et enfin 14 sont des demandes de benzodiazépines. 7 demandes correspondent à des demandes sans spécialité ni classe pharmacologique précise (par exemple : demande de « sirop antitussif »).

Focus sur les opioïdes (figure 18)

Les spécialités à base de codéine, en dehors des associations codéine/paracétamol sont les plus demandées (N = 44, 46,3 %) avec le sirop EUPHON® qui est le plus représenté (N = 31, 32,6 %). Les médicaments associant codéine et paracétamol arrivent ensuite en second (N = 33, 34,7 %) et enfin les autres dérivés opioïdes (N = 18, 18,9 %).

Les autres opioïdes demandés sont représentés sur les 3 périodes par le tramadol (N = 11), le dextrométhorphan (N = 2), l'opium (N = 1), la pholcodine (N = 2) ce qui représente 17,2 %.

Tableau 4 : résumé des demandes d'opioïdes sur les trois périodes

	EUPHON®	Codéine- paracétamol	Autres formes de codéine	Autres opioïdes hors codéine	Total (N, ratio codéine non-codéiné)
Période 1	9	12	5	7	33, 26/7
Période 2	11	14	6	4	35, 31/4
Période 3	11	7	2	7	27, 20/7
Total	31	33	13	18	95, 67/18

Focus sur les antihistaminiques (figure 19)

Sur l'ensemble de l'enquête, la prométhazine est en tête des spécialités antihistaminiques faisant l'objet de demandes suspectes (N = 31, 38,3 %). Derrière la prométhazine, c'est la doxylamine qui est la plus fréquemment notifiée (N = 17, 21,0 %), suivie de l'oxoméazine (N = 11, 13,6 %). La part des autres

antihistaminiques représente 27 % (N = 22) des demandes mais il s'agit de demandes relativement isolées de différentes spécialités.

Focus sur les benzodiazépines (figure 20)

Les demandes suspectes de benzodiazépines sont peu fréquentes (N = 14, soit 7,1 % du total des demandes) et concernent des demandes de spécialités isolée.

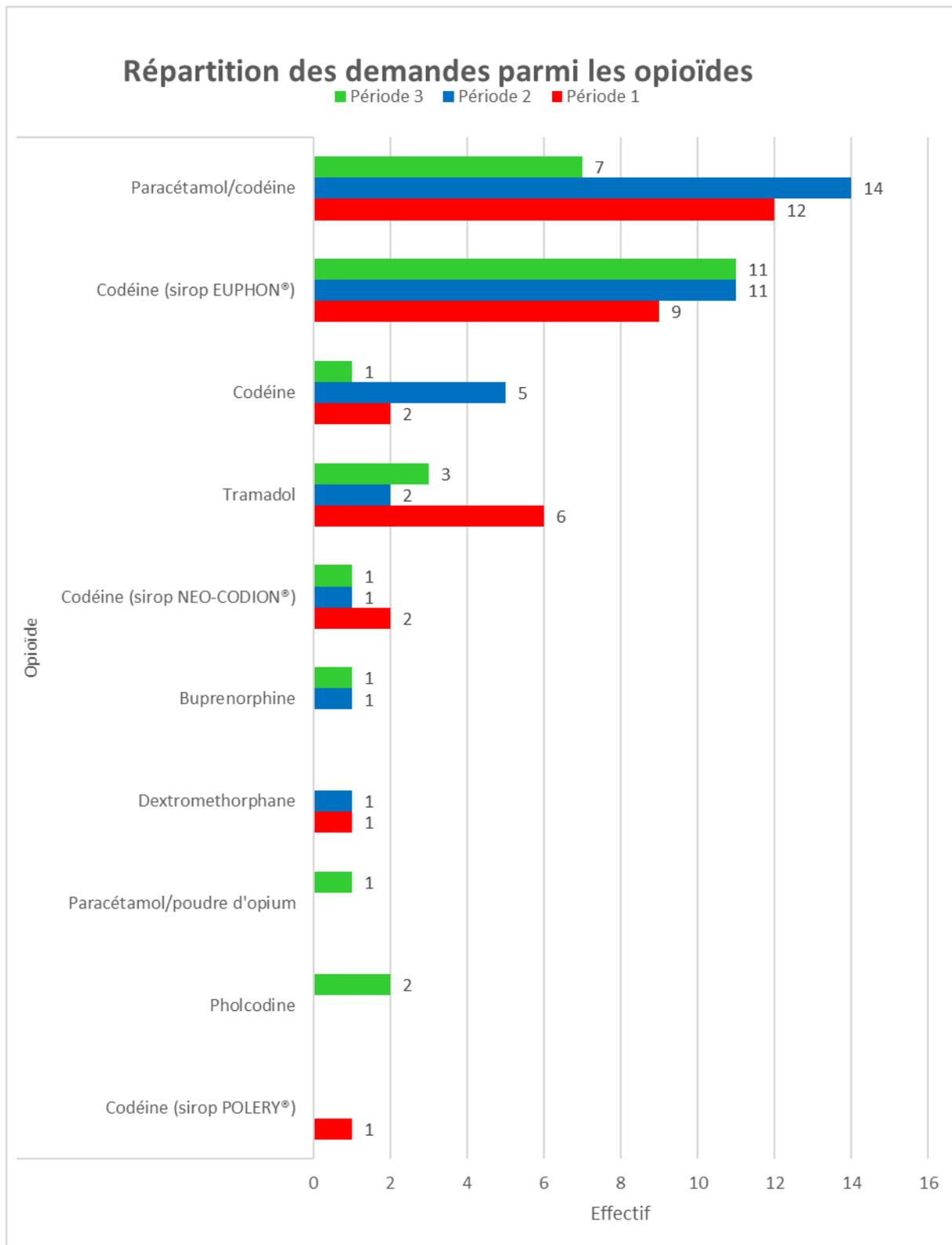


Figure 18 : Répartition des demandes d'opioïdes par DCI

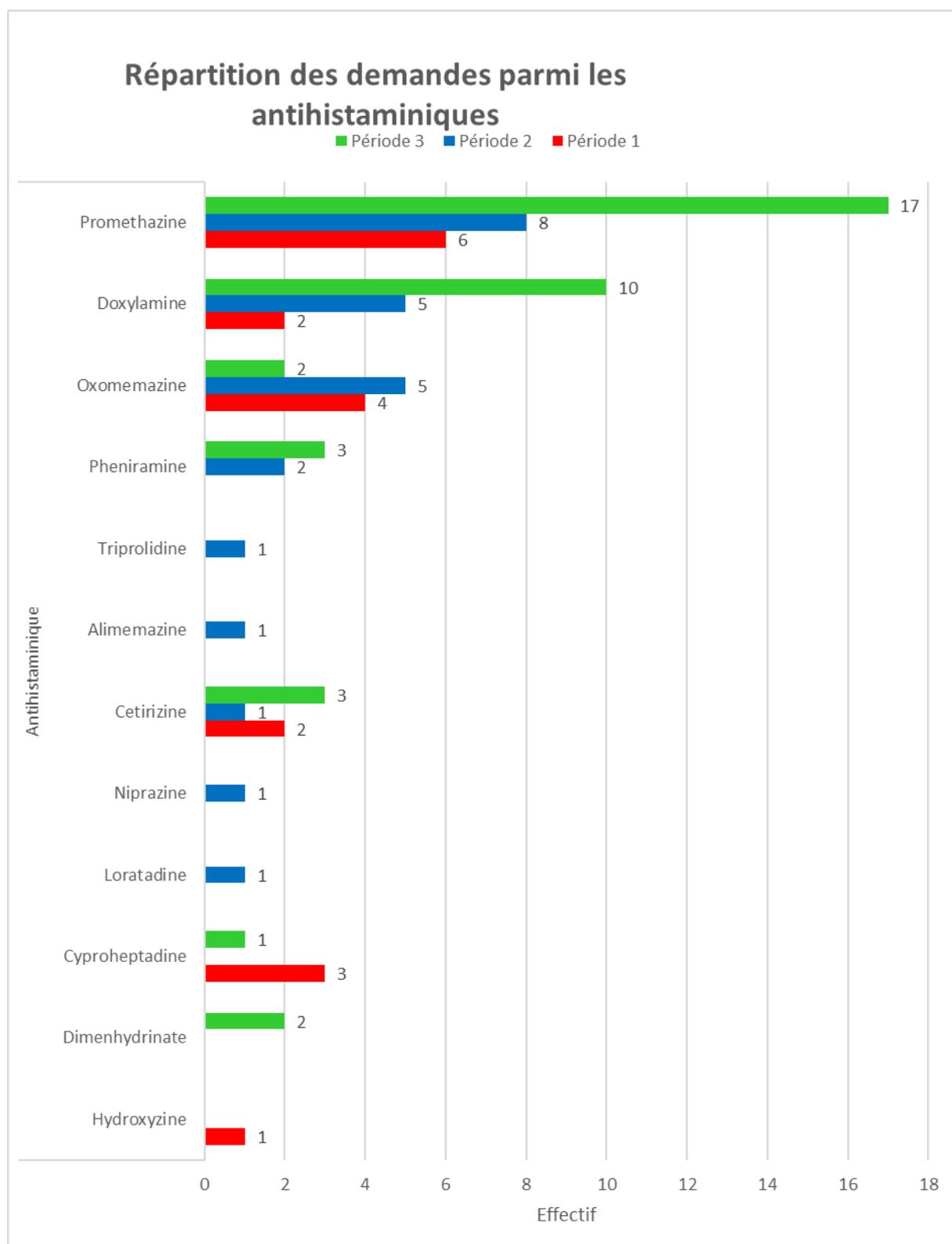


Figure 19 : Répartition des demandes d'antihistaminiques par DCI

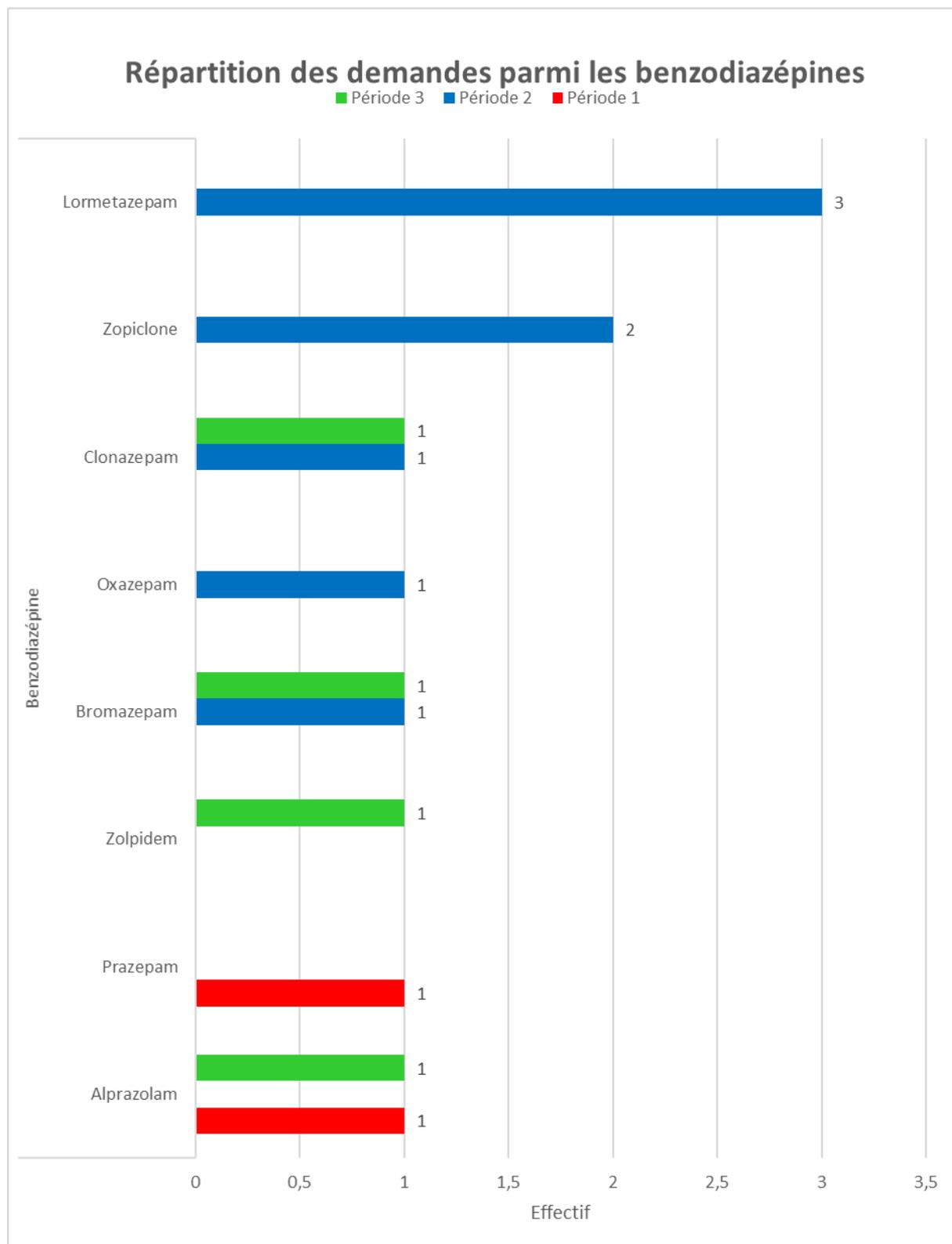


Figure 20 : Répartition des demandes de benzodiazépines par DCI

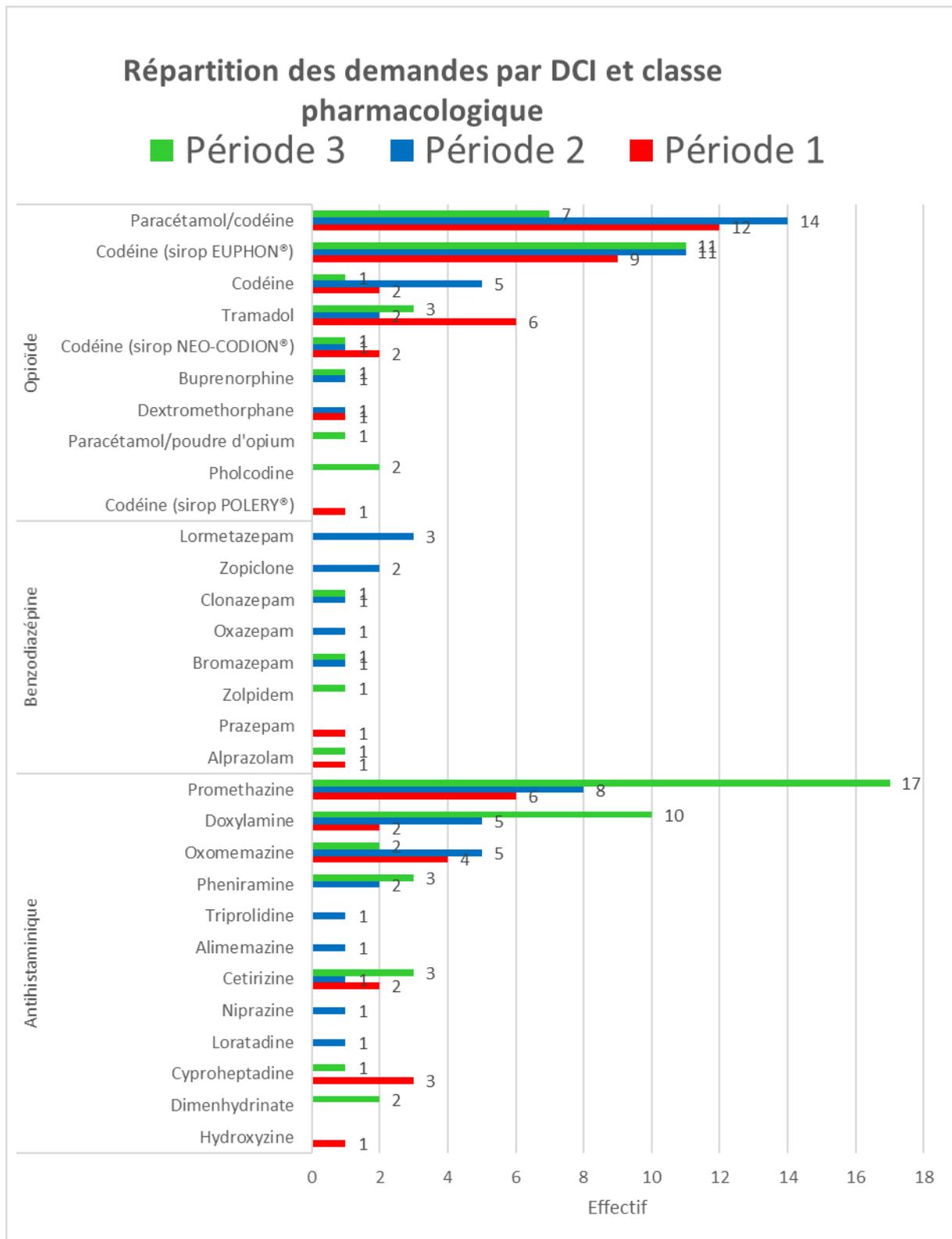


Figure 21 : Répartition des demandes selon la DCI (Dénomination Commune Internationale) et la classe pharmacologique

IV. Discussion

A. Résultats

a) Nombre de demandes suspectes

Au cours de l'enquête 18,3 % des pharmacies participantes ont été confrontées à des demandes suspectes. Ce résultat est en corrélation avec ce qui a été remarqué en Isère en 2017¹⁸. En effet, cette étude menée auprès des pharmacies iséroises, dont le but était d'évaluer l'effet des mesures réglementaires (arrêté du 12 juillet 2017), dénombrait 14,1% de pharmacies qui remarquaient des demandes suspectes liées au Purple Drank après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, contre 60,5 % avant l'arrêté ministériel¹⁸. Ces différents résultats semblent donc témoigner d'une efficacité des mesures réglementaires. Cependant, il reste possible que les usagers se procurent des produits au marché noir, comme en témoigne une DivAS du CEIP de Lille en 2019 où un flacon de NEO-CODION® était vendu 40 euros au marché noir.

Les autres moyens de se procurer les produits sont internet, le don, le vol aux proches. Cependant, au vu de la diminution des chiffres et notamment avant et après l'arrêté ministériel, les chiffres de l'enquête MESMAAJUV confirment que le taux de demandes suspectes est bas et que les mesures d'information et réglementaires ont eu un impact sur les demandes suspectes en officine.

Seulement 12,2 % des demandes sont des demandes concernant plusieurs médicaments à la fois. Il est donc fort probable que pour éviter d'être repérés, les demandeurs fassent des demandes dissociées par exemple dans plusieurs pharmacies. Ce fait avait déjà été remarqué dans les enquêtes d'addictovigilance avec des demandes dissociées plus nombreuses dans la dernière enquête que dans les premières témoignant de l'adaptation des usagers.

b) Age et sexe des demandeurs

L'âge moyen des demandeurs dans notre étude est de 20,08 ans alors que les données qui ont été recueillies par le réseau des CEIP dans le cadre de l'enquête

d'addictovigilance de 2017, qui avait pu méthodologiquement évaluer précisément l'âge des usagers ayant présenté une intoxication, l'âge moyen de ces usagers intoxiqués était de 16 ans (figure 22). Cette différence d'âge entre l'enquête MESMAAJUV et l'âge retrouvé dans l'enquête de 2017 peut donc s'expliquer par la nature des différentes populations. En effet, dans l'enquête 2017, du fait de la nature des signaux transmis par les professionnels de santé, à savoir des NotS très précises en termes d'identification des usagers concernés et des DivAS, signaux pouvant comprendre une population sans évaluation très précise de l'âge, la détermination de l'âge de la population n'a pu être réalisée que sur les intoxiqués. Les jeunes usagers moins aguerris à la « consommation sécurisée de substances », sont probablement surreprésentés chez les intoxiqués, expliquant en partie la différence d'âge.

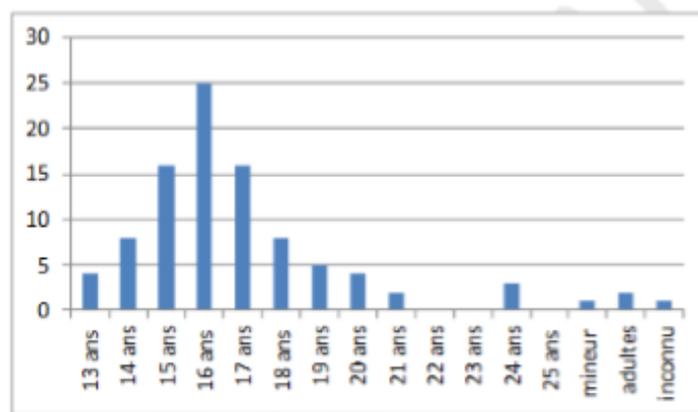


Figure 22 : Âge des intoxiqués de "l'enquête 2017"

Dans l'enquête MESMAAJUV, les demandes émanant d'individus de moins de 17 ans sont exceptionnelles (5 notifications soit 2,5 %). Cependant, l'âge des demandeurs de l'enquête MESMAAJUV n'était pas toujours connu exactement puisque dans certains cas, aucun moyen ne permettait aux pharmacies de vérifier l'âge (pas de carte vitale, patient non connu de l'officine). De même, les âges rapportés concernent des signaux regroupant parfois plusieurs jeunes demandeurs en officine.

L'étude menée en 2017 auprès de 256 pharmacies de l'Isère montrait quant à elle une proportion d'individus mineurs supérieure à celle des individus majeurs avant l'arrêté du 12 juillet 2017¹⁸. Après cette date, le profil des consommateurs semblait

avoir évolué, avec une plus grande proportion de sujets majeurs. Ces derniers, souvent âgés de plus de 30 ans, voire dans certains cas de plus de 65 ans, détournent des médicaments de leur indication, comme le TOPLEXIL® probablement non pas à des usages récréatifs mais à des fins hypnotiques (par surconsommation)¹⁸.

En revanche le sexe des demandeurs est en adéquation avec les précédents signaux et études (notamment les enquêtes nationales d'addictovigilance du Purple drank de 2015). En effet, la proportion d'hommes est nettement supérieure à celle des femmes (trois quarts d'hommes pour un quart de femmes).

c) Ratio de patients connus/non connus

Une majorité (plus de deux tiers) de patients n'étaient pas connus ou n'ont pas été reconnus dans l'officine où ils se sont présentés pour une demande jugée suspecte. Cela peut s'expliquer dans le cadre du Purple Drank par la peur des usagers d'être identifiés comme suspects dans la mesure où ils feraient des demandes répétées des mêmes produits. Ainsi, le nomadisme pharmaceutique peut permettre de se procurer des quantités importantes de médicaments sans attirer la vigilance du personnel de la pharmacie.

Il est important de noter que pour être reconnu par l'équipe de la pharmacie il est nécessaire que plusieurs conditions soient remplies. En effet il faut que le demandeur fréquente régulièrement la pharmacie et qu'il s'adresse à un membre du personnel qui exerce dans l'officine depuis un temps suffisant pour connaître la patientèle. De plus, s'il s'agit d'une pharmacie fréquentée par un très grand nombre de personnes et que les employés sont nombreux, la probabilité d'être reconnu est moindre.

d) Présentation d'ordonnance

Au cours de l'enquête MESMAAJUV une majorité de demandes étaient effectuées sans ordonnance (57,8 % des requêtes).

Les modifications réglementaires ont eu lieu en juillet 2017 et l'étude MESMAAJUV entre juin 2018 et février 2019. La répartition des demandes avec ou sans ordonnances des substances des différentes classes médicamenteuses, n'est dès

lors, pas surprenante. En effet 64,9 % de demandes ont été faites sans ordonnance pour les antihistaminiques restés de prescription médicale facultative et 95,5% des demandes d'opioïdes, médicaments désormais de prescription médicale obligatoire pour les codéinés, ont été faites avec ordonnance. Les demandes de médicaments effectuées sans ordonnance concernent davantage les antihistaminiques que les opioïdes et les benzodiazépines.

Cependant l'évolution de la législation concernant la codéine, et son inscription sur la liste de médicaments nécessitant une prescription médicale obligatoire, a pu entraîner un biais, une demande sans ordonnance de codéine, autrefois considérée comme normale, car dans les règles, a pu être considérée comme suspecte lorsqu'elle a été réalisée sans ordonnance après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017.

De plus, si les usagers de Purple Drank ont eu connaissance du changement de réglementation, ces derniers auront sans doute davantage tendance à avoir recours à une prescription médicale. Il est à noter que dans notre étude, près de 40 demandes ont été signalées suspectes en raison de l'origine ou l'apparence douteuse de l'ordonnance. Cette donnée semble d'ailleurs indiquer que la falsification d'ordonnance représente un moyen d'adaptation des consommateurs vis-à-vis du renforcement de réglementation.

L'enquête OSIAP, lors de l'édition 2017 de présentation de ses résultats a d'ailleurs considéré comme marquante, l'augmentation importante du nombre d'ordonnances suspectes comprenant les spécialités à base de codéine depuis l'arrêté du 12 juillet 2017.

L'Ordre National des Pharmaciens rappelle d'ailleurs que la présentation d'une ordonnance, même sécurisée, ne doit pas diminuer la vigilance du pharmacien⁵⁸.

Au total, ces chiffres montrent bien qu'il y a eu une adaptation des usagers aux modifications réglementaires et qu'un des nouveaux moyens d'obtention des substances est la falsification d'ordonnance.

e) Critères de suspicion

Les critères de suspicion qui ont le plus souvent permis d'identifier le caractère suspect de la demande sont le caractère répétitif de la demande, ainsi que les réponses évasives. Les ordonnances falsifiées ont également permis de repérer un

grand nombre de demandes suspectes, sans doute en partie grâce aux informations relayées par les CEIP auprès des officines lorsqu'une ordonnance falsifiée en circulation est signalée.

Les demandes de spécialités précises font également partie des critères de suspicion les plus recensés. L'étude réalisée en 2017 dans l'Isère mettait en avant également cette notion de demande de spécialité précise comme élément principal de détection de « formulation douteuse »¹⁸. En effet, plusieurs explications sont possibles, d'une part les usagers de Purple Drank vont avoir tendance à utiliser préférentiellement les spécialités qui sont fréquemment décrites et citées sur les forums et réseaux sociaux. D'autre part, les demandes de certaines spécialités comme le PHENERGAN® ou le sirop EUPHON® seront d'emblée perçues comme suspectes par le pharmacien, étant donné que ces spécialités sont largement détournées et qu'elles nécessitent une prescription médicale. Par ailleurs, une demande de doxylamine n'alertera pas si facilement le pharmacien du caractère suspect de la demande.

Un cahier thématique de l'Ordre National des Pharmaciens publié en 2015 rappelle les éléments qui doivent alerter sur le risque d'abus par exemple dans le cadre d'une demande de dextrométhorphan. Il s'agit notamment de l'âge du client (jeune adulte ou adolescent), de l'état de santé qui ne correspond pas à la demande, les réponses évasives aux questions, les achats trop fréquents ou en grandes quantités⁵⁸. Dans le cadre de l'étude MESMAAJUV, l'âge du demandeur n'est pas un critère que l'on a retrouvé fréquemment. Cela peut s'expliquer par le fait que l'étude concernait uniquement les adolescents et jeunes adultes, par conséquent l'âge du demandeur ne figurait pas parmi les critères de suspicion proposés.

f) Spécialités demandées

A l'instar des comptes-rendus du comité technique des CEIP et de la commission des stupéfiants et psychotropes, l'enquête MESMAAJUV révèle un nombre important de notifications concernant les spécialités à base de codéine (39 % des demandes totales et 81 % des demandes d'opioïdes) et de prométhazine (16 % des demandes totales et 38 % des demandes d'antihistaminiques), et en particulier des spécialités EUPHON® (16 % des demandes totales et 32 % des demandes d'opioïdes) et

PHENERGAN® (16 % des demandes totales et 38 % des demandes d'antihistaminiques).

Les résultats montrent que le premier opioïde faisant l'objet de demandes suspectes est, sans surprise, l'EUPHON®. En effet, l'EUPHON® est le médicament codéiné qui était précédemment mis en évidence comme cible des usagers de Purple Drank. D'une part, ce médicament se présente sous forme de sirop antitussif, ce qui est le plus proche de la recette issue des Etats-Unis et, d'autre part, celui-ci est régulièrement conseillé sur les réseaux sociaux dans le cadre de la consommation de purple drank. Il existe d'autres sirops antitussifs codéinés sous forme de sirop, comme le POLERY®, le NEO-CODION®, le PADERYL®, le TUSSIPAX®, le PULMOSERUM® ou encore l'EUCALYPTINE LE BRUN®. Mais ces présentations sont parfois associées à une toxicomanie (NEOCODION®) ou les dosages de codéine ne sont pas maximaux (par exemple l'EUPHON® est dosé à 100 mg/100ml tandis que le PULMOSERUM® à 80 mg/100ml). Par ailleurs ce médicament a largement été signalé par la presse comme étant source de mésusage, indiquant ainsi aux non-initiés les médicaments à utiliser. Il est possible que comme le SUBUTEX® en matière de mésusage de buprénorphine, son image soit associée au mésusage et préférée par les usagers attachés au « princeps ».

Dans l'Isère, l'enquête réalisée en 2017 avait pour but de comparer les demandes suspectes avant et après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Ainsi deux périodes d'enquête d'un mois chacune ont été réalisées. La première période (avant l'arrêté ministériel) a permis de détecter que l'EUPHON® (36 % des requêtes) et le PHENERGAN® (29 % des requêtes) représentaient les spécialités les plus demandées. En revanche, la seconde période indiquait une diminution des demandes au profit d'autres spécialités comme le TOPLEXIL® (51 % des demandes) et le DONORMYL® (33 % des demandes)¹⁸. Ceci peut être le témoin d'une diversification des demandes d'antihistaminiques. Ce possible report a pu « diluer » le nombre de demandes de prométhazine, artificiellement.

L'enquête MESMAAJUV révèle également un nombre important de demandes de ces spécialités, en revanche, l'EUPHON® et le PHENERGAN® restent les plus demandés.

Il est possible qu'il existe un biais de notoriété pour ces spécialités, celles-ci étant connues comme cibles du mésusage et étant possiblement plus repérées. Cependant les usagers abusifs de substances sont souvent attachés aux spécialités princeps. Cet attachement est soutenu par les réseaux sociaux, les sites de consommateurs et les guides pour les néophytes qui ont largement mentionné ces substances et/ou spécialités.

Aussi, en concordance avec les résultats de l'enquête réalisée en Isère, ces résultats témoignent surtout du fait que ces spécialités sont les plus demandées.

Dans le dernier rapport d'addictovigilance concernant le Purple Drank (enquête de 2017), le signal de détournement de l'association codéine-paracétamol avait émergé. La proportion cependant de cette association par rapport aux autres formes de codéine et notamment de codéine antitussive ne contenant pas de paracétamol n'était que très faible. Dans l'étude MESMAAJUV, la proportion de demandes suspectes pour cette association est très importante (34,7 % de l'ensemble des demandes d'opioïdes et 49,25 % des demandes de codéine). Cette constatation est très inquiétante, au vu du risque hépatotoxique du paracétamol.

Il est possible que ces demandes soient liées à un abus ou une pharmacodépendance, primaire ou secondaire, à la codéine mésusée hors Purple Drank. En effet si l'arrêté du 12 juillet 2017 concernant notamment la codéine a été décidé afin de protéger les plus jeunes des dangers de l'abus de la codéine dans le cadre du purple drank, il était attendu, au vu de la nécessité d'obtenir désormais la codéine sur prescription, que des usagers mésusant la codéine seule, hors purple drank, se trouvent en difficulté face à l'arrêté et soient de ce fait plus détectés après l'arrêté. Le dernier rapport de l'enquête « PARACOD » s'intéressant au mésusage et détournement des spécialités à base de paracétamol/codéine, consommées hors purple drank, a mis en évidence que le mésusage de ces spécialités étaient surtout le fait de femmes, avec une moyenne d'âge de 39 ans, le mésusage chez les jeunes ou très jeunes étant exceptionnel. Notre enquête MESMAAJUV excluait de principe les adultes de plus 25 ans, aussi cette population de femmes mésusant pour elle-même, hors purple drank, l'association codéine-paracétamol a été exclue, il est donc plus probable que la population dans notre enquête, ayant réalisé des demandes suspectes de l'association codéine-paracétamol, soit la population consommatrice de

purple drank. Il est également possible qu'au vu du jeune âge, la demande de cette association codéine-paracétamol soit jugée suspecte au vu de la dispensation plus importante à l'officine chez les personnes plus âgées, plus âgées.

Le dextrométhorphan, bien qu'apparemment régulièrement utilisé pour la préparation du Purple Drank comme le précise notamment la commission nationale des stupéfiants et psychotropes, semble peu demandé auprès des pharmacies. En effet, sur les 197 demandes suspectes recensées au cours de l'étude, seulement 2 concernaient le dextrométhorphan.

Concernant la prométhazine et sa prépondérance dans les demandes suspectes d'antihistaminiques (38 % des demandes totales d'antihistaminiques), ici également, la recette originelle issue des Etats-Unis, en fait mention, et les usagers y semblent également attachés. Il est cependant étonnant de ne retrouver que 38% des demandes et une grande proportion de demandes d'autres antihistaminiques. Là également un report des consommations de prométhazine vers celles d'autres antihistaminiques est possible, ces derniers étant moins repérables. Les antihistaminiques les plus demandés sont la doxylamine et l'oxoméazine. Ces données coïncident avec celles collectées dans l'Isère après l'arrêté ministériel de 2017 où le TOPLEXIL® (oxoméazine) et le DONORMYL® (doxylamine) étaient décrits comme les principaux autres antihistaminiques faisant l'objet de détournement de leurs indications.

L'Ordre National des Pharmaciens décrit en mai 2015, dans un cahier thématique sur le mésusage des médicaments, trois familles de médicaments largement utilisés dans le cadre d'abus. Il s'agit des antitussifs opiacés, des antihistaminiques et des décongestionnants. L'Ordre rappelle également que la vigilance doit être renforcée lorsqu'il s'agit de médicament en libre accès ou en prescription médicale facultative⁵².

Le report de consommation vers d'autres spécialités telles que les benzodiazépines, le tramadol et les antihistaminiques autre que la prométhazine, était craint et semble se confirmer. En effet, les données recueillies pas l'enquête MESMAAJUV indiquent un probable mésusage de ces spécialités, même si les composants « traditionnels » du Purple Drank restent les plus recensés dans les demandes suspectes. Les

benzodiazépines apparaissent cependant en marge de ce phénomène avec un nombre de demandes suspectes relativement faible (7 % des demandes) comparativement aux autres antihistaminiques (28 % des demandes) et des opioïdes autres que les sirops codéinés (26 % des demandes).

B. Points forts et limites de l'étude

a) Points forts de l'étude

1. Populations et périodes étudiées

L'étude MESMAAJUV comporte l'avantage d'être une étude d'ampleur nationale. Des pharmacies sentinelles ont en effet été recrutées sur l'ensemble du territoire français. Ces dernières peuvent être des pharmacies d'un milieu rural ou urbain et de chiffre d'affaire variable.

La collecte des données s'est déroulée sur trois périodes de deux semaines réparties sur une année, permettant ainsi d'observer une éventuelle évolution des demandes au cours du temps.

2. Données collectées

Les données collectées lors de l'étude concernent à la fois les potentiels usagers, mais aussi les médicaments utilisés. Il est donc possible d'en extraire à la fois des profils de consommateurs, mais aussi des modes de consommation et des dérives du Purple Drank.

L'étude MESMAAJUV a permis d'appuyer les précédentes enquêtes qui ont mis en évidence que le Purple Drank concernait une population jeune (moins de 25 ans) et que les médicaments utilisés sont principalement les opioïdes, en particulier la codéine, au même titre que la prométhazine (PHENERGAN®) en ce qui concerne les antihistaminiques. Cependant les demandes suspectes concernant d'autres spécialités sont non négligeables et alertent quant aux potentielles dérives du Purple Drank.

3. Sensibilisation des professionnels de santé

L'étude a permis aux participants d'être davantage concernés par le risque d'abus et de mésusage des médicaments en particulier dans le cadre du Purple Drank. Le fait de devoir recueillir des données à ce sujet implique d'accentuer leur vigilance lors de chaque demande par des individus jeunes de médicaments concernés par l'étude.

4. Perspectives

Cette étude pourra par la suite constituer un point de comparaison dans le temps pour suivre l'évolution des profils de consommateurs et leurs modes de consommation.

b) Limites de l'étude

1. Suivi de l'étude difficile pour le personnel des pharmacies

Certaines officines ont été perdues de vue au cours de l'étude, pour différentes raisons (par exemple en cas de changement de titulaire, d'oubli, ou dans certains cas la pharmacie ne souhaite plus participer).

Il est également difficile de recueillir l'intégralité des demandes suspectes effectuées dans une pharmacie pour plusieurs raisons.

Premièrement, il est nécessaire que l'ensemble du personnel soit formé et informé de la teneur de l'étude, sa portée, ses objectifs et de la méthode employée. Or, certaines pharmacies ont jusqu'à plusieurs dizaines de salariés et les équipes peuvent évoluer au cours du temps, il est donc nécessaire de former chaque nouveau membre afin qu'il puisse correctement participer. L'étude réalisée dans l'Isère en 2017 a d'ailleurs montré que les officines de centres commerciaux étaient d'avantage informées sur ce phénomène de mode¹⁸. De plus, il est indispensable de distinguer les périodes concernées par l'étude de celles qui sont « hors étude » et lors de chaque période, un rappel régulier auprès de toute l'équipe est préférable afin d'éviter les oublis.

Deuxièmement, l'implication personnelle de chaque professionnel de santé est nécessaire pour recueillir l'ensemble des données.

Enfin, collecter les données nécessite d'avoir le temps de les retranscrire sur les fiches de recueil. Cependant, dans une officine, certaines périodes d'affluence de patients ne permettent pas d'effectuer l'enregistrement sur les fiches de recueil directement après que la demande suspecte ait eu lieu. Il existe donc un potentiel risque d'oubli ou d'inexactitude des informations renseignées. C'est d'ailleurs pour ces raisons que certaines officines ont refusé de participer à l'étude.

2. Environnement des officines non renseigné

Bien que les fiches de renseignement recueillies auprès des officines comprenaient un champ à renseigner concernant la proximité d'un collège, d'un lycée ou d'une université, ces informations n'ont pas été saisies lors du traitement des données. Il serait intéressant de traiter à nouveau les fiches de recueil afin d'évaluer si les demandes suspectes sont plus fréquentes dans les pharmacies à proximité de ces établissements. En effet, l'étude réalisée en Isère montrait que les requêtes liées au Purple Drank étaient nettement plus fréquentes à proximité des lycées¹⁸.

3. Biais

Le caractère suspect d'une demande fait intervenir la notion de subjectivité. Ainsi, une même demande effectuée auprès de deux professionnels différents peut être interprétée différemment. Cela est également dépendant de la qualité de l'interrogatoire qui est effectué lorsque la demande a lieu.

De même, il est envisageable qu'une sur-notification des demandes suspectes concernant l'EUPHON® et le PHENERGAN® ait eu lieu puisque ces derniers étaient directement ciblés par l'enquête. Ces spécialités ont également pu être surnotifiées du fait d'un biais de notoriété.

Le grand nombre de notifications des demandes d'antihistaminiques de type oxoméazine, doxylamine a pu artificiellement participer à une diminution du taux de demandes suspectes de prométhazine.

Certaines informations à saisir sur les fiches de recueil impliquent également la subjectivité du demandeur, notamment l'âge qui n'est pas toujours connu précisément et qui doit donc parfois être estimé. Concernant l'âge, le phénomène du purple drank ayant été particulièrement associé aux adolescents avec des risques sanitaires et 2 décès d'adolescents, une surnotification des cas de demandes

suspectes réalisées par des adolescents, même si le nombre est faible, a peut-être existé.

4. Autres signaux non recueillis

L'enquête MESMAAJUV se limite à trois classes pharmacologiques, à savoir les opioïdes, les antihistaminiques et les benzodiazépines. Elle ne permet donc pas de mettre en évidence d'autres mésusages avec ou sans rapport avec le Purple Drank. En effet, au cours de l'année 2019, les CEIP ont relevé par exemple une apparition de signaux de détournement concernant la prégabaline (LYRICA®) et la gabapentine (NEURONTIN®). Ces cas d'abus ne sont donc pas détectés par l'enquête MESMAAJUV.

Conclusion

Les enquêtes conduites par les CEIP ces dernières années, couplées aux dispositifs de vigilance et de veille sanitaire, ont permis de révéler un certain nombre de points d'attention relatifs à l'usage du Purple Drank en France. En effet, cet usage détourné de médicaments semble avoir pris de l'ampleur de manière fulgurante à partir de 2013, en particulier auprès des sujets jeunes. Ses conséquences parfois dramatiques ont imposé la mise en place rapide de mesures visant notamment à restreindre l'accès à la codéine.

Bien que l'arrêté du 12 juillet 2017, motivé par les conséquences sanitaires engendrées par le Purple Drank, ait inscrit certains médicaments dont la codéine sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire, l'enquête MESMAAJUV semble montrer que l'intérêt des jeunes pour le Purple Drank n'a pas pour autant été complètement annihilé. Il persiste donc un risque sanitaire non négligeable d'autant plus que les moyens mis en œuvre par les consommateurs pour obtenir les principes actifs évoluent. Les recours aux fausses ordonnances s'accroissent concernant la codéine et les achats sur internet ou les recours aux trafiquants restent des méthodes détournées rendant possible la consommation de Purple Drank.

Néanmoins, les mesures réglementaires adoptées ont freiné la progression du « phénomène Purple Drank » en particulier chez les adolescents. Une surveillance est à poursuivre pour évaluer l'impact sanitaire, notamment par le biais du « volet urgences » de l'enquête.

Ce changement de réglementation entraîne par ailleurs des difficultés concernant la prise en charge des patients douloureux à l'officine. En effet, la codéine représentait le seul antalgique de palier 2 disponible sans ordonnance en pharmacie.

De plus, un report des consommations est à craindre. D'une part, il est difficile d'évaluer le risque d'emploi de médicaments inhabituels alternatifs pour confectionner le Purple Drank comme l'usage d'antihistaminiques autres que la prométhazine, plus difficilement repérable, qui semble prendre de l'ampleur. Un transfert des consommations vers des spécialités associant codéine et paracétamol

est observé et constitue un risque majeur en particulier en raison de l'hépatotoxicité du paracétamol.

Les professionnels de santé, en particulier les pharmaciens d'officine, se trouvent donc en ligne de front pour la lutte contre le mésusage médicamenteux, aussi bien dans le cadre de la détection de signaux que dans la prévention auprès du grand public. L'information des professionnels de santé est donc primordiale pour limiter le mésusage médicamenteux.

Bibliographie

- (1) Forum PsychoACTIF. Forum : “Recette de la Purple Drunk” (accessed May 6, 2019).
- (2) La Codéine, « Drogue Des Ados », En 5 Questions. *Le Monde*. July 13, 2017.
- (3) Burns, J. M.; Boyer, E. W. Antitussives and Substance Abuse. *Subst Abuse Rehabil* **2013**, *4*, 75–82.
- (4) Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. *Les Drogues à 17 Ans : Analyse de l'enquête ESCAPAD de 2017*; Tendances; Les drogues à 17 ans : Analyse de l'enquête ESCAPAD de 2017 123; 2018; p 8.
- (5) Calvin, J. Addict Rap ? : The Shift from Drug Distributor to Drug Consumer in Hip Hop. *The Journal of Hip Hop Studies* **2017**, *4* (1).
- (6) Cherian, R.; Westbrook, M.; Ramo, D.; Sarkar, U. Representations of Codeine Misuse on Instagram: Content Analysis. *JMIR Public Health Surveill* **2018**, *4* (1).
- (7) Eakin, M. Learn all about the long, lean history of “sizzurp” (accessed May 6, 2019).
- (8) Drug Enforcement Administration. Controlled Substances - Alphabetical Order. *Alphabetical Order* **2018**, 16.
- (9) Office of the Revisor of Statutes. Minnesota Statutes. 2018, p 25.
- (10) legallean.com. Legal Lean promotionals (accessed May 4, 2019).
- (11) Commissioner, O. of the. FDA Warns Companies for Promoting Alternatives to Street Drugs. *Press Announcements*. December 12, 2017, p 2.
- (12) Watkins, M. Cough Syrup with Codeine Abuse, Also Known as Lean and Purple Drank (accessed May 15, 2019).
- (13) Forum PsychoACTIF. Forum : “euphon + phenergan + xanax” (accessed Apr 4, 2019).
- (14) Forum PsychoACTIF. Forum : “Purple drank avec de l'Humex ?” (accessed Apr 4, 2019).
- (15) What Is THC Lean And Why Is It So Good? www.acidmathnews.com (accessed May 7, 2019).
- (16) Agnich, L. E.; Stogner, J. M.; Miller, B. L.; Marcum, C. D. Purple Drank Prevalence and Characteristics of Misusers of Codeine Cough Syrup Mixtures. *Addictive Behaviors* **2013**, *38* (9), 2445–2449.
- (17) Varlet, V.; Klinguer, P.; Augsburger, M.; Grabherr, S. Variantes suisses de « purple drank » : quand le sirop pour la toux devient mortel... *Toxicologie Analytique et Clinique* **2017**, *29* (2), S44–S45. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.03.058>.
- (18) Perrier, L. Purple drank, impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017: enquêtes auprès des officines d'Isère.
- (19) Forum PsychoACTIF. Forum : “Purple Drank/Sizzurp/Lean” (accessed May 6, 2019).
- (20) OFDT. Médicaments Psychotropes - Synthèse Des Connaissances. *Synthèse thématique : médicaments psychotropes*. 2018.
- (21) Deniker, P. PSYCHOPHARMACOLOGIE, Classification Des Psychotropes - Encyclopædia Universalis. *Encyclopædia Universalis*; p 8.
- (22) Bruneton, J. *Pharmacognosie, Phytochimie Plantes Médicinales*, 5ème édition.; Lavoisier.
- (23) Ministère de la Santé. Résumé des Caractéristiques du Produit - NEO-CODION, comprimés.
- (24) Samer, C.; Desmeules, J.; Dayer, P.; Hochstrasser, D.; Rossier, M. Métaboliseur rapide du CYP2D6. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum* **2004**, *4* (16).

- (25) Ministère de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5 mg/ml, sirop - Base de données publique des médicaments.
- (26) Ministère de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé.
- (27) Haute Autorité de Santé; Fontaine, A. Douleurs et Enfant – La Codéine, Pas Avant 12 Ans et Sous Conditions. *Webzine de la HAS*. March 3, 2016.
- (28) Garcin, L.; Le Roch, M.; Agbessi, C.-A.; Lobut, J.-B.; Lecoœur, A.; Benoist, G. Purple Drank : Un Dangereux Cocktail à Connaître. *Archives de Pédiatrie* **2016**, *23* (11), 1165–1168.
- (29) Cohen, F. Santé Buccodentaire Des Usagers de Substances Psychoactives. *La Presse Médicale* **2016**, *45* (12, Part 1), 1178–1186.
- (30) Pesci-Bardon, C.; Prêcheur, I. Conduites addictives : tabac, alcool, psychotropes et drogues illicites. Impacts sur la santé buccodentaire. */data/traites/od1/23-57550/* **2010**.
- (31) Baghaie, H.; Kisely, S.; Forbes, M.; Sawyer, E.; Siskind, D. J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Poor Oral Health and Substance Abuse. *Addiction* **2017**, *112* (5), 765–779.
- (32) Dubé, P.-A.; Dubé, N.; Blais, René. Centre Antipoison Du Québec - Bulletin d'information Toxicologique. **2012**, *28* (4), 13.
- (33) Forum “Lean/Purple Drank avec codoliprane (recette et dosage)” (accessed Apr 3, 2019).
- (34) Miranda, A. Le Purple Drank. thèse, Université de Bordeaux: Bordeaux, 2018.
- (35) Ministère de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - NALOXONE AGUETTANT 0,4 mg/ml, solution injectable.
- (36) EID, H. Dépendance Aux Analgésiques Opioïdes, 2016.
- (37) Forum “Codéine, effets, risques, témoignages.”
- (38) Publishing, A. P. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.*; Elsevier Health Sciences France, 2015.
- (39) Antoniou, T.; Juurlink, D. N. Dextromethorphan Abuse. *Canadian Medical Association Journal* **2014**, *186* (16), E631–E631.
- (40) Chyka, P. A.; Erdman, A. R.; Manoguerra, A. S.; Christianson, G.; Booze, L. L.; Nelson, L. S.; Woolf, A. D.; Cobaugh, D. J.; Caravati, E. M.; Scharman, E. J.; et al. Dextromethorphan Poisoning: An Evidence-Based Consensus Guideline for out-of-Hospital Management. *Clinical Toxicology* **2007**, *45* (6), 662–677.
- (41) Mutschler, J.; Koopmann, A.; Grosshans, M.; Hermann, D.; Mann, K.; Kiefer, F. Dextromethorphan Withdrawal and Dependence Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* **2010**, *107* (30), 537–540.
- (42) Collège des Enseignants de Médecine Intensive Réanimation. Intoxication Par Psychotropes, 2015.
- (43) Haramburu, F.; Daveluy, A.; Coquerel, A.; Debruyne, D.; Boisselier, R. L.; Authier, N.; Eschalier, A.; Mallaret, M.; Fouilhe, N.; Bordet, R.; et al. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - CT022015043 - Séance du 17 septembre 2015. 17.
- (44) Vella, P. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - CT022015023 - Séance du 19 mars 2015 - Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants. **2015**, 14.
- (45) Verheijden, N. A. F.; Koch, B. C.; Brkic, Z.; Schuit, S. C. E.; Alsma, J. A 45-Year-Old Woman with an Anticholinergic Toxidrome. *The Netherlands Journal of Medicine* **2016**, *74* (3), 3.

- (46) Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Compte Rendu de La Commission Des Stupéfiants et Psychotropes (CSP) Séance N°6– 29 Juin 2017.Pdf. June 29, 2017.
- (47) OFDT. Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes - Note de synthèse - OFDT <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/les-usages-detournes-de-medicaments-codeines-par-les-jeunes/> (accessed Jun 16, 2018).
- (48) Palamar, J. J.; Le, A.; Cleland, C. M. Nonmedical Opioid Use among Electronic Dance Music Party Attendees in New York City. *Drug and Alcohol Dependence* **2018**, *186*, 226–232.
- (49) Nau, J.-Y. Revue Médicale Suisse - Pourquoi les adolescents goûtent-ils les cocktails codéinés ? *revmedch* **2017**, 1394–1395.
- (50) Jacquet, M. De l'héroïne aux traitements de substitution et leurs détournements. Thèse, Université de Bordeaux.
- (51) Chappart, P. Autosupport Des Usagers de Drogues - Les Conduites Addictives - La Substitution Aux Opiacés : Le Point de Vue Des Usagers. Dunod 2008.
- (52) ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance) (accessed May 6, 2019).
- (53) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Champ d'application de l'addictovigilance (accessed May 6, 2019).
- (54) Agence Régionale de Santé - Ile-de-France. Addictovigilance <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/addictovigilance>.
- (55) Légifrance. Décret N° 2016-1644 Du 1er Décembre 2016 Relatif à l'organisation Territoriale de La Veille et de La Sécurité Sanitaire.
- (56) ARS Nouvelle-Aquitaine. Réseau Régional de Vigilance et d'Appuie - Nouvelle-Aquitaine (accessed May 8, 2019).
- (57) Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses | Legifrance https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=5DBA12FCCA046FACD350D16A72E39F2A.tplgfr42s_2?cidTexte=JORFTEXT000035187458&dateTexte=29990101 (accessed Mar 16, 2019).
- (58) Ordre National des Pharmaciens. *La Lutte Contre Le Mésusage Du Médicament, Abus, usage "récréatif," addiction, dopage.*; Les Cahier de l'Ordre National des Pharmaciens; 2015.

Annexes

Annexe 1 : Fiche de recueil des demandes suspectes

DEMANDES SUSPECTES MEDICAMENTS PSYCHOACTIFS JEUNES de moins DE 25 ANS DU 21 JANVIER au 2 FEVRIER 2019

ANTIHISTAMINIQUES/antinaupathiques ET/OU **OPIOIDES seuls ou en association** - codétyline/éthylmorphine, codéine/dihydrocodéine, ET/OU **BENZODIAZEPINES**
 - dextrométhorphane, tramadol, poudre d'opium

Nom de l'officine : _____ E-mail : _____ TAMPON pharmacie : _____
 Votre pharmacie est-elle proche d'établissement(s) scolaire(s) ? oui, non.
 De quel(s) type(s) : collège lycée autre : _____ A quelle distance se situe(nt)-il(s) ? :mètres ou km.

Date de demande	Demandeur			Médicament(s) demandé(s) : noms, dosage, forme galénique <small>(comprimé, sirop...)</small>	Demande avec ordonnance <small>(Oui/Non)</small>	Critères de suspicion **	Quantité(s) délivrée(s)	Commentaires ou autres critères de suspicion non listés
	Connu * <small>(Oui/Non)</small>	Age estimé <small>(ans)</small>	Sexe <small>(m/f)</small>					

* Connu : client habituel de la pharmacie **critères de suspicion : plusieurs critères possibles

1 : demande réitérée ou fréquente	4 : comportement suspect ou réponses évasives	7 : refus de médicaments alternatifs	10 : demande pour un tiers
2 : demande en groupe/tour de rôle	5 : demandes uniquement de produits suspects	8 : demande d'une association suspecte	11 : inadéquation entre la demande et l'état clinique
3 : demande en grande quantité	6 : demande d'une spécialité spécifique	9 : demande dissociée	12 : ordonnance falsifiée ou volée
13 : autres critères (précisez dans la section commentaires)			

Merci de consacrer une ligne par personne seule (en cas de demande isolée d'une seule personne) ou par groupe de personnes (lors d'une demande effectuée par un groupe)

Annexe 2 : Lettre d'inclusion envoyée avant le début de chaque période



Lille, le 11 juin 2018,

**Centre d'Addictovigilance
des Hauts-de-France**
Centre coordonnateur

**Régis BORDET
Sylvie DEHEUL
Louise CARTON
Anne-Sylvie CAOUS
Sec: Elodie RINGOT
ARC :Aurélie Buhler**

CHU de Lille
Service de Pharmacologie, 4ème
Ouest
Faculté de Médecine – Pôle
Recherche
1 place de Verdun
59037 Lille Cédex

Tél: 03 20 44 68 64
Fax: 03 20 44 56 87
pharmacodependance@chru-lille.fr

**Centre d'Addictovigilance
(CEIP-A) de Caen,
Bretagne-Normandie**
Centre Correspondant

**Reynald LE BOISSELIER
Basile CHRETIEN**

CHU de Caen
Service de Pharmacologie, Niveau 3
Avenue de la Côte de Nacre
CS 30001
14033 CAEN CEDEX 9

Tél: 02 31 06 44 60
Fax: 02 31 06 44 60
addictovigilance@chu-caen.fr

Objet: enquête MESMAAJUV (MESusage Médicamenteux réalisé par les Adolescents et les Adultes JUVéniles)

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à l'étude MESMAAJUV.

Pour rappel, il s'agira de remplir une ligne de la fiche de recueil lorsqu'une demande que vous jugeriez suspecte, de médicaments psychoactifs sera réalisée au comptoir par des jeunes de moins de 25 ans.

Les médicaments ciblés sont la codéine antitussive ou antalgique, la prométhazine et les antihistaminiques/antinaupathiques disponibles avec ou sans ordonnance, le dextrométhorphan, la dihydrocodéine, l'éthylmorphine ou codéthylène, le tramadol, les antalgiques contenant de l'opium et les benzodiazépines. Vous trouverez ci-jointe, une liste indicative des médicaments concernés.

Au terme de la période d'enquête, nous vous remercions de bien vouloir adresser les fiches de recueil, qu'il y ait eu ou non des demandes suspectes, au centre d'Addictovigilance (CEIP-A) de Caen qui nous les transmettra. Celui-ci sera ainsi informé des demandes suspectes réalisées dans sa région. Vous pouvez, à votre gré, les transmettre grâce à l'enveloppe T ci-jointe, par fax ou par mail.

Nous vous contacterons peu avant les prochaines périodes d'enquête qui se dérouleront du 10 au 22 septembre 2018 et du 21 janvier au 2 février 2019. Si vous préférez être contacté par mail, merci de nous le signaler sur la fiche de recueil.

Pour toute question, n'hésitez pas à prendre contact avec nous ou votre centre régional d'Addictovigilance.

Bien cordialement.

Centre des Hauts-de-France

Centre coordonnateur

Votre centre régional d'Addictovigilance-CEIP

Centre régional correspondant

Pièces jointes :
2 fiches de recueil
Liste indicative des médicaments concernés par l'enquête
1 enveloppe pré-timbrée à l'adresse de votre centre d'Addictovigilance régional.

Centre d'Addictovigilance des Hauts-de-France
Service de Pharmacologie - Faculté de Médecine Pôle Recherche
- 1, Place de Verdun – 59037 LILLE Cedex

Annexe 3 : Liste des médicaments psychotropes ciblés par l'étude

Médicaments psychotropes cibles de l'étude MESMAAJUV
PRINCEPS OU GENERIQUES
(liste indicative)

1) Médicaments opioïdes :

CODEINE, seule ou en association : ALGISEDAL°, ANTARENE CODEINE°, CLARADOL CODEINE°, CODOLIPRANE°, DAFALGAN CODEINE°, EUCALYPTINE LEBRUN°, EUPHON°, KLIPAL CODEINE°, LINDILANE°, NEO-CODION°, NOVACETOL°, PADERYL°, POLERY°, PRONTALGINE°, PULMOSERUM°, SEDASPIR°, TUSSIPAX°
CODETHYLIN : TUSSIPAX°, VEGETOSERUM ADULTE°
DEXTROMETHORPHANE : BIOCADEXTRO°, DEXTROCIDINE°, NODEX°, PULMODEXANE°, SURBRONC TOUX SECHE°, TUSSIDANE°
DIHYDROCODEINE : DICODIN°
OPIUM : IZALGI°, LAMALINE°
PHOLCODINE : BIOCALYPTOL°, DIMETANE°, HEXAPNEUMINE°, POLERY ENFANT°
TRAMADOL, seul ou en association : BIODALGIC°, CONTRAMAL°, IXPRIM°, MONOALGIC°, MONOCRIXO LP°, OROZAMUDOL°, SKUDEXUM°, TAKADOL°, TOPALGIC°, ZALDIAR°, ZAMUDOL°, ZUMALGIC°

2) Benzodiazépines et apparentés :

alprazolam (XANAX°),	loflazébate (VICTAN°),
bromazépam (LEXOMIL°),	loprazolam (HAVLANE°),
chlordiazépoxide (LIBRAX°),	lorazépam (TEMESTA°),
clobazam (URBANYL°),	lormétazépam (NOCTAMIDE°),
clonazépam (RIVOTRIL°),	nitrazépam (MOGADON°),
clorazépate dipotassique (TRANXENE°),	nordazépam (NORDAZ°),
clotiazépam (VERATRAN°),	oxazépam (SERESTA°),
diazépam (VALIUM°),	prazépam (LYSANXIA°)
estazolam (NUCTALON°),	

Apparentés aux benzodiazépines : **zolpidem** (STILNOX°), **zopiclone** (IMOIVANE°); Autres molécules : **buspirone** (BUSPAR®)

3) Dérivés antihistaminiques :

ALIMEMAZINE : THERALENE°
BILASTINE : BILASKA°, INORIAL°
BROMPHENIRAMINE : DIMEGAN°
CETIRIZINE, seule ou associée : ACTIFED ALLERGIE CETIRIZINE°, ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE°, ALAIRGIX°, DRILL ALLERGIE°, HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE°, VIRLIX°, ZYRTEC°
CHLORPHENAMINE : ACTIFED ETATS GRIPPAUX°, ACTIFED SIGN°, CLARIX ETAT GRIPPAL°, FLUSTIMEX°, HEXAPNEUMINE°, HUMEXLIB PARA/CHLO°, HUMEX RHUME°
CYPROHEPTADINE : PERIACITINE°
DESLORATADINE : AERIUS°, DASSELTA°
DEXCHLORPHENIRAMINE : CELESTAMINE°, POLARAMINE°
DIMENHYDRINATE : MERCALM°, NAUSICALM°
DIPHENHYDRAMINE : ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT°, NAUTAMINE°
DOXYLAMINE seule ou associée au paracétamol : DOLIRHUME PRO°, DONORMYL°, LIDENE°
EBASTINE : KESTIN°
FEXOFENADINE : TELFAST°
HYDROXYZINE : ATARAX°
KETOTIFENE : ZADITEN°
LEVOCETIRIZINE : XYZALL°
LORATADINE : CLARITYNE°, DOLI Allergie°, HUMEX ALLERGIE LORATADINE°
MECLOZINE : AGYRAX°
MEQUITAZINE : PRIMALAN°
MIZOLASTINE : MICLOZER°, MIZOLLEN°
OXOMEMAZINE : HUMEX TOUX SECHE OXOMEMAZINE°, TOPLEXIL°
PHENIRAMINE associée au paracétamol : DOLI ETAT GRIPPAL ADULTES°, FERVEV°, HUMEXLIB ETAT GRIPPAL°
PIMETHIXENE : CALMIXENE°
PROMÉTHAZINE : FLUISEDAL PROMÉTHAZINE°, PHENERGAN°, RHINATHIOL PROMÉTHAZINE°, TUSSISEDAL°
RUPATADINE : WYSTAMM°
TRIPROLIDINE : ACTIFED RHUME°

Annexe 4 : Communiqué de presse relatif à l'inscription de la codéine et dérivés de l'opium sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance



Paris, le 12/07/2017

Communiqué de presse

Agnès Buzyn décide d'inscrire la codéine et d'autres dérivés de l'opium à la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance

Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, a signé aujourd'hui 12 juillet 2017 un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance. Désormais, les patients ne pourront obtenir un médicament à base de codéine ou d'un de ces principes actifs qu'avec une prescription médicale. La vente de ces médicaments sur les sites Internet des pharmacies n'est plus possible. La ministre des Solidarités et de la Santé entend ainsi mettre un terme à des pratiques addictives dangereuses et potentiellement mortelles.

La décision de la ministre, prise en lien avec la Direction générale de la santé et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments, disponibles sans ordonnances.

La mode du « *Purple Drank* », cocktail à base de codéine, d'antihistaminique et de soda, est en constante augmentation chez les adolescents et les jeunes adultes depuis 2015. Celle-ci a provoqué deux décès tragiques chez des adolescents depuis le début de l'année. Chez les moins de 25 ans : 30 cas graves liés au « purple drank » et 23 cas graves liés au dextrométhorphan avaient, par ailleurs, été recensés par les autorités sanitaires ces deux dernières années.

La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM, composée de médecins généralistes, de médecins addictologues, de toxicologues et de pharmaciens spécialistes des addictions, avait rendu le 29 juin 2017 un avis favorable à la prescription médicale obligatoire (PMO) pour toutes ces spécialités pharmaceutiques.

Jusqu'à présent, ces médicaments pouvaient être délivrés sans ordonnance s'ils contenaient une quantité de principe actif inférieure à un certain seuil.

Annexe 5 : Exemple d'ordonnance falsifiée³⁴

DOCTEUR [REDACTED]
MÉDECINE GÉNÉRALE
DIPLOMÉ DE GÉRONTOLOGIE - GÉRIATRIE
[REDACTED]
33000 BORDEAUX
TÉL. [REDACTED]
N° RPPS [REDACTED]

CONSULTATIONS :
LUNDI, MARDI, MERCREDI, JEUDI, VENDREDI, SAMEDI
DE 13 H A 18 H
ET SUR RENDEZ-VOUS
Le 09/05/2018

[REDACTED]

MICHAEL

STRESSAM ———— 2M
1/30

Euphon 500 ———— 2M

La ligne Euphon® a été rajoutée à la main sur une ordonnance de Stresam®

74022505270300

On note plusieurs anomalies :

- Différence de calligraphie
- Différence de couleur
- Ligne ajoutée à côté de la signature

N° AM 331056036 [Signature]

Annexe 6 : Alerte sanitaire relative au changement de réglementation des spécialités contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine



URGENCE

Alerte sanitaire

Date : 12/07/2017 19:48

ALERTE n° : INFO-MIN-20170712-01

INFORMATION URGENTE

A PRENDRE EN COMPTE

Info-Ministère : Médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine

Objet : **disponibles uniquement sur ordonnance**
Emetteur : **Ministère**

Ces médicaments seront inscrits sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance, quelle que soit la quantité de principe actif.

En conséquence, ils ne pourront plus être délivrés sans ordonnance à partir du jour suivant la publication de l'arrêté attendu le jeudi 13 juillet.

De même, la vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies ne sera plus possible.

Toute la réglementation liée à la dispensation de médicaments de prescription médicale obligatoire (PMO) s'appliquera à ces médicaments.

Il ne sera pas effectué de rappel de lot des stocks actuellement disponibles.

Cette décision fait suite aux signalements de nombreux cas d'abus et d'usages détournés de ces médicaments, en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes.

- Communiqué de presse du ministère des Solidarités et de la Santé : <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/agnes-buzyn-decide-d-inscrire-la-codeine-et-d-autres-derivees-de-l-opium-a-la>

- Liste des médicaments concernés : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/351082/1708332/version/1/file/liste%2Bcod%25C3%25A9ine.pdf>

L'émetteur, seul responsable des informations portées sur ce bordereau, a mandaté le CNOP pour les router aux Pharmaciens. La responsabilité du CNOP n'est pas engagée au-delà de ce mandat.

Annexe 7 : Autorisation de soutenance



Faculté de Pharmacie - BP 63 - 59006 LILLE - FRANCE
03 20 39 49 47
03 20 39 49 49



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : MAUTIER NICOLAS I.N.E. : 0905010672V.....

Date, heure et lieu de soutenance

Le 25/06/2019 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : DEHEUL Prénom : SYLVIE

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 29/4/19
Signature :

Avis du président du jury

Nom : ALLORGE Prénom : DELPHINE

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 06/05/19
Signature :

Décision du Doyen

- Favorable
- Défavorable



NR : La faculté n'a ni donné, ni autorisé aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : WAUTIER
Prénom : Nicolas

Titre de la thèse : Le phénomène « Purple Drank » chez l'Adolescent et l'adulte juvénile : détection, impact sanitaire et réglementaire, évolution

Mots-clés : Pharmacovigilance, addictovigilance, mésusage, détournement médicamenteux, adolescents, jeunes adultes, intoxications, décès, psychotropes, codéine, prométhazine, opioïdes, phénothiazines, purple drank, benzodiazépines, drogues, usage récréatif, arrêté, réglementation, MESMAAJUV

Résumé :

Introduction : Le Purple Drank est une boisson consommée à des fins récréatives initialement composée d'un mélange de sirop codéiné, de prométhazine et de soda. Ce produit a été à l'origine de nombreux détournements en officines, la codéine étant alors de prescription médicale facultative et facile d'accès. Ce détournement a été à l'origine de nombreuses complications sanitaires, ayant abouti à une modification réglementaire concernant notamment la codéine, désormais disponible uniquement sur ordonnance. Au vu de la prévalence et la gravité du phénomène, le centre d'addictovigilance des Hauts-de-France a réalisé une enquête en officines afin d'évaluer la persistance de ce phénomène après l'arrêté ministériel en juillet 2017.

Méthode : Après l'étude du phénomène du purple drank, notamment au travers des enquêtes d'addictovigilance, nous présenterons l'enquête MESMAAJUV (MESusage Médicamenteux des Adolescents et Adultes JUVéniles), conduite en 2018-2019 en France auprès des pharmacies d'officine. Les pharmacies recrutées ont renseigné, au cours de trois périodes, les demandes suspectes auxquelles elles ont été confrontées concernant des médicaments pouvant intervenir dans la composition du Purple Drank. Pour chaque demande sont renseignées les caractéristiques du demandeur, du produit demandé et du contexte de la requête.

Résultats : Sur l'ensemble des trois périodes d'enquête, 1073 pharmacies ont participé et ont recensé 197 demandes suspectes. Les demandeurs sont essentiellement des hommes (75 %). L'âge moyen est de 20,08 ans et la médiane est de 20 ans. Une majorité des requêtes sont effectuées par des individus non connus de la pharmacie (68 %) et 62 % d'entre eux n'avaient pas de prescription médicale. Les opioïdes sont les plus représentés parmi les spécialités demandées, devant les antihistaminiques et les benzodiazépines. Sur l'ensemble des demandes, le sirop EUPHON® (15,7 %) et le PHENERGAN® (15,7 %) sont les plus concernés. Les requêtes de spécialités associant codéine et paracétamol représentent également une importante proportion (16,8 %). Les demandes de spécialités inhabituellement utilisées pour le Purple Drank sont plus nombreuses qu'avant l'arrêté du 12 juillet 2017, on dénombre en particulier parmi ces dernières l'oxomémazine et la doxylamine.

Conclusion : La récente modification de la réglementation, restreignant l'accès à la codéine devenu médicament de PMO, semble avoir conduit à une diminution des usages de Purple Drank bien que ces derniers n'aient pas complètement disparus. Parallèlement, on observe une augmentation des moyens détournés pour obtenir les principes actifs nécessaires à l'élaboration du Purple Drank et un possible report vers d'autres substances jusqu'alors rarement utilisées dans ce cadre de mésusage.

Membres du jury :

Président : Professeur ALLORGE Delphine, Praticien Hospitalier, CHRU de Lille, Centre de Biologie-Pathologie

Assesseur(s) : Docteur GARAT Anne, Praticien Hospitalier, CHRU de Lille, Centre de Biologie- Pathologie

Docteur STANDAERT Annie, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Docteur DEHEUL Sylvie, Praticien Hospitalier, CHRU de Lille, Centre d'addictovigilance des Hauts-de-France