



HAL
open science

L'abus et le détournement à but récréatif des médicaments : comment fait face le pharmacien d'officine ?

Myriam Vandermoere

► To cite this version:

Myriam Vandermoere. L'abus et le détournement à but récréatif des médicaments : comment fait face le pharmacien d'officine ?. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01575700

HAL Id: dumas-01575700

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01575700>

Submitted on 21 Aug 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

Année : 2017

**L'abus et le détournement à but récréatif des médicaments : comment fait
face le pharmacien d'officine ?**

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT**

Myriam VANDERMOERE

Né(e) le : *[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 04/07/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Pr. Diane GODIN-RIBUOT, Professeur d'Université – Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse :

Dr. Catherine GILLY, Maître de Conférences en Chimie Thérapeutique – Université Grenoble Alpes

Membres :

Dr. Michel MALLARET, médecin responsable du CRPV/CEIP – CHU Grenoble-Alpes

Dr. Nathalie FOUILHE SAM-LAÏ, pharmacien au CRPV/CEIP – CHU Grenoble-Alpes

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement **DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A Madame le Professeur Diane GODIN-RIBUOT,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de tout ce que vous m'avez transmis au cours de ces années, de la première à toutes les suivantes. Merci de m'avoir accordé ce temps. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Catherine GILLY,

Merci pour tout. C'est grâce à vous que ce travail est né et a pu prendre forme. Pour votre soutien, vos encouragements, votre gentillesse, votre sourire, encore un grand merci.

A Monsieur le Docteur Michel MALLARET,

C'est un grand honneur de vous avoir dans ce jury : merci d'avoir accepté de donner de votre temps et d'apporter votre expertise.

A Madame le Docteur Nathalie FOUILHE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'y apporter vos compétences. Veuillez recevoir le témoignage de ma gratitude.

A toutes les personnes qui ont répondu à mon questionnaire et qui ont manifesté leur intérêt, merci.

A vous, papa et maman : à votre soutien inébranlable, dès le début. A votre présence, dans les moments de joie mais aussi de doutes. Ce que je suis, je vous le dois. Merci pour tout ce que vous êtes. Je vous aime.

A vous tous, mes sœurs, Carole et Gaëlle, mon frère, Thierry, et vos moitiés : pour m'avoir toujours entouré de votre amour, de vos encouragements, parfois de vos inquiétudes. A toi, Blandine, qui est devenue ma sœur et qui m'a soufflé de précieux conseils.

A mes neveux et nièces : Thibault, Marie, Fanny et Mickaël. Vous êtes nés au fil de mes années des études et vous les avez animées de vos rires et de vos sourires. Je vous aime de tout mon cœur.

A ma famille, pour votre présence et votre amour. A mes oncles et tantes, mes cousins et cousines. A toi, Tante Jeannine pour m'ouvrir toujours la porte de chez toi et m'avoir fait découvrir l'endroit où je me sens le plus en paix.

A vous, la pharmacie Barge. Merci à Agnès, Christian et Nathalie, pour m'avoir transmis l'amour de votre métier, de votre vocation. Si je suis ici aujourd'hui et que je vais être pharmacien d'officine, c'est grâce à vous. Continuez à être tels que vous êtes. Encore merci.

A Dominique, Laeticia, Anne-Marie, Delphine : merci pour ce que vous m'avez appris, pour votre gentillesse.

A mes amies d'enfance : Guénaëlle et Eva. A toutes ces soirées, ces après-midis passés ensemble. Même si on a chacune pris des chemins différents, j'espère qu'on en vivra encore des centaines !

A mes amies de fac : Aurélie, Célia, Justine. A ces heures passées sur les (vieux) bancs de la fac, à ces soirées ciné, bowling, hockey, crêpes et chantilly (mes rideaux s'en souviennent toujours), à ces heures passées à discuter devant JR, ou le parking, ou l'admin, ou le RU, ou dans la voiture, ou n'importe où... Merci d'avoir été là (et de m'avoir supporté dans mes pires moments !) Sans vous, rien n'aurait été pareil.

A Orianna, pour ces heures passées à la BU, pour ces soirées passées ensemble à discuter des heures et des heures, j'espère qu'on pourra un jour faire ensemble ce voyage sur les bords de Loire et ses châteaux.

A Adrien, Sixtine, Amandine, Claire, Sonia, Antonin, pour ces années d'amitié. J'espère qu'elles seront encore nombreuses.

A mes grands-parents, de là-haut, j'espère que vous êtes fiers de moi. Je pense à vous.

A ceux qui m'ont sauvé et qui ont tout fait pour que je sois là. A Toi, qui veille sur moi et qui m'a permis d'être ici.

Table des matières

Liste des enseignants.....	3
Remerciements	6
Table des matières	7
Table des illustrations.....	10
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations	12
Introduction	14
Partie 1. La pharmacodépendance	16
1. De l'usage à la pharmacodépendance (1–3).....	16
2. Critères de diagnostic de la dépendance (5,6,9,10)	18
3. Physiopathologie de la dépendance	20
3.1. Circuit de la récompense (1,11–19).....	20
3.2. Médiation de l'hyperdopaminergie par de nombreux neurotransmetteurs	22
3.3. Les modifications neurobiologiques et neuro-moléculaires induites par l'addiction.....	25
4. Facteurs de risque et facteurs protecteurs (16,18,22,23)	28
4.1. Facteurs individuels de vulnérabilité	28
4.2. Facteurs de risques environnementaux	28
4.3. Facteurs de risque liés au produit	28
4.4. Facteurs protecteurs.....	29
5. Les effets recherchés : <i>the Drugs Wheel</i>	31
5.1. Les stimulants	32
5.2. Les dépresseurs	33
5.3. Les hallucinogènes (16,24,27,31)	34
5.4. Les entactogènes (28,31)	34
5.5. Les dissociatifs (28,32)	35
5.6. Les cannabinoïdes (16–18,31,33)	35
5.7. Les opioïdes (18,27,29,34)	35
6. Traitements (1,11,13,31,35,36)	36
6.1. Traitements non médicamenteux	36
6.2. Traitements médicamenteux	38
7. L'offre de soins en France (39–43)	40
7.1. Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie.....	40
7.2. Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues....	41
7.3. Les services hospitaliers de proximité : niveau 1	41

7.4.	Les services hospitaliers de recours : niveau 2	41
7.5.	Les centres d'addictologie universitaire régionaux : niveau 3	42
Partie 2 : Surveillance et évaluation de la pharmacodépendance		43
1.	Les organes institutionnels en France et dans le Monde	43
1.1.	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives	43
1.2.	Observatoire français des drogues et des toxicomanies (44)	44
1.3.	<i>European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>	44
1.4.	Organisation des Nations Unies et Organisation Mondiale de la Santé	45
2.	L'addictovigilance en France	46
2.1.	Définition de l'addictovigilance	46
2.2.	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé	46
2.3.	La commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP)	47
2.4.	Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) (51)	47
2.5.	Outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance (53)	48
Partie 3 : Le mésusage à but récréatif des médicaments		51
1.	Définitions	51
1.1.	Médicaments	51
1.2.	Drogue, stupéfiant et psychotrope	51
2.	Les règles de prescription	52
2.1.	Prescriptions médicales obligatoires et facultatives (57)	52
2.2.	Rédaction et délivrance d'une ordonnance	52
3.	Risque d'usage détourné ou de dépendance	59
4.	Les médicaments soumis à prescription à risque de détournement de leur usage	60
4.1.	Les antalgiques de palier II	60
4.2.	Les antalgiques de palier III	63
4.3.	Les traitements substitutifs aux opiacés	66
4.4.	Les psycholeptiques	68
4.5.	Les psychoanaleptiques	71
4.6.	Les antiépileptiques	73
4.7.	Autres médicaments	75
5.	Les médicaments non soumis à prescription à risque de détournement de leur usage	77
5.1.	Le <i>purple drank</i> (108,109)	77
5.2.	Antitussifs opiacés et antihistaminiques (29,56,69,70,108,109,111,112)	78
5.3.	Antinaupathiques à base d'antihistaminiques (29,113,114)	79

Partie 4 : Comment le pharmacien d'officine fait-il face au risque d'usage détourné ?	80
1. Introduction : étude observationnelle sur les expériences et connaissances de l'équipe officinale des détournements et abus à but récréatif de médicaments	80
1.1. Détournements et mésusages en plein essor	80
2. Matériel et méthodes	82
3. Résultats	83
4. Discussion : comment le pharmacien et l'équipe officinale luttent-ils contre le détournement et l'abus de médicament ?	88
4.1. L'équipe officinale connaît-elle le potentiel d'abus et de détournements ?	88
4.2. À quelle fréquence les professionnels y sont-ils confrontés ?	88
4.3. Les obligations du pharmacien : le code de déontologie (117)	89
4.4. Les obligations du pharmacien : contribution aux vigilances	94
4.5. Ce qui doit alerter	95
4.6. La formation et l'information	97
4.7. Collaboration du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes présentant une conduite addictive	98
Conclusion	101
Bibliographie	103
Annexes	112
Serment de Galien	116
Résumé	Erreur ! Signet non défini.

Table des illustrations

Figure 1 : Circuits cérébraux de l'addiction (20)	20
Figure 2 : Mécanismes d'action des psychostimulants sur les synapses dopaminergiques (21)	22
Figure 3 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique (21)	23
Figure 4 : Schéma simplifié des connexions entre les principales structures cérébrales du circuit mésocorticolimbique (21).....	24
Figure 5 : Voie dopaminergique et influence des substances psychoactives sur leurs récepteurs (15)	25
Figure 6 : Conséquences neurobiologiques de la consommation chronique de substances psychoactives (15).....	27
Figure 7 : Part des usagers développant une dépendance à la substance qu'ils consomment (23).....	29
Figure 8 : Relations entre l'usage de substances psychoactives et conséquences sanitaires et sociales (18)	29
Figure 9 : Risque d'usage nocif : résultats des interactions entre Produit (P) x Individu (I) x Environnement (E) (22).....	30
Figure 10 : <i>The Drugs Wheel</i> , adaptation du CEIP d'Ile de France (26).....	32
Figure 11 : Fac-similé d'une ordonnance sécurisée disponible sur ameli.fr (61)	54
Figure 12 : Evolution des signalements OSIAP entre 2009 et 2015.....	81
Figure 13 : Répartition des participants selon la typologie du lieu de travail	82
Figure 14 : Taux de citations par les professionnels des médicaments sujets à détournement (en %)	83
Figure 15 : Taux de professionnels ayant été confrontés ou non à un cas potentiel de détournement ou de dépendance d'un médicament	83
Figure 16 : Répartition des cas potentiels d'abus/dépendance selon les typologies d'officine	84
Figure 17 : Taux de citation des médicaments dans les cas potentiels de mésusage vécus par les participants (en %) ..	84
Figure 18 : Taux de citation des facteurs de suspicion (en %).....	85
Figure 19 : Taux de citation des médicaments dont la délivrance a été refusée (en %)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 20 : Taux de citation des médicaments dont la délivrance a été acceptée (en %)	86
Figure 21 : Taux de citation des actions entreprises par les professionnels.....	87
Figure 22 : Répartition des confrontations aux cas potentiels d'abus/dépendance selon les professions.....	88

Liste des tableaux

Tableau I : Ligands endogènes et activités des récepteurs opioïdes, d'après <i>La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique</i> (30).....	34
Tableau II : Récapitulatif des conditions de prescription du méthylphénidate, de la méthadone gélule et sirop	56
Tableau III : Récapitulatif des conditions de prescription de l'oxycodone, de la morphine voie orale et injectable.....	56
Tableau IV : Récapitulatif des conditions de prescription de l'hydromorphone, du fentanyl transdermique et voie orale	57
Tableau V : Récapitulatif des conditions de prescription de la buprénorphine bas dosage, du midazolam et du clonazépam	57
Tableau VI : Récapitulatifs des conditions de prescription du clorazépate, du zolpidem, de la tianeptine, de la buprénorphine haut dosage	58
Tableau VII : Récapitulatif des médicaments anxiolytiques et hypnotiques commercialisés en France	58
Tableau VIII : Répartition selon la typologie des officines	84

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate
AMPc	Adénosine MonoPhosphate Cyclique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ASOS	Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)
BHD	Buprénorphine haut dosage
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues
CB1	Récepteur Cannabinoïdes de type 1
CCAA	Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CJC	Consultations pour Jeunes Consommateurs
CNSP	Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
CREB	C-AMP Response Element-Binding protein
CRF	Cortico Releasing Factor (Facteur de libération de la corticolibérine)
CSAPA	Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Code de la Santé Publique
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CSST	Centres spécialisés de soins aux toxicomanes
DPC	Développement Professionnel Continu
DRAMES	Décès en relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques
ELSA	Equipes de Liaisons et de Soins en Addictologie
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GBL	Gamma-Butyrolactone
GDNF	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales)
GHB	Gamma-hydrobutyrate
HAS	Haute Autorité de Santé

HDJ	Hospitalisations De Jour
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LSD	Acide lysergique
MDMA	MéthylèneDioxyMétamphétAmine
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
NA	Noyau Accumbens
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartique
NOTS	Notification spontanée
NPS	Nouveaux Produits de Synthèse
OFDT	Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
ONUDC	Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime
OPEMA	Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
PESP	Programmes d'Echange de Seringues en Pharmacie
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REITOX	Réseau Européen d'Information sur les drogues et les TOXicomanies
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques Et Substances
SNC	Système Nerveux Central
TCC	Thérapies Cognitivo-Comportementales
TDA	Transporteur de la DopAmine
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
THC	TétraHydroCannabinol
TMAV	Transporteurs des MonoAmines Vésiculaires
TREND	Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
TSO	Traitements Substitutifs aux Opiacés
UE	Union Européenne

L'abus et le détournement à but récréatif des médicaments : comment fait face le pharmacien d'officine ?

Introduction

« Parce que le médicament n'est pas un produit comme les autres, la pharmacie n'est pas un commerce comme les autres. » Idée de l'Ordre National des pharmaciens, ce slogan est destiné à rappeler le rôle essentiel des pharmacies et des pharmaciens. À l'heure où le monopole pharmaceutique en France est parfois rediscuté, il est important de rappeler le rôle primordial du pharmacien et de l'équipe officinale pour le bon usage du médicament.

Dernier rempart, et souvent premier pour les médicaments en vente libre, le pharmacien est un acteur primordial de la lutte contre le mésusage du médicament.

Le mésusage est une utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Celui-ci peut aller de l'utilisation inappropriée au détournement, qui est une utilisation dans une finalité autre que celle prévue. L'usage détourné volontaire peut être fait dans un objectif de dopage ou récréatif. C'est ce dernier mésusage qui sera traité ici, pouvant aller de l'usage à l'abus voire à l'addiction.

En effet, le médicament n'est pas seulement utilisé pour son usage curatif, mais fait aussi l'objet d'abus et de détournements, qui deviennent de plus en plus problématiques. Particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes, de nouvelles « tendances » de consommation abusive apparaissent : 7% des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et l'alcool « pour planer ou se défoncer ». Dans son rapport annuel, l'Organe international de contrôle des stupéfiants indiquait en 2007 que l'abus de médicaments délivrés sur ordonnance dépasserait d'ici peu la consommation de drogues illicites plus traditionnelles (telles que l'héroïne ou la cocaïne), au sein des usagers de drogue.

La plupart des médicaments impliqués sont des psychotropes. Une substance psychotrope ou psychoactive agit sur les fonctions psychiques, sans forcément induire une dépendance. La France en est l'un des plus gros consommateurs en Europe : en 2010, 18% de la population française déclare avoir consommé au moins un

médicament psychotrope. En 2011, cela concerne 41% des jeunes de 17 ans, d'après l'étude Escapad. La France est aussi le seul pays européen à être doté d'un système d'évaluation exclusif de la pharmacodépendance, depuis 1990.

Face à ces constats, le pharmacien est particulièrement concerné : professionnel de santé de proximité, disponible à chaque instant et sans rendez-vous, il est chargé de l'analyse pharmaceutique, de la dispensation des médicaments, du conseil, de l'éducation thérapeutique et de la prévention. Ces problématiques de détournement et d'abus nécessitent une vigilance de tous les instants, comment peut-il lutter ?

Ce travail est organisé en quatre parties. Tout d'abord, nous définirons ce qu'est la pharmacodépendance, sa physiopathologie, les effets recherchés et ses traitements. Dans un second temps, nous verrons les organes et les méthodes de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance en France. Ensuite, nous dresserons un état des lieux sur les molécules et spécialités susceptibles de faire l'objet d'un détournement à but récréatif, après avoir vu les conditions de prescription et de délivrance des médicaments en France. Enfin, nous aborderons la méthodologie de l'étude observationnelle réalisée dans le cadre de ce travail, et les résultats obtenus. Cela nous amènera à nous questionner sur les obligations du pharmacien en matière de dispensation et de lutte contre le détournement, sur ses compétences et les possibilités pour lui de s'investir dans la réduction des risques et la prise en charge contre l'addiction.

Partie 1. La pharmacodépendance

1. De l'usage à la pharmacodépendance (1-3)

Trois grands types de comportements sont communément admis dans le monde scientifique autour de la consommation de substances psychoactives : l'usage, l'abus (ou l'usage nocif) et la dépendance (ou pharmacodépendance).

L'usage n'entraîne pas de dommages : il n'est pas considéré comme pathologique. Mais il n'est pas dénué de risques, qui sont d'ordre situationnel (conduite automobile, grossesse) ou d'ordre quantitatif (par exemple, la consommation exceptionnelle et excessive de substances psychoactives pouvant conduire à une intoxication).

L'abus est défini dans le Code de la Santé Publique (CSP) comme « l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou de plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique » (4). Il est à rapprocher de la notion d'usage nocif, défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un « mode de consommation d'une substance psychoactive préjudiciable à la santé » et qui met davantage l'accent sur les conséquences physiques ou psychiques par rapport aux conséquences sociales (5,6).

La pharmacodépendance a été définie en 1969 par le Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS. Il s'agit d'un « état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs médicaments » (7).

Cette définition permet d'établir deux champs de la pharmacodépendance : la dépendance physique (ou physiologique) et la dépendance psychique (ou psychologique).

Bien que le Comité d'experts de la Pharmacodépendance de l'OMS recommande de ne pas utiliser le terme de **dépendance physique**, à cause de la difficulté à distinguer dépendance physique/dépendance psychique, le terme est toujours utilisé (8). Il permet d'indiquer « un état d'adaptation mis en évidence par la manifestation d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement ou par l'apparition d'un phénomène de tolérance, ou par les deux à la fois. ». Cette définition soulève deux aspects de la dépendance physique : le syndrome de sevrage et la tolérance.

Le syndrome de sevrage est défini comme l'apparition d'un ensemble de symptômes de gravité variable, suite à un arrêt partiel ou total d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. La survenue ou non d'un syndrome de sevrage dépend de la substance consommée et de sa dose.

La tolérance correspond à la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir l'effet désiré, ou la présence d'un effet nettement diminué à usage constant de la même dose.

La dépendance physique n'est pas systématique : la présence d'un syndrome de sevrage ou d'une tolérance n'étant pas obligatoire pour diagnostiquer une dépendance.

Si la dépendance physique traduit une part physiologique réactionnelle à la substance psychoactive ou à son absence, **la dépendance psychique** quant à elle se définit comme le besoin de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être apporté par la substance (renforcement positif) et/ou d'éviter l'apparition d'une sensation de malaise survenant à l'arrêt de la prise (renforcement négatif). Elle se traduit principalement par **le craving**, c'est-à-dire la recherche compulsive de la substance, à l'encontre de tous les autres désirs et contre toute logique, même en connaissant les conséquences négatives pouvant en résulter.

La pharmacodépendance est considérée comme l'impossibilité de s'abstenir de consommer, quelqu'en soient les conséquences physiques, psychiques ou sociales, et se différencie ainsi de l'abus par cette nécessité absolue de consommer.

Bien évidemment, tous les usagers n'évolueront pas vers la dépendance : des facteurs personnels et environnementaux, que nous évoquerons par la suite, entrent en jeu et témoignent de la relation intrinsèque entre le sujet, le produit et son environnement, pour l'installation d'une dépendance.

2. Critères de diagnostic de la dépendance (5,6,9,10)

Pour distinguer ces différents types de comportements et permettre le diagnostic de la dépendance, l'American Psychiatric Association a publié depuis les années 50 plusieurs manuels diagnostiques et statistiques des troubles mentaux (traduction de l'anglais *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* ou DSM en abrégé). La cinquième édition (datant de 2013) apporte plusieurs modifications à la précédente édition de 1996 sur les critères diagnostiques pour la dépendance à une substance. La notion d'abus de substance disparaît au profit d'un élargissement des critères de la dépendance, incluant désormais ceux de l'abus (à l'exception du critère sur l'existence de problèmes judiciaires relatif à l'usage de la substance).

Ainsi, d'après le DSM V, la dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadapté conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par deux critères au moins cités ci-dessous :

1. Prise de substance en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
2. Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance ;
3. Temps considérable passé à obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets ;
4. Présence d'un *craving* (compulsion à consommer la substance) constant ou favorisé par un contexte ayant précédemment conduit à l'obtention ou à l'usage de la substance ;
5. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Poursuite de l'usage malgré l'existence de problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance ;
7. Abandon ou réduction des activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'utilisation de la substance ;
8. Utilisation répétée d'une substance dans des situations physiquement dangereuses (ex : conduite automobile ou de machine) ;
9. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou aggravés par la substance ;
10. Présence d'une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;

11. Présence d'un syndrome de sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
- b. La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

La dépendance est légère s'il existe entre deux et trois critères, modérée entre quatre et cinq critères, et sévère si six critères ou plus sont présents.

Contrairement à ce que peut laisser supposer ces critères diagnostiques, il est important de noter que la dépendance n'est pas une simple question d'altération comportementale ou de troubles psychiques qui peuvent être résolus par la volonté seule : des mécanismes neurobiologiques subissent une réorganisation pathologique et une altération. Ces mécanismes affectés concernent ceux de la gestion du plaisir et des émotions, que nous allons maintenant détailler.

3. Physiopathologie de la dépendance

3.1. Circuit de la récompense (1,11–19)

3.1.1. Neuro-anatomie du circuit de la récompense : le système mésocorticolimbique

L'addiction est une pathologie neurologique chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences négatives.

Elle consiste en une altération des mécanismes cérébraux suite à une prise chronique de substance psychoactive, qui entraîne une activation anormale et répétée du circuit de la récompense, ou système mésocorticolimbique. Il est constitué de deux circuits, qui fonctionnent en parallèle : le circuit mésolimbique et le circuit mésocortical.

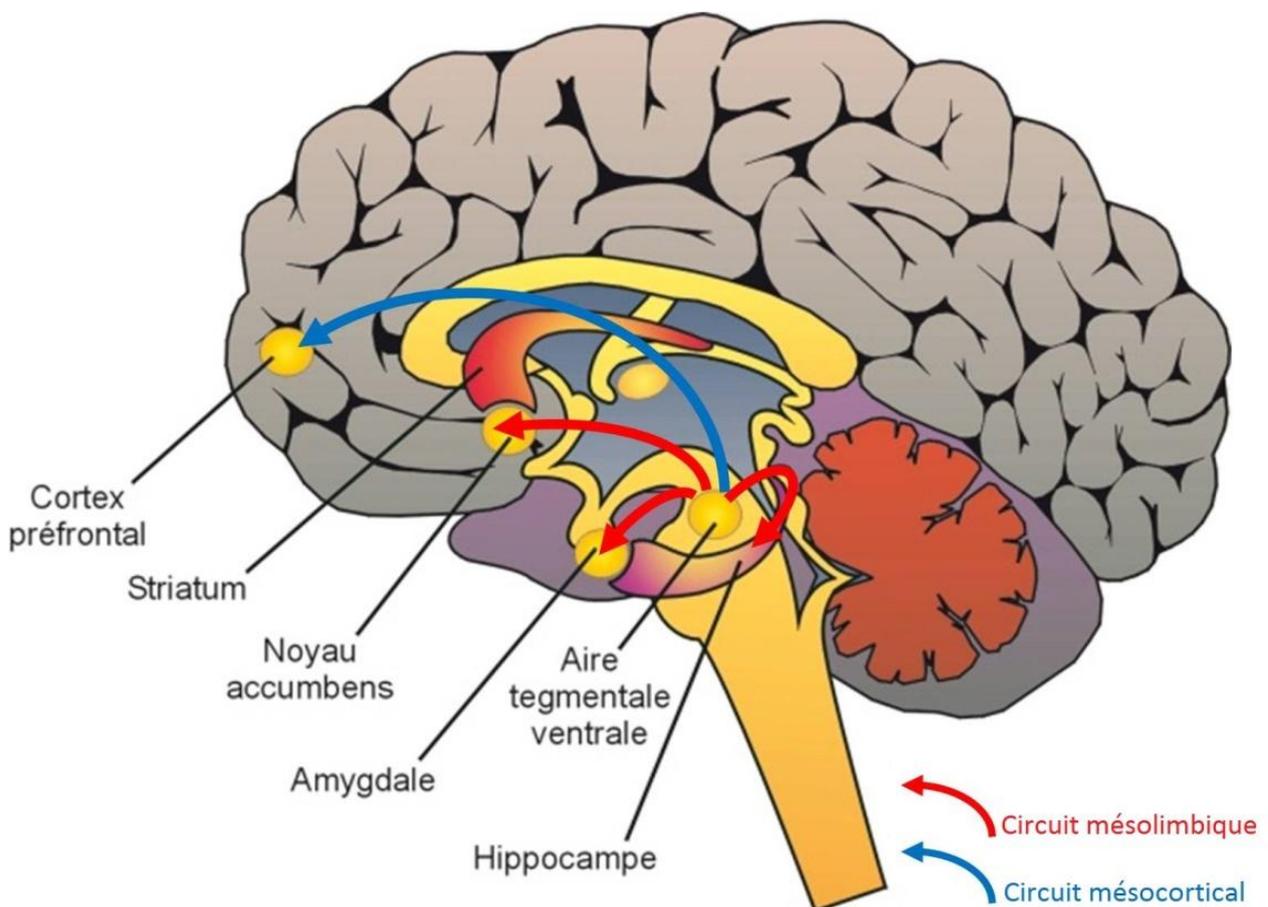


Figure 1 : Circuits cérébraux de l'addiction (20)

Au cœur du système mésocorticolimbique se trouve l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui est située entre les deux substances noires, au niveau du mésencéphale. Elle est constituée de neurones dopaminergiques qui ont des projections vers des structures du système limbique (noyau accumbens, amygdale et hippocampe) formant le circuit mésolimbique, impliqué dans la détermination de la motivation, la gestion et l'analyse des émotions et la mémorisation.

L'aire tegmentale ventrale possède aussi des projections neuronales vers le cortex préfrontal, formant le circuit mésocortical, impliqué dans la planification et la réalisation des comportements.

Le rôle du système mésocorticolimbique est de gérer la réponse face à des stimuli (visuels, olfactifs, etc.) et d'organiser son comportement pour obtenir des récompenses naturelles, essentielles à la survie (manger, boire, se reproduire). Par exemple, le circuit de la récompense est activé par la vue et l'odeur d'un aliment, lorsqu'on a faim. Ces stimuli vont permettre à l'individu de leur accorder une plus grande importance : grâce à la motivation et à la prévision des conséquences prévues par le processus de conditionnement, il va réaliser son objectif et assouvir sa faim.

Dans l'addiction, la substance remplace la récompense naturelle : le sujet sera prêt à toutes les extrémités pour réaliser son objectif qu'il perçoit comme essentiel à sa survie.

3.1.2. Mécanisme neurobiologique de l'addiction : la sur-activation du circuit mésocorticolimbique

Sur le plan neurobiologique, il y a une libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale dans le noyau accumbens : c'est l'activation phasique de la dopamine qui a lieu avant les comportements liés à une récompense et qui va permettre la modulation des comportements par l'intermédiaire du circuit mésolimbique et du circuit mésocortical.

Un stimulus provoque l'activation neuronale et la libération de neuromédiateurs endogènes, qui vont activer (ou inhiber selon les médiateurs impliqués) les neurones de l'ATV, pour aboutir à la libération de dopamine par les neurones de l'ATV vers le noyau accumbens.

La sécrétion dopaminergique est soumise au seuil dopaminergique : il augmente lors de l'attente de la récompense, augmente encore lors de l'obtention, pour redescendre après l'obtention. Si la récompense n'est pas obtenue malgré le premier signal, l'activité dopaminergique est inférieure à ce seuil : cela entraînera une sensation de mal-être, d'anxiété et d'irritabilité. En revanche, si la récompense est obtenue, on ressentira la sensation de plaisir.

Pour les récompenses naturelles, la durée d'action de l'activité dopaminergique est courte (quelques secondes). Dans le cas d'une substance psychoactive, qui mime l'action des neuromédiateurs endogènes en se fixant à leur place sur leurs récepteurs spécifiques, la libération de dopamine ainsi induite dure de 40 à 60 minutes (11). On note également un phénomène d'habituation pour les récompenses naturelles : tout stimulus du même ordre ne provoque pas une libération de dopamine. Au contraire, les substances psychoactives provoquent à chaque nouvelle consommation une nouvelle libération massive, brutale et prolongée de dopamine.

Ainsi, face à des substances psychoactives, le système mésocorticolimbique est activé de façon anormale et répétée, avec une hyperdopaminergie.

3.2. Médiation de l'hyperdopaminergie par de nombreux neurotransmetteurs

L'augmentation de sécrétion de dopamine dans les synapses des neurones dopaminergiques du noyau accumbens est médiée de plusieurs façons : de façon directe et de façon indirecte par des neurotransmetteurs variés, via leurs récepteurs.

Il y a d'abord **une activation directe du système dopaminergique** via deux mécanismes distincts, variant en fonction de la substance psychoactive :

- L'un de ces mécanismes (utilisé par la cocaïne) est la **diminution de la recapture de la dopamine** par inhibition de son transporteur transmembranaire : le TDA. En temps normal, le TDA capte la dopamine de l'espace synaptique pour la transporter vers le neurone pré-synaptique, diminuant ainsi sa concentration extracellulaire.
- Le deuxième mécanisme, utilisé par les dérivés amphétaminiques, **augmente la sécrétion de dopamine** en entrant en compétition au niveau du récepteur TDA. Une fois que la substance psychoactive a pénétré le neurone pré-synaptique, elle va interférer avec la dopamine sur les transporteurs des monoamines vésiculaires (TMAV) et empêcher la formation de vésicules de dopamine : d'où une augmentation de la concentration intracellulaire en dopamine. Le TDA va relarguer la dopamine dans l'espace pré-synaptique au lieu de la recapter du fait de la différence de concentration.

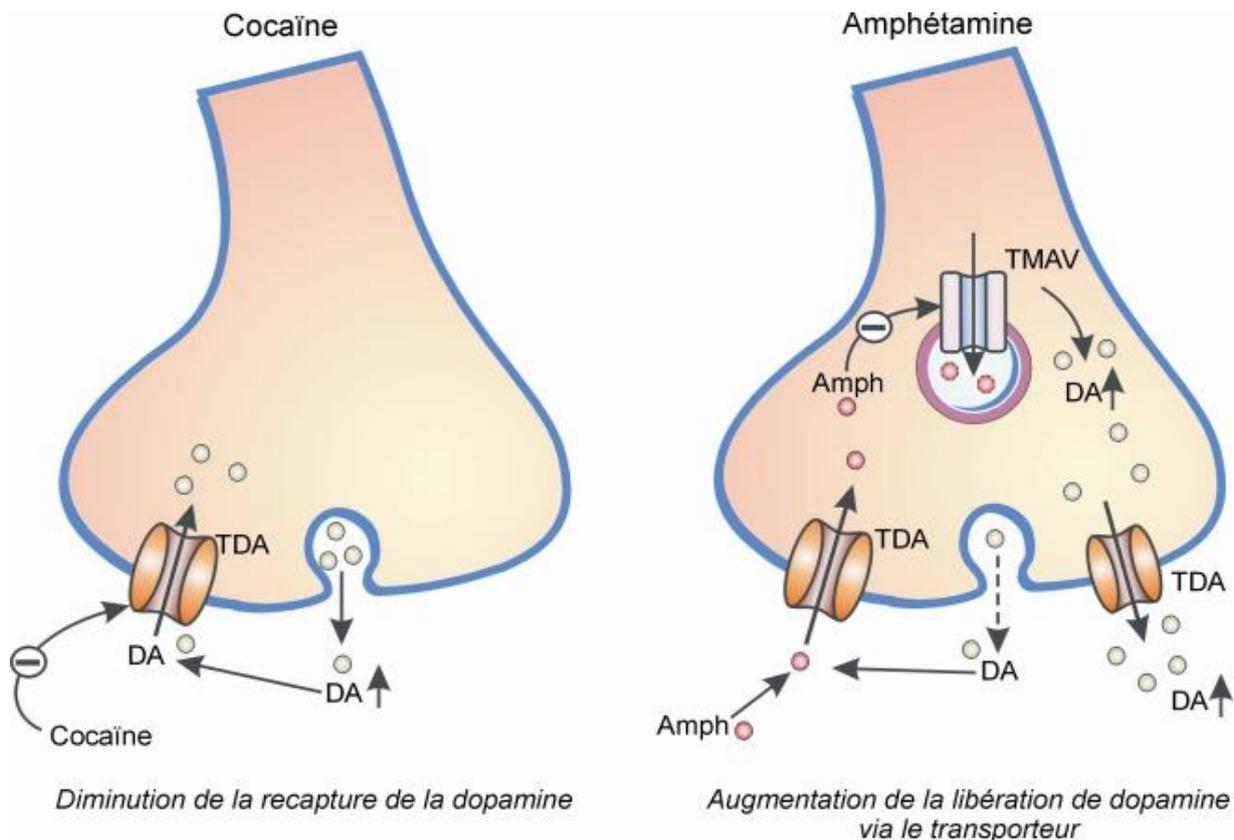


Figure 2 : Mécanismes d'action des psychostimulants sur les synapses dopaminergiques (21)

En ce qui concerne l'activation indirecte du système dopaminergique, elle se fait via la levée d'inhibition assurée par les interneurons GABAergiques sur les neurones dopaminergiques de l'ATV. Habituellement, les interneurons GABAergiques secrètent le neurotransmetteur GABA (acide γ -aminobutyrique) qui a un rôle inhibiteur et permet de diminuer la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens. L'activation des récepteurs aux opioïdes ou endocannabinoïdes, présents sur les interneurons GABA, diminue la libération de GABA et lève l'inhibition dont il est responsable. On assiste donc à une diminution de l'inhibition de sécrétion de dopamine d'où une augmentation de dopamine dans le noyau accumbens. De la même façon, certaines substances se fixent directement sur les récepteurs GABAergiques, bloquant ainsi leur fonction inhibitrice.

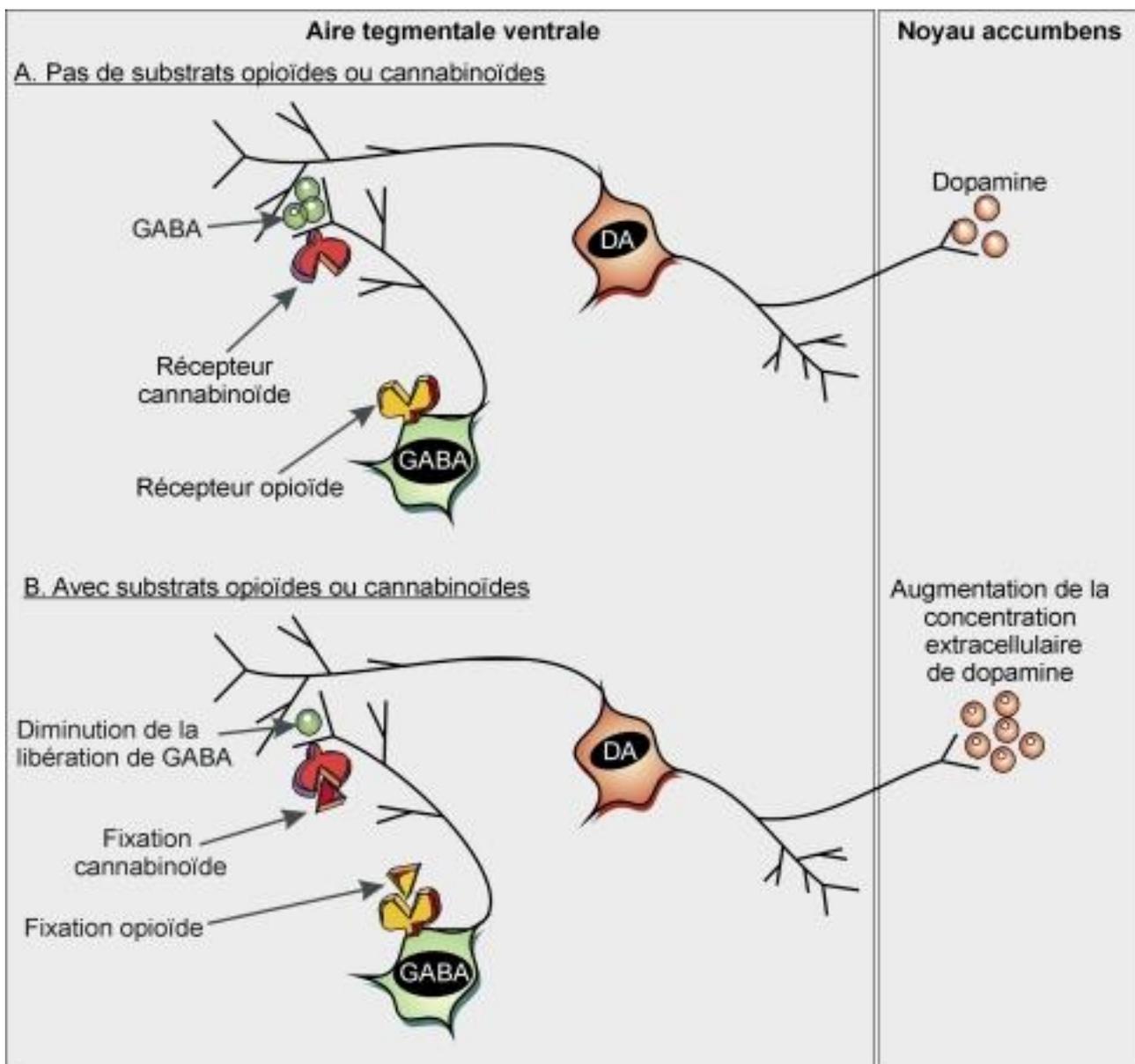


Figure 3 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique (21)

D'autres systèmes sont impliqués dans la régulation de la sécrétion de dopamine :

- **L'inhibition du système glutamatergique** via les récepteurs acide N-Méthyl-D-Aspartique (NMDA) active le circuit de la récompense et bloque la potentialisation à long terme : cela empêche la mémorisation et la consolidation des souvenirs.
- **La sérotonine** possède un **effet inhibiteur global sur la récompense** : elle permet le renforcement positif dû aux substances psychoactives.
- **La stimulation des récepteurs nicotiniques et muscariniques** du système cholinergique libère de l'acétylcholine, jouant un rôle excitateur sur les neurones du noyau accumbens, d'où **l'augmentation de dopamine**.
- **Le système noradrénergique** est impliqué dans la réponse au stress. La cocaïne et les dérivés amphétaminiques **augmentent la concentration synaptique en noradrénaline**, contribuant ainsi aux effets de renforcement positif mais aussi à l'anxiété pouvant accompagner l'usage de ces substances.
- **L'axe hypothalamo-hypophysaire**, via la sécrétion de glucocorticoïdes, joue un rôle en situation de stress. La libération de cortisol et l'activation du facteur de libération de la corticolibérine (CRF) permet **une augmentation des effets renforçateurs** lors de la consommation de substance.

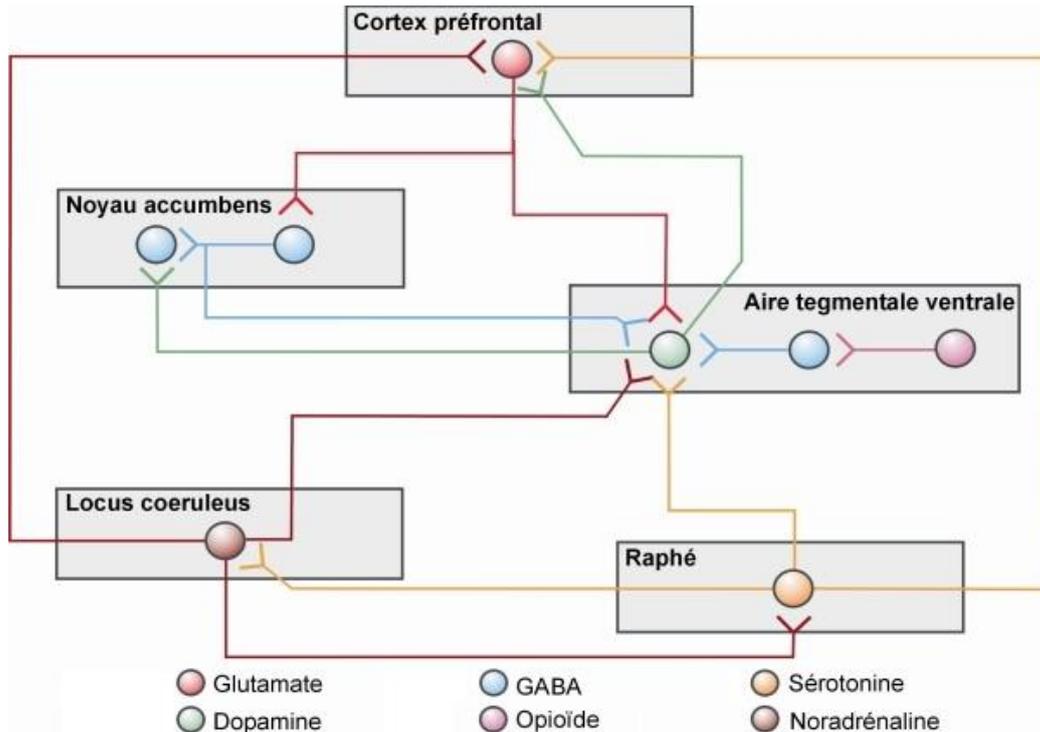


Figure 4 : Schéma simplifié des connexions entre les principales structures cérébrales du circuit mésocorticolimbique (21)

Comme nous l'avons évoqué, les substances psychoactives jouent un rôle de leurre, en prenant la place des ligands naturels des récepteurs de ces différents systèmes. Ainsi, elles stimulent elles-aussi la sécrétion de dopamine,

avec une intensité et une durée plus élevée. Elles entretiennent le renforcement positif et le développement de la pharmacodépendance.

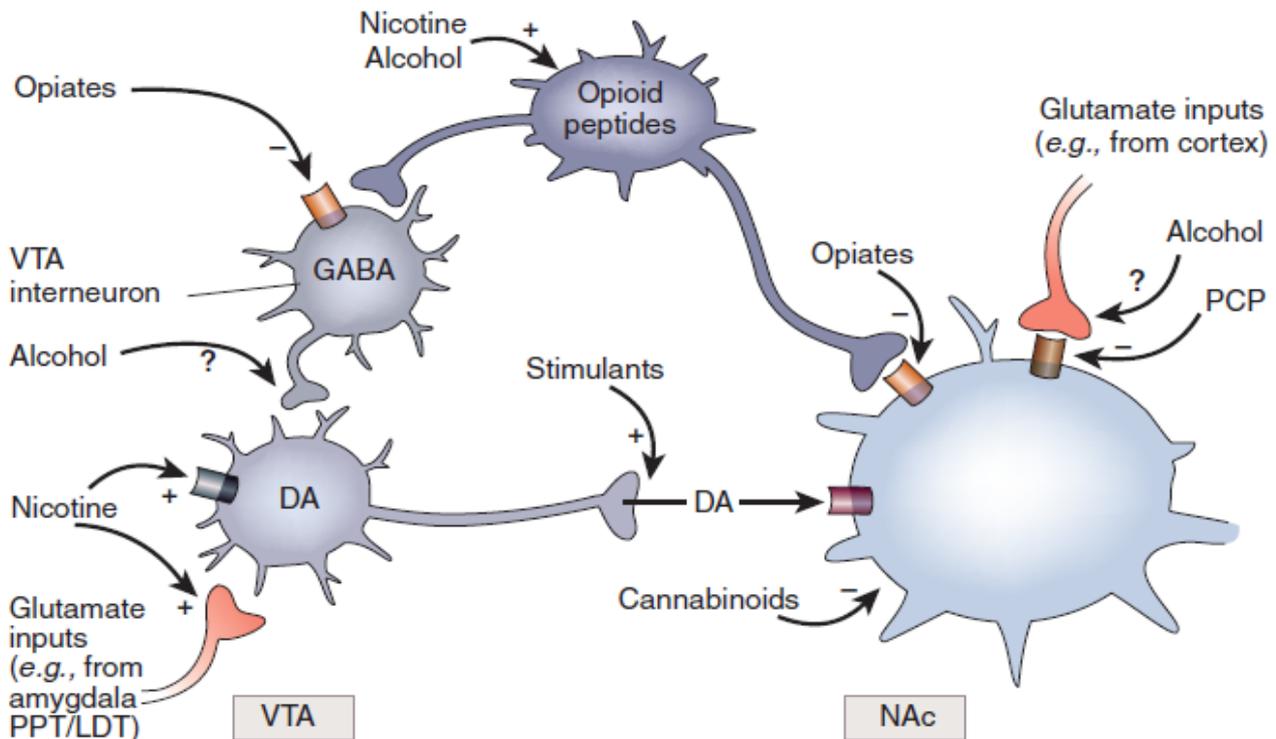


Figure 5 : Voie dopaminergique et influence des substances psychoactives sur leurs récepteurs (15)

3.3. Les modifications neurobiologiques et neuro-moléculaires induites par l'addiction

L'addiction consiste en une altération des mécanismes cérébraux suite à une prise chronique de substance psychoactive. L'OMS indique que **le développement d'une dépendance peut être considéré comme un processus d'apprentissage**, compte tenu des modifications durables induites au niveau neurologique grâce à la plasticité synaptique.

L'usage de substances psychoactives et l'hyperdopaminergie résultante cause une **réorganisation des circuits neuronaux** avec notamment une augmentation du nombre de récepteurs, de transporteurs et la formation de dendrites.

La modification de la réponse cellulaire au facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et au facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF) permet la formation de nouvelles liaisons entre les neurones via des dendrites.

On constate aussi **une augmentation du nombre de récepteurs à la dopamine de type D1 et D2** en réponse à la sécrétion augmentée de dopamine.

Les récepteurs de type D2 sont des récepteurs couplés à des protéines G inhibitrices et **leur augmentation provoque** l'inhibition de la formation de l'AMPC (adénosine monophosphate cyclique) et en conséquence, **une**

hyperpolarisation cellulaire, diminuant l'exocytose des vésicules de dopamine. Ainsi, il y a **installation d'une tolérance**, c'est-à-dire la nécessité d'une augmentation de dose de la substance pour retrouver le même effet.

En parallèle, les récepteurs de type D1 sont des récepteurs couplés à des protéines G_s excitatrices : ils sont responsables de la formation d'AMPc, causant **une dépolarisation cellulaire** et une augmentation de la sécrétion de dopamine, inversement aux récepteurs de type D2 et **augmentant l'effet de renforcement positif**. De plus, la formation d'AMPc et l'activation des protéines kinases permet la phosphorylation de la protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMPc (ou CREB (cAMP Response Element Binding Protein)). **CREB est un facteur de transcription**, régulant la transcription de certains gènes. Parmi ces gènes régulés par CREB, certains sont responsables de la formation de sous-unités des récepteurs glutamatergiques AMPA, **impliqués dans la potentialisation à long terme** et la création de nouvelles dendrites. Ainsi, l'activation de CREB concourt à la mise en mémoire et au processus d'apprentissage de la consommation de substances psychoactives.

Un autre facteur de transcription est également modifié : le facteur FosB. Celui-ci a une demi-vie très courte, de l'ordre de quelques minutes. Mais avec la répétition de la consommation, un isoforme du **facteur de transcription est produit : ΔFosB**. Celui-ci, plus stable et avec une demi-vie plus longue, s'accumule. Ainsi, il **permet une transcription prolongée et constante** de certains gènes, dont ceux responsables eux-aussi de la formation de sous-unités des récepteurs AMPA.

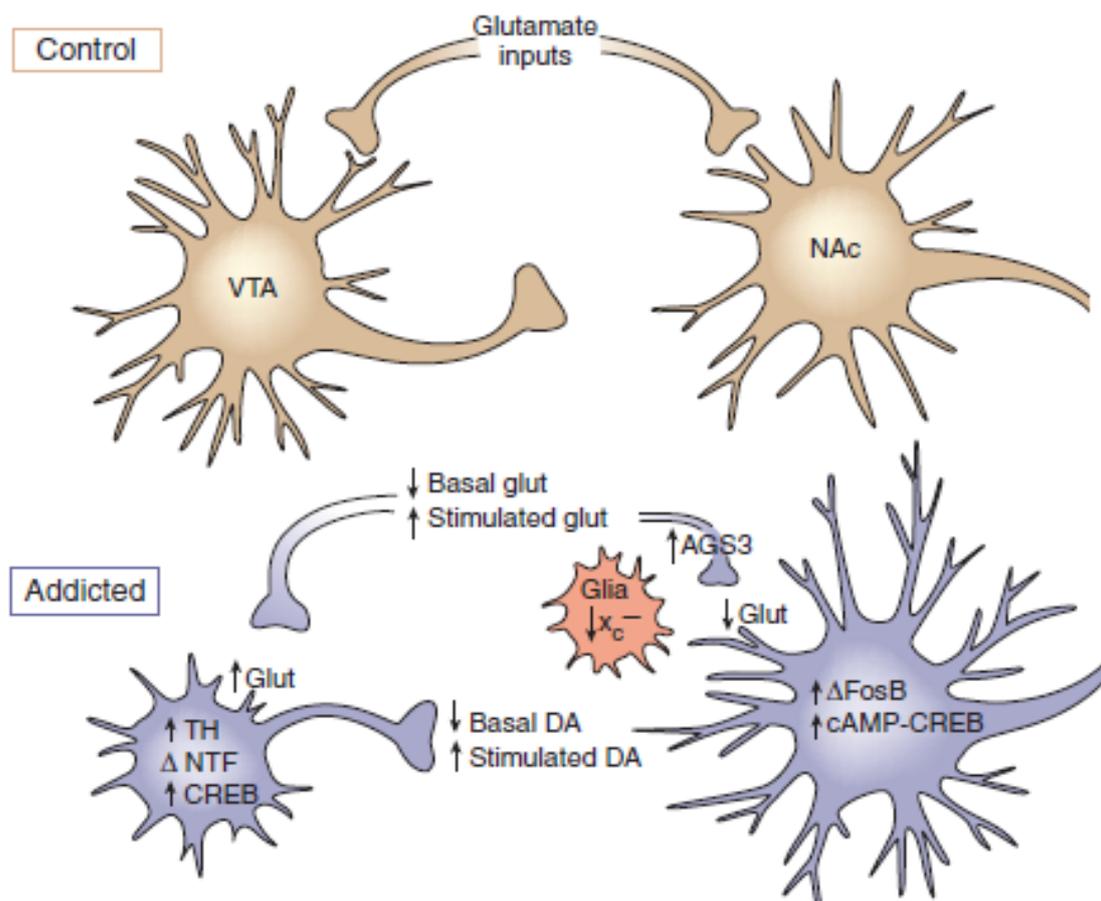


Figure 6 : Conséquences neurobiologiques de la consommation chronique de substances psychoactives (15)

Un dernier type de perturbation consiste en l'apparition d'une tolérance cellulaire avec augmentation des récepteurs cellulaires, notamment nicotiques et opioïdes μ , qui ne sont plus internalisés de part la stimulation par les ligands exogènes.

Les éléments rapportés pour expliquer de façon globale la physiopathologie de la dépendance démontrent que l'addiction trouve non seulement une origine psychique, mais aussi physique, avec des modifications neurobiologiques ; portes ouvertes à des traitements pharmacologiques de la pathologie. Mais il ne faut pas oublier l'importance des facteurs psychologiques et sociaux qui vont impacter le diagnostic de la maladie.

4. Facteurs de risque et facteurs protecteurs (16,18,22,23)

4.1. Facteurs individuels de vulnérabilité

Les facteurs individuels de vulnérabilité peuvent être classés entre trois grands items :

- **La prédisposition génétique** : par exemple, une modification de l'allèle 1 du récepteur D2 à la dopamine va influencer sur la recherche d'expériences et de comportements impulsifs ou compulsifs (23). De plus, il y a une grande variabilité des effets ressentis par chacun face à une drogue : l'émergence d'une dépendance sera favorisée si des effets positifs sont ressentis à la première consommation ou s'il y a une tolérance spontanée élevée.
- **La présence de co-morbidités psychiatriques** favorise la survenue d'une dépendance : syndrome anxio-dépressif, trouble déficit de l'attention, troubles de la personnalité (anti-socialité, caractère agressif).
- **Les facteurs neurobiologiques et psychologiques** ont aussi un impact : l'exposition au stress, l'anxiété, les tempéraments avec niveau élevé de recherche de sensations, une réactivité émotionnelle, l'autodépréciation, la timidité, la faible capacité de résistance aux influences, la difficulté à s'affirmer, un faible évitement du danger, etc.

4.2. Facteurs de risques environnementaux

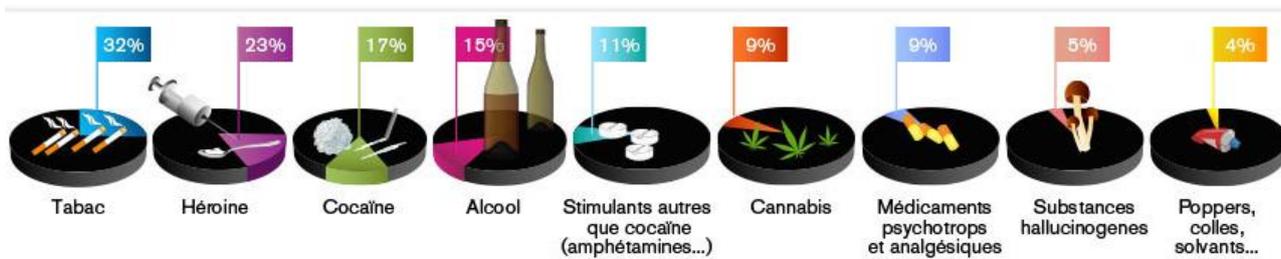
Les facteurs environnementaux sont eux aussi répartis en trois catégories :

- **Les facteurs familiaux** : structure familiale perturbée, violences intrafamiliales, relations conflictuelles, éducation parentale permissive ou négligente, exposition familiale à des substances, habitudes de consommation.
- **Les facteurs sociaux** : exclusion sociale, milieu socioculturel de faible niveau, mauvais résultats scolaires ou absentéisme, profession, disponibilité du produit au sein du cercle socio-familial.
- **Rôle des pairs** : l'entourage amical du sujet peut influencer négativement la survenue d'une dépendance avec une initiation précoce à la consommation, un contexte positif de consommation, le rôle renforçateur du groupe et la pression du groupe dans la consommation pour une acceptation.

4.3. Facteurs de risque liés au produit

Également classés en trois groupes, les facteurs de risque liés au produit sont primordiaux avec :

- **Le potentiel addictif de la substance** : héroïne, cocaïne et nicotine sont associés à une plus forte probabilité de dépendance malgré une consommation faible, contre moins de 10% pour le cannabis, les médicaments psychotropes ou les hallucinogènes.



Valeurs fournies par JC Anthony et coll., *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1994; 2: 244-268 - Illustration/Inserm/F. Koulikoff

Figure 7 : Part des usagers développant une dépendance à la substance qu'ils consomment (23)

- **Le statut socio-légal du produit** : si le produit est classé sur la liste des stupéfiants, si sa consommation est illicite, cela aura évidemment des conséquences sociales et légales sur sa consommation, mais aussi sur sa disponibilité.
- Et enfin, **les risques d'apparition de complications somatiques, psychologiques et sociales** influent sur la consommation (exemples : les troubles du comportement induits et leurs conséquences sociales), de même que la quantité consommée et le mode de consommation ont une influence sur ces complications, comme le montre la figure 7.

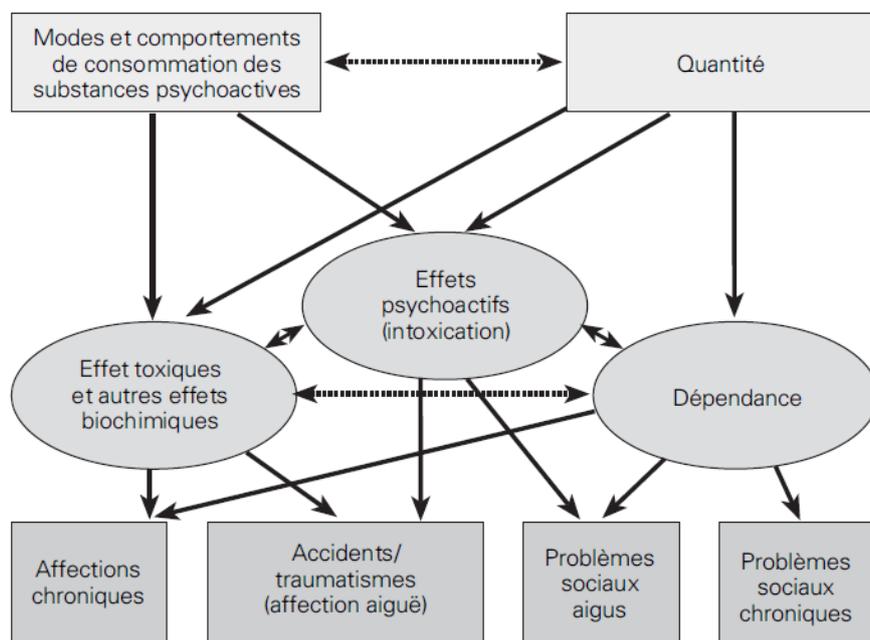


Figure 8 : Relations entre l'usage de substances psychoactives et conséquences sanitaires et sociales (18)

4.4. Facteurs protecteurs

Les facteurs protecteurs peuvent être considérés comme étant l'absence de facteurs de risques ou l'existence de leur opposé :

- **Au niveau individuel** : estime de soi, résistance aux influences ou capacité à résister à la pression sociale, capacité à surmonter les difficultés, compétences sociales et scolaires, intégration sociale, connaissance des produits et leurs risques ;

- **Au niveau environnemental** : soutien familial adapté, niveau socioculturel élevé, etc.

Lorsque la consommation est déjà installée, ces facteurs de risque seront considérés comme des facteurs de gravité. S'ils sont absents ou s'il y a présence de facteurs protecteurs, le pronostic sera meilleur.

En fonction du produit, il existe une relation inverse entre exposition élevée et vulnérabilité individuelle. Par exemple, concernant l'alcool, les facteurs d'exposition sont très élevés en France : une vulnérabilité moindre est nécessaire pour glisser vers la dépendance. Au contraire, l'exposition est faible pour l'héroïne, les facteurs de vulnérabilité seront retrouvés en plus grand nombre.

Pour conclure, voici un schéma récapitulatif des éléments cités ci-dessus, et décrivant les interactions entre produits, facteurs individuels et environnementaux, qui interfèrent tous entre eux et le contexte favorable ou non à la survenue d'une dépendance.

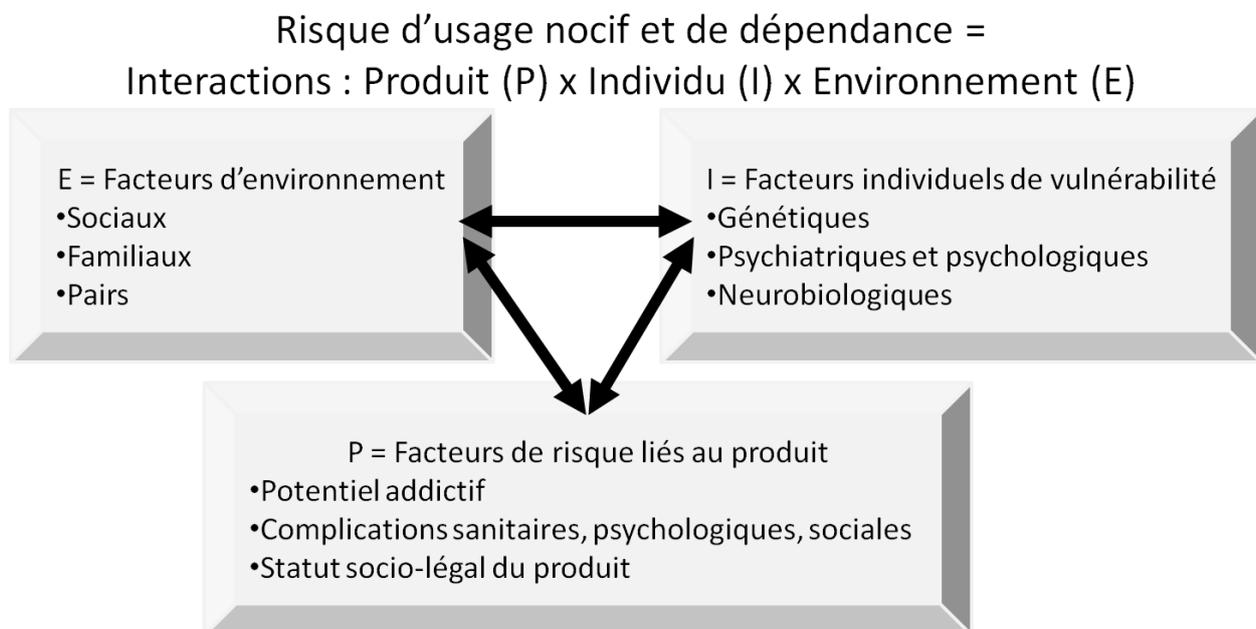


Figure 9 : Risque d'usage nocif : résultats des interactions entre Produit (P) x Individu (I) x Environnement (E) (22)

5. Les effets recherchés : *the Drugs Wheel*

Les substances psychoactives produisent un effet sur le système nerveux central en modulant les perceptions et le comportement. Ces effets varient en fonction du type de produit, de la quantité, de la fréquence et de la durée d'administration. Le grand nombre de produits disponibles et leur diversité d'effets a conduit à une volonté de classification (16)(24).

Avant les années 2000, les substances psychoactives étaient réparties en trois grands groupes, selon leurs effets majoritaires sur le système nerveux central :

- Les **dépresseurs** ;
- Les **stimulants** ;
- Les **hallucinogènes**.

Mais, depuis 2008, le marché des substances psychoactives s'est élargi avec le développement de nouveaux produits de synthèse (NPS). Ces NPS se réfèrent à un large éventail de substances dont la structure moléculaire se rapproche de celle des « anciennes » substances psychoactives, de même que leurs effets. Cette proximité leur permet de contourner la législation. En effet, il faut du temps avant d'avoir connaissance d'une molécule, puis de la classer en tant que stupéfiant, licite ou illicite. Ce laps de temps laisse un flou juridique permettant une utilisation à moindre risque légal (25).

Chaque année, le nombre de NPS grandit : 111 nouveaux produits de synthèse ont été répertoriés entre 2013 et 2014 par les Centres d'Addictovigilance en France (25).

Cette nouvelle approche a compliqué la classification des substances psychoactives : les NPS sont issus de nombreuses familles chimiques. Ainsi, en 2015, le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de l'Ile-de-France, a réalisé une roue représentative des différentes catégories de substances psychoactives, en prenant en compte l'apparition des NPA. Cette roue a été réalisée d'après celle faite par Mark Adley, *The Drugs Wheel*, en collaboration avec une association britannique de prévention de l'addiction, *UK Drugwatch* (26).

L'adaptation française ci-dessous reprend les trois catégories initiales avec les substances psychoactives plus anciennes au niveau du cercle intérieur. Le cercle extérieur comprend quant à lui les NPS, et fait apparaître quatre nouvelles catégories :

- Les **entactogènes**,
- Les **dissociatifs**,
- Les **cannabinoïdes**,
- Les **opioïdes**.

En partant de cette roue, nous allons détailler les sept types d'effets majoritaires recherchés par les consommateurs des substances psychoactives.

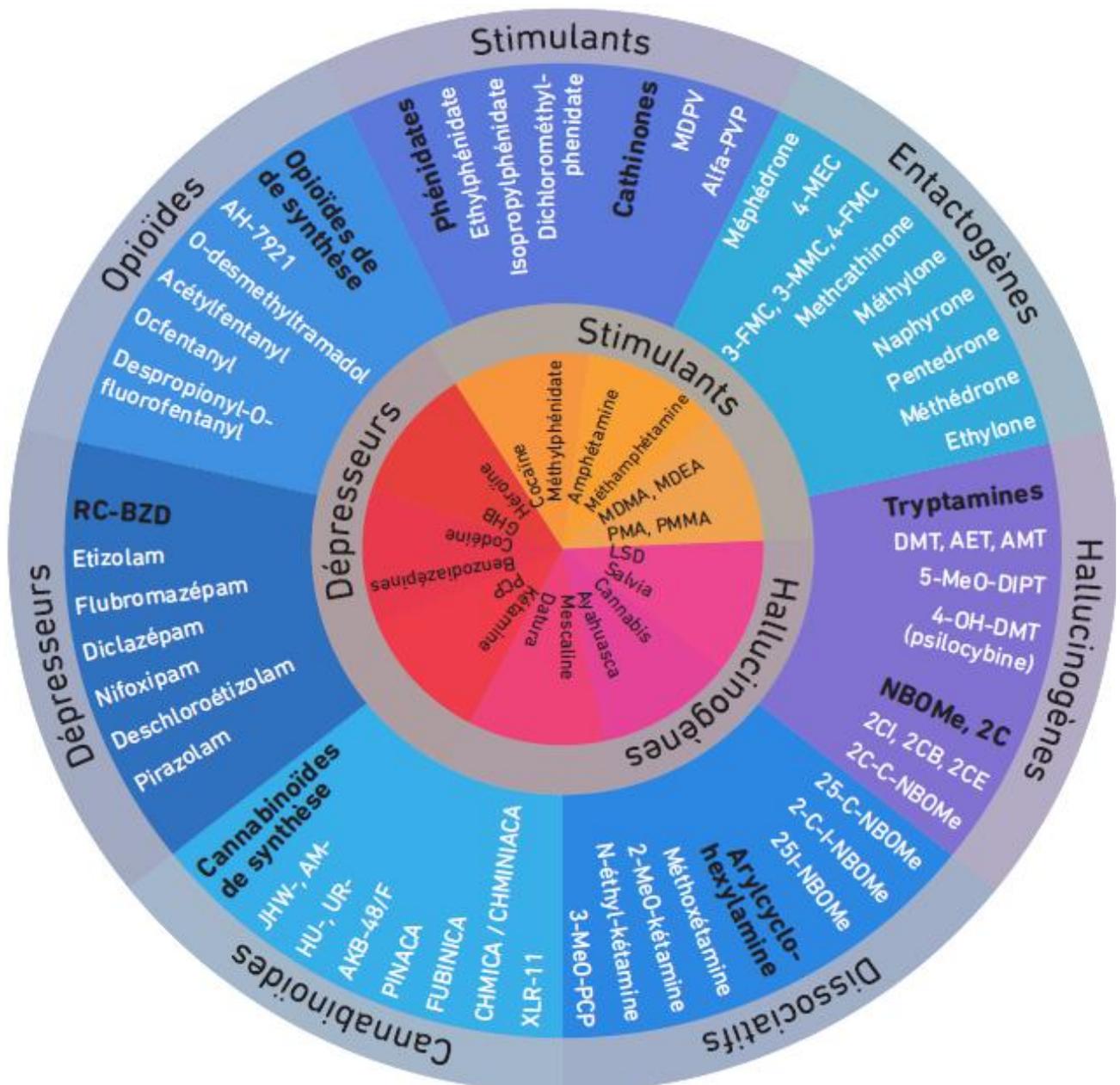


Figure 10 : The Drugs Wheel, adaptation du CEIP d'Ile de France (26)

5.1. Les stimulants

Les stimulants augmentent l'activité du système nerveux central. Parmi eux, on retrouve la cocaïne, le méthylphénidate, l'amphétamine et ses dérivés (par exemple le méthylènedioxymétamphétamine ou MDMA, dont une forme plus connue est l'ecstasy) (27).

La cocaïne possède un effet euphorisant, un sentiment de toute-puissance psychique et physique et une indifférence à la fatigue et à la douleur. Après dissipation, il s'ensuit une anxiété et un état dépressif, que certains consommateurs apaisent par la consommation de sédatifs ou dépresseurs du système nerveux central (SNC). La

cocaïne agit en bloquant le transporteur DAT de la dopamine, inhibant ainsi sa recapture et augmentant son temps de présence dans l'espace synaptique (16)(24).

Les amphétamines sont de puissants stimulants, de structures proches, qui provoquent cette même sensation d'euphorie, et diminuent les sensations de faim et de fatigue. De même que la cocaïne, ces effets laissent place à une anxiété et un sentiment de découragement. Les amphétamines sont des agonistes dopaminergiques et adrénergiques avec un effet sympathomimétique. Elles permettent ainsi la libération massive de ces neuromédiateurs, d'où leurs effets stimulants du SNC, accompagnés d'une tachycardie, hypertension artérielle, vasoconstriction, tachypnée et broncho-dilatation. Ils persistent plus longtemps que ceux de la cocaïne : environ trois à six heures (24)(28).

5.2. Les dépresseurs

Les dépresseurs agissent sur le système nerveux central et en ralentissent l'activité : ils ont ainsi des propriétés sédatives, anxiolytiques ou hypnotiques. Ils agissent en facilitant l'action des neurotransmetteurs inhibiteurs endogènes, en se fixant sur les récepteurs du système GABAergique.

Parmi les dépresseurs, il y a **les opiacés**, obtenus à partir de l'opium (extrait du pavot) tels que la morphine, l'héroïne, la codéine ou encore la méthadone et la buprénorphine, obtenues par synthèse. L'héroïne est une drogue illicite, très recherchée pour ses propriétés euphorisantes, auxquelles succède un effet anxiolytique et sédatif. Elle agit plus rapidement, de façon plus intense et plus brève que la morphine. Cette dernière se fixe sur les récepteurs opioïdes μ , δ et κ provoquant des effets variables et différents (voir tableau 1). Les agonistes opiacés vont présenter des effets semblables, tandis que les agonistes-antagonistes mixtes tels que la buprénorphine vont pouvoir diminuer un certain nombre d'effets indésirables par leur propriété antagoniste.

La kétamine, autre dépresseur, est un anesthésique non barbiturique particulier (29) recherché pour ses effets hallucinogènes, mais aussi pour ses propriétés dissociatives et analgésiques. Parmi les anesthésiques, nous pouvons également citer le Gamma-hydrobutyrate ou GHB, utilisé pour la prise en charge des anesthésies et sédations, et un de ses précurseurs chimiques : le Gamma-butyrolactone ou GBL utilisé comme acide, pur ou associé à d'autres produits chimiques. Le GBL est métabolisé en GHB, provoquant un état d'euphorie, une désinhibition, et possède des propriétés sédatives par fixation sur les récepteurs GABA.

		μ	δ	κ
Ligands endogènes		Endorphine +++ <i>Dynorphine ++</i> <i>Enképhaline +</i>	Enképhaline +++ <i>Endorphine ++</i> <i>Dynorphine +</i>	Dynorphine +++ <i>Endorphine ++</i>
Analgésie	Centrale	+++	-	-
	Spinale	++	++	+
	Périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire		+++	-	+
Myosis		++	-	+
Constipation		++	++	+
Troubles de l'humeur	Euphorie	+++	-	-
	Dysphorie	-	-	+++
Sédation		++	-	++
Dépendance physique		+++	-	+

Tableau I : Ligands endogènes et activités des récepteurs opioïdes, d'après *La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique* (30)

5.3. Les hallucinogènes (16,24,27,31)

Les **hallucinogènes** sont recherchés pour leur capacité à induire des hallucinations visuelles, auditives (ou plus rarement, tactiles). Ils induisent une modification des perceptions sensorielles, du cours de la pensée, de l'humeur, ainsi qu'une désorientation spatiotemporelle. Ils agissent via des récepteurs divers : sérotoninergique, glutamatergique ou muscarinique.

Parmi les hallucinogènes, on trouve l'**acide lysergique** (ou LSD), qui entraîne des modifications sensorielles très intenses avec des hallucinations et une perturbation du sens des réalités. Le LSD peut être également à l'origine de crises de panique ou de bouffées délirantes.

On trouve aussi des substances naturelles : champignons (exemple : psylocybes), plantes : *Salvia divinorum* (ou Sauge divinatoire) ou encore la *Datura stramonium* (Stramoine commune).

5.4. Les entactogènes (28,31)

Les **entactogènes** (également appelés les empathogènes) amplifient la capacité d'empathie et le désir de contact avec les autres. Parmi ceux-ci, on retrouve de nombreuses substances de la famille des cathinones, chimiquement proches des phényléthylamines dont les amphétamines font partie.

Par exemple, la **méphédronne** est classée parmi les entactogènes. Avant son interdiction, elle constituait une alternative légale à l'ecstasy. Elle provoque une plus grande sensibilité aux sons, une sensation d'énergie et encourage la sociabilité. Les effets apparaissent rapidement (de l'ordre de quelques minutes) et disparaissent en 2 à 3 heures. Parmi les effets secondaires, on retrouve une vasoconstriction intense, la peau pouvant devenir cyanosée par manque d'oxygène ; maux de têtes, nausées, hypertension artérielle, agitation et pertes de mémoire sont également possibles. En cas d'abus, des troubles psychologiques peuvent apparaître tels que des crises d'angoisse.

5.5. Les dissociatifs (28,32)

Les dissociatifs présentent des effets proches des hallucinogènes, mais avec une composante anesthésiante et une sensation de séparation du corps et de l'esprit. L'intensité des effets varie en fonction de la quantité et du contexte de la consommation.

La méthoxétamine est un dissociatif dont les effets apparaissent entre 20 à 90 minutes après la prise, et durent en moyenne 2 à 3 heures (mais parfois se prolongent jusqu'à 7 heures). A dose faible, on observe des effets euphorisants, désinhibants et une distorsion visuelle. C'est à fortes doses que se manifestent les effets dissociatifs avec des distorsions sensorielles. Parmi les effets indésirables, on peut noter une amnésie, une somnolence, des troubles de la coordination, des modifications rapides de l'humeur et une forte agitation.

5.6. Les cannabinoïdes (16–18,31,33)

Les cannabinoïdes sont apparentées au tétrahydrocannabinol (THC), le principe actif majeur du cannabis, responsable de ses effets psychotropes. Ils sont extraits du cannabis ou obtenus par synthèse, et ont un effet plus puissant (jusqu'à 200 fois supérieur), mais aussi plus addictif que le cannabis naturel.

En se fixant aux récepteurs CB1, retrouvés au niveau du système nerveux central, les cannabinoïdes augmentent l'activité dopaminergique (à l'instar de leur ligand endogène : l'anandamide) provoquant une euphorie et l'apparition d'un sentiment de détente, avec l'intensification des perceptions sensorielles, en plus d'une analgésie. Ces effets peuvent être accompagnés de flush, d'une agitation ou d'une anxiété, voire d'hallucinations. Mais ils peuvent avoir des conséquences sanitaires plus importantes : apparition de troubles psychiatriques à type de paranoïa, d'idées suicidaires, troubles du rythme, insuffisances rénales aiguës.

5.7. Les opioïdes (18,27,29,34)

Les opioïdes sont des molécules d'origine naturelle ou synthétique, agonistes des récepteurs opioïdes μ et Δ . Ils ont des effets proches des opiacés, et peuvent être par exemple des dérivés du fentanyl (analgésique opioïde utilisé en tant qu'antalgique palier III selon la classification de l'OMS, dans les douleurs chroniques intenses ou les accès douloureux d'origine cancéreuse), à l'instar de l'ocfentanyl ou l'acétylfentanyl.

L'ocfentanyl possède un effet analgésique cent fois plus important que celui de la morphine, et deux fois plus important que le fentanyl. Ses effets sont plus rapides, mais aussi plus brefs et le sentiment d'euphorie est moindre que celui obtenu avec l'héroïne. Il est parfois utilisé pour couper l'héroïne, majorant ainsi les risques d'overdose. Une somnolence importante, des troubles de la vigilance, des nausées et vomissements et une dépression respiratoire peuvent alors survenir, engageant le pronostic vital.

6. Traitements (1,11,13,31,35,36)

6.1. Traitements non médicamenteux

La prise en charge thérapeutique des addictions repose sur l'évaluation globale du patient pour proposer une stratégie la plus efficace et la plus individualisée possible. L'objectif est l'arrêt de la consommation et son maintien dans le temps. Ce dernier objectif est le plus difficile à obtenir et nécessite un suivi prolongé.

Une relation de confiance et d'empathie est nécessaire entre le patient et son thérapeute, définie comme alliance thérapeutique entre les deux partis : c'est un facteur de maintien dans le programme de soins.

Pour décider de la prise en charge, il faut réaliser un bilan initial, sur plusieurs entretiens, qui a pour but d'évaluer :

- **Les habitudes de consommation** : quel(s) produit(s) est (sont) abusés, par quel mode d'administration, à quelle fréquence, depuis quand est-il consommé, dans quels contextes ;
- **Le profil psychopathologique du patient** : la personnalité, les troubles psychiatriques associés ;
- **Les co-morbidités somatiques** : un bilan cardiologique, pneumologique, neurologique, infectieux, etc. est à réaliser en fonction de la substance consommée ;
- **La situation sociale** : logement, environnement familial, amical et professionnel, existence d'une couverture sociale ;
- **La motivation** du patient au changement, qui est capitale.

Le personnel soignant doit veiller à respecter les priorités du patient face aux siennes : sa motivation peut n'intéresser au départ qu'une seule substance ou ne pas être en relation avec les conséquences psychosomatiques. Il faut y être attentif pour maintenir l'alliance thérapeutique.

Le recueil de ces informations est indispensable à l'avancée dans le programme de soins, qui comprendra un ou plusieurs éléments parmi : un accompagnement, l'entretien motivationnel, les *drug counseling*, les psychothérapies, la prise en charge psychosociale, le traitement médicamenteux.

6.1.1. Accompagnement

L'accompagnement est destiné à permettre un changement de comportement en profondeur. Il s'agit de faire un compromis entre les objectifs du thérapeute et le pouvoir et la volonté du patient. On cherche d'abord à s'inscrire dans une démarche de réduction des risques, plutôt qu'un arrêt de la consommation. L'action sur les comportements de dépendance s'ensuivra, en fonction de la motivation du patient. Au départ de cette prise en charge, il faut résoudre certains mécanismes de défense psychologique, comme le déni.

L'accompagnement s'articule selon trois axes :

- **La consultation médicale** : réalisation d'un bilan somatique (cardiologique, hépatique, neurologique, pneumologique, ORL, infectieux), neuropsychologique (évaluation des fonctions cognitives) et une évaluation des comorbidités psychiatriques.
- **Le soutien psychosocial** : variable en fonction des produits consommés. Il propose des actions de soutien social, de réinsertion professionnelle, une aide juridique ou judiciaire.
- **Le soutien psychologique** : repérage de problématiques psychologiques et travail à court terme sur la prévention des rechutes en définissant la place de la consommation dans la vie du patient. Cela peut être le point de départ à une psychothérapie.

6.1.2. Entretien motivationnel

L'entretien motivationnel est une **thérapie semi-directive augmentant la motivation du consommateur et la résolution de l'ambivalence en l'aidant à l'exprimer** (35). L'ambivalence est le sentiment nous empêchant de faire des choix difficiles de façon impulsive. L'entretien motivationnel doit être associé à d'autres stratégies thérapeutiques pour avoir une efficacité sur le suivi, l'adhérence aux soins et la réduction de la consommation.

6.1.3. Drug counseling

Le *drug counseling* est une thérapie de type éducative, au sein d'un groupe de pairs. Elle permet l'information sur les produits, leurs dangers et leurs risques et sur les possibilités de réductions des risques. C'est une aide à la réduction et l'arrêt de la consommation. Cette méthode est actuellement peu développée en France.

6.1.4. Les psychothérapies

Les psychothérapies tiennent une place importante dans la prise en charge. Elles sont de trois types : les thérapies psychodynamiques, systémiques et **les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)**.

Les TCC permettent l'acquisition de nouvelles compétences pour faire face à la consommation et aux problèmes qui ont pu la causer (11) :

- **Entraînement aux compétences de coping** : entraînement à la prévention de la rechute, aux compétences sociales et à la gestion des émotions négatives.
- **Exposition au stimulus** : entraînement aux stratégies de gestion des envies de consommer et extinction progressive du conditionnement induit par la consommation.
- **Renforcement communautaire** : aide le patient à réorganiser sa vie, pour que l'abstinence soit plus gratifiante que la consommation. Elle vise à éliminer les renforcements positifs, en effectuant des activités

plaisantes non liées à la substance, en se réinsérant dans une vie professionnelle satisfaisante, et en développant des relations avec des personnes non impliquées dans les conduites addictives.

- **Management des contingences** : permet de renforcer les comportements désirés (abstinence, adhésion thérapeutique) en accordant une récompense (exemple : une aide sociale). En contrepartie, en cas de comportements non désirés, une punition est donnée (exemple : réduction de la dose de méthadone chez un patient qui ne serait pas venu à une séance). Elle est peu utilisée en France.

Les TCC sont identiques quelle(s) que soit (soient) la ou les substances en cause dans la conduite addictive. Elles sont applicables en consultations ambulatoires, en hôpital de jour, en hospitalisation de court séjour ou soins de suite.

6.1.5. Prise en charge psychosociale

La prise en charge psychosociale est indispensable à la réduction de la consommation et au maintien dans le parcours de soins. Elle offre un accompagnement socio-éducatif (hébergement par exemple), la mise en place d'une formation professionnelle, des contacts avec un travailleur social, une participation à des groupes d'entraides ou de paroles (par exemple les Narcotiques Anonymes).

6.2. Traitements médicamenteux

Un traitement médicamenteux d'une dépendance doit diminuer le *craving* en plus de compenser les signes de sevrage. A ce jour, hormis les traitements substitutifs aux opiacés et la prescription de benzodiazépines pour leur sevrage progressif, il n'existe pas de traitement médicamenteux des autres dépendances aux produits psychoactifs (outre le tabac et l'alcool, non traités ici).

Le topiramate (antiépileptique) et le disulfirame (inhibiteur enzymatique utilisé dans la prise en charge de l'alcoolodépendance) sont utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de la rechute de la consommation de cocaïne, avec une recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) (35).

Les anxiolytiques et les antidépresseurs sont recommandés dans le traitement des troubles anxieux ou les syndromes dépressifs consécutifs au sevrage, ils ne doivent pas être prescrits en prévention.

6.2.1. Les traitements substitutifs aux opiacés (36–38)

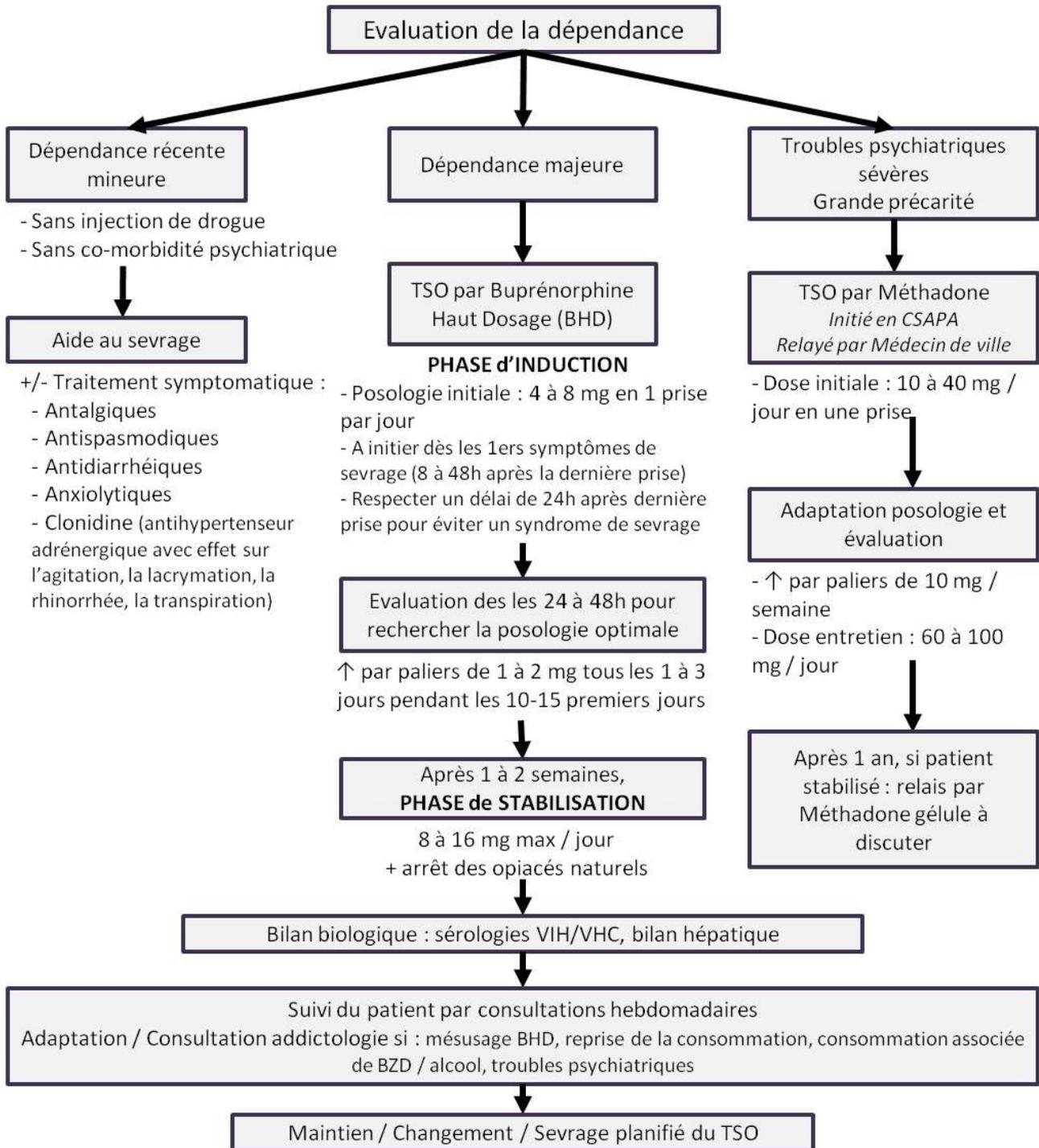
Les traitements substitutifs aux opiacés (TSO) remplacent la substance dont le patient est dépendant. Leurs objectifs sont :

- La diminution des risques liés à la consommation de la substance,
- L'amélioration de la qualité de vie des patients,
- La diminution de la dépendance et du *craving* dû aux opiacés naturels,

- De permettre une prise en charge médicale, psychologique et sociale des patients.

Les TSO ne modifient pas le comportement de la dépendance : ce sera le rôle des thérapeutiques évoquées précédemment, donc leur prescription doit être accompagnée d'une psychothérapie.

Tous les patients dépendants à l'héroïne et aux autres opiacés (morphine, codéine, etc.) et souhaitant être traités sont éligibles à un TSO.



Le schéma ci-dessus récapitule les modalités de mise en œuvre et de suivi d'un TSO, réalisé d'après les recommandations de la HAS de 2004 « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : places

des traitements de substitution. » (37). Après stabilisation, le sevrage du TSO est géré en collaboration avec le patient. Il est maintenu aussi longtemps que nécessaire, voire indéfiniment.

7. L'offre de soins en France (39–43)

En 2007, le Ministère de la santé dévoile son « Plan pour la prise en charge et la prévention des addictions 2007-2011 ». L'addictologie a en besoin : 20% des patients hospitalisés en France présentent des difficultés dans la gestion de leur consommation de substances psychoactives, il y a plus de 100 000 décès évitables par an, causés par ces addictions. Pourtant, la prise en charge reste limitée avec la création en 1995 des centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST). Le diplôme d'études spécialisées complémentaires d'addictologie n'est créé qu'en 2000 en tant que discipline médicale.

Le plan ministériel de 2007-2011 crée de nouveaux interlocuteurs, pour plus de proximité avec les usagers et offrir un maillage territorial suffisant. Les structures ambulatoires existantes sont remaniées pour former les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques chez les Usagers de Drogues (CAARUD) sont conservés. En milieu hospitalier, des unités spécialisées sont créées, réparties en trois niveaux.

7.1. Centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

Les CSAPA ont été mis en place en 2007 et résultent de la fusion des CSST et des Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA). Il en existe 423 en France, dont 39 proposent un hébergement collectif.

L'accueil en CSAPA est gratuit et anonyme pour toute personne en difficulté face à un problème de consommation d'une substance. Leurs missions sont : l'accueil, l'information et l'évaluation psycho-médicosociale des usagers pour leur proposer une prise en charge. Ils orientent les patients vers une structure adaptée à leur état : CSAPA, professionnels libéraux, hôpital.

Le programme de soins débute ou se poursuit en CSAPA après une prise en charge hospitalière. La structure permet un suivi complet : médical, psychothérapeutique, socio-éducatif, aide à l'insertion ou la réinsertion professionnelle.

Les Consultations pour Jeunes Consommateurs (CJC), créées en 2005, ont été rattachées en 2007 aux CSAPA. Il en existe 400 en France. C'est un réseau de consultations adressées aux jeunes consommateurs de substances psychoactives ou à ceux présentant une conduite addictive sans substance. Les CJC proposent un bilan des consommations, une information et un accompagnement pour l'arrêt ou la réduction de la consommation, avec un suivi à long terme ou une orientation vers une structure plus adaptée.

7.2. Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues

La consultation dans les CAARUD est anonyme et gratuite. Leur mission est la réduction des risques, pour des patients qui ne sont pas encore engagés dans une démarche de soins. Par exemple, ils mettent à disposition du matériel de prévention des infections (préservatifs ou matériel d'injection stérile). Ils proposent un soutien sanitaire et social dans l'accès aux soins, au logement, à l'insertion ou à la réinsertion professionnelle.

7.3. Les services hospitaliers de proximité : niveau 1

Chaque établissement de santé ayant une structure d'accueil des urgences doit disposer du niveau 1 de prise en charge. Il prévoit trois types de structures :

- **Des consultations hospitalières d'addictologie** : elles sont accessibles en ambulatoire pour accueillir, évaluer et accompagner les patients. Elles sont en partenariat avec des services d'hospitalisation capables de réaliser des sevrages simples.
- **Des Equipes de Liaisons et de Soins en Addictologie (ELSA)** : elles se déplacent à la demande des services d'hospitalisation pour faire le point avec les patients sur leur conduite addictive et éventuellement engager une prise en charge à leur sortie de l'hôpital. Elles ont en charge la sensibilisation et la formation des professionnels de santé.
- **Des lits d'hospitalisations pour sevrages simples** (correspondant environ à 7 jours) : ils se trouvent généralement dans un service de soins généraux (tel que médecine interne, psychiatrie, etc.) avec une équipe médicale et paramédicale formée à l'addictologie.

7.4. Les services hospitaliers de recours : niveau 2

Les services de recours se surajoutent aux structures de niveau 1 afin de proposer une prise en charge exhaustive et couvrir une population de 500 000 habitants, à relativiser en fonction des besoins de la zone. Ils sont constitués de trois types de structure :

- **Les hospitalisations de jour (HDJ)** : pour un accompagnement des patients similaires à une hospitalisation complète, sans rompre avec l'environnement des patients. Cela peut être une alternative ou un relais de l'hospitalisation complète.
- **Les lits d'hospitalisation complète** : pour les sevrages complexes, nécessitant un séjour hospitalier prolongé. Ces structures permettent une prise en charge globale avec établissement d'un projet de soins.

- **Les soins de suite et de réadaptation en addictologie** : pour accueillir les patients à la suite d'un sevrage simple en hospitalisation de courte durée ou de longue durée ou en HDJ. Ils visent à maintenir l'abstinence, à prévenir la rechute et prévenir ou réduire les conséquences somatiques, sanitaires et sociales de la conduite addictive.

7.5. Les centres d'addictologie universitaire régionaux : niveau 3

Les centres de niveau 3 possèdent les mêmes structures que les structures de niveau 2, mais il s'y ajoute la responsabilité de la coordination de l'enseignement, de la formation et de la recherche via la création d'un centre d'addictologie universitaire régional. Chaque Centre Hospitalier Universitaire (CHU) possède un centre de niveau 3.

Partie 2 : Surveillance et évaluation de la pharmacodépendance

1. Les organes institutionnels en France et dans le Monde

1.1. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

Créée en 1982, la Mission permanente de lutte contre la toxicomanie voit son champ d'action s'élargir au cours des années jusqu'en 2014 où elle devient la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) et est alors chargée de l'ensemble des addictions, avec ou sans produit. Placée sous la tutelle du Premier Ministre, elle coordonne l'action du gouvernement via la mise en place d'un plan gouvernemental.

Celui-ci est adopté par un comité interministériel, présidé par le Premier ministre, composé de l'ensemble des ministres concernés (Ministère de la Justice, de l'Intérieur, de la Jeunesse et des Sports, de la Santé, etc.). Il est fixé pour une durée variable (trois à quatre ans en règle générale) et indique la stratégie gouvernementale dans les domaines suivants :

- La recherche, l'évaluation et l'observation ;
- L'application de la loi ;
- La prévention, l'éducation et la formation ;
- La lutte contre le trafic ;
- La prise en charge sanitaire et sociale et la réduction des risques ;
- La coopération européenne et internationale.

En pratique, la MILDECA participe à de nombreux projets et possède différents piliers d'action :

- **Le financement de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT)** qui lui permettent de commander des études afin de surveiller les évolutions des consommations et des produits en France ;
- **La présence d'un chef de projet par préfecture**, chargé de relayer son action au niveau local en fonction du contexte, via la rédaction de plans pluriannuels ;
- **Le financement du Centre interministériel de formation anti-drogue**, installé à Fort-de-France : il est chargé de la formation et la conduction d'actions de coopération pour renforcer l'intervention des Etats le long de la route de la cocaïne ;
- **La diffusion d'une information sur les drogues et les conduites addictives** via son site www.drogues.gouv.fr avec un accès « experts » et un accès « jeunes » pour une meilleure adaptation au public ;
- **L'investissement dans la mise en place de campagnes de prévention et d'information** destinées aux professionnels et au grand public, seule ou en partenariat avec l'Institut National de Prévention et

d'Education pour la Santé (INPES) ou la Sécurité Routière : par exemple, la campagne « Zéro alcool pendant la grossesse » de septembre 2016 ;

- **Le pilotage de groupes de travail** pour l'identification, l'évaluation et la diffusion de bonnes pratiques professionnelles.

La MILDECA est également membre du Conseil d'Administration de l'*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) soit l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Elle joue ainsi un rôle dans l'étude, le suivi et la lutte contre les conduites addictives au niveau européen.

1.2. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (44)

Créé en 1993 et financé par la MILDECA, l'OFDT est un groupement d'intérêt public chargé d'informer les pouvoirs publics, les professionnels et le grand public sur les drogues et addictions, en observant les habitudes de consommation de produits psychoactifs.

Il est régi par un Conseil d'Administration comportant des représentants de l'Etat (ministères concernés par la question des drogues et addictions) et des personnes morales de droit public et privé (comme des juristes ou magistrats, le président de la MILDECA et le président du Collège Scientifique de l'OFDT).

Le Collège scientifique est composé de personnalités aux compétences reconnues : médecins, pharmaciens, sociologues, économistes, le Chef d'Etat Major de l'Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants). Il est garant de l'indépendance scientifique de l'OFDT et formule avis et conseils sur les projets et travaux en cours.

L'OFDT a pour mission de répondre aux interrogations suivantes :

- Qui consomme ? Quels produits ? Avec quels risques et quels dommages ? Quelles sont les opinions sur les drogues ? Quelles réponses sont apportées au phénomène ? Comment évoluent les marchés et les usagers ?

Ses travaux sont publiés en intégralité et en libre accès sur son site internet : www.ofdt.fr.

1.3. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

Agence de l'Union Européenne (UE) créée en 1993 et basée à Lisbonne, l'EMCDDA permet la centralisation des informations réunies par les Etats membres relatives à l'étude, au suivi et à la lutte contre les conduites addictives. Il s'appuie sur le Réseau européen d'information sur les drogues et les toxicomanies (REITOX) regroupant les données transmises par les centres d'information nationaux de chacun des pays membres, tel l'OFDT en France. Ceci permet d'obtenir une évaluation des conduites addictives en Europe et de guider la politique de l'UE.

1.4. Organisation des Nations Unies et Organisation Mondiale de la Santé

Créé en 1945, l'Organisation des Nations Unies (ONU) est constitué de plusieurs organes, dont l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC). L'ONUDC assiste le Conseil de l'ONU dans le suivi de la mise en œuvre des conventions internationales sur le contrôle des drogues. Ce comité technique se réunit chaque année, et est à l'origine de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961, qui a défini les stupéfiants, leur classement et a fixé les règles de prévention, de formation et d'information du grand public et des professionnels de santé à ce sujet.

Existant depuis 1948, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est une des institutions spécialisées détachées de l'ONU. Elle possède un comité d'experts de la pharmacodépendance qui publie tous les quatre à cinq ans un rapport sur les données relatives aux substances psychoactives : nécessité de prévention, de surveillance, de classement sur la liste des stupéfiants, étude des conséquences de l'abus et de la dépendance à ces substances, etc. Ces rapports fournissent ainsi un état de lieu et des recommandations à l'usage des pays de l'ONU.

2. L'addictovigilance en France

2.1. Définition de l'addictovigilance

L'addictovigilance est définie par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) comme étant « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. » (45)

Elle a plusieurs missions, comprenant :

- **L'évaluation du potentiel d'abus et dépendance** d'un produit et ses risques ;
- **La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation** des médicaments psychoactifs ;
- **Le classement des produits psychoactifs** sur la liste des stupéfiants et des psychotropes ;
- **La diffusion d'alertes** aux professionnels de santé.

Existant depuis 1990 en France, ce système d'évaluation de la pharmacodépendance est en lien avec la MILDECA sur la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Il répond à des exigences fixées par l'OMS et l'ONU lors de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961 sur la mise en place de mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de santé et du grand public.

Le cadre réglementaire du système national d'évaluation de la pharmacodépendance est fixé par l'article R5132-99 du CSP (46). Il comprend plusieurs organes :

- L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) ;
- Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) ;
- La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) et son comité technique ;
- Les professionnels de santé et les entreprises ou organismes exploitant un médicament ou des produits psychoactifs.

2.2. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

Le Code de la santé publique fixe le rôle de l'ANSM dans l'évaluation de la pharmacodépendance.

Elle « assure la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures organisées. » (47)

L'ANSM est chargée de recueillir toutes les informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus, fournies par le CEIP, les fabricants et commerçants de substances, plantes et médicaments psychoactifs.

Elle doit transmettre ces informations à l'Agence Européenne du Médicament (EMA), et à l'Organe international de contrôle des stupéfiants de l'ONU et au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS.

2.3. La commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP)

Auparavant régie par cadre réglementaire, la CNSP est constituée, depuis 2013, par décision du Directeur Général de l'ANSM (48) : la Décision DG n°2016-103 du 7 mars 2016 est actuellement en vigueur et porte création d'une commission des stupéfiants et psychotropes à l'ANSM (49), détaillant ses rôles et composition.

Ses membres, nommés pour 3 ans renouvelables par le directeur de l'ANSM, sont choisis selon leurs compétences en pharmacologie, épidémiologie, toxicologie ou psychiatrie, sciences humaines et sociales. Au nombre de quatorze, ils élisent parmi eux un président et un vice-président.

La CNSP a un rôle consultatif auprès du directeur général de l'ANSM sur des problématiques concernant les produits psychoactifs. Ils sont chargés :

- D'évaluer les risques de pharmacodépendances, d'abus et d'usages détournés ;
- D'évaluer les produits psychoactifs pour leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes ou de réévaluer leur balance bénéfice/risque ;
- De proposer des mesures visant à favoriser le bon usage, des mesures de prévention ou de réduction du détournement de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs : par exemple la détermination ou la modification des conditions de prescription et de délivrance (50) ;
- De participer à l'application des décisions relatives aux substances et préparations vénéneuses.

La CNSP s'appuie sur les données transmises par les CEIP pour réaliser leur avis consultatif.

2.4. Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) (51)

Les CEIP sont spécialisés en pharmacologie clinique, en toxicologie analytique ou en épidémiologie.

Ils sont répartis sur le territoire français dans treize villes, au sein des CHU : Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Poitiers, Paris et Toulouse. Le réseau des CEIP est en relation avec sept centres correspondants (laboratoires de pharmacologie, de toxicologie ou centres antipoison) : deux à Marseille, deux à Nancy et trois à Paris.

L'article R5132-112 du CSP (52) fixe les missions des CEIP, réparties en trois grands axes :

- **Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance, d'abus des substances psychoactives** : via des données recueillies par des enquêtes annuelles ou la notification spontanée par les professionnels de santé. Ces informations permettent l'identification des risques pour la santé publique, des produits détournés et de leur mode de consommation.

- **Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus** : en répondant aux interrogations des professionnels de santé et du public, en publiant des bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance, en participant à la formation des étudiants, partenaires de santé et personnels médicaux et paramédicaux.
- **La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus.**

2.5. Outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance (53)

Depuis 2005, des études annuelles sont mises en place au niveau national sur diverses thématiques autour de la pharmacodépendance : recueil de données, enquêtes pharmaco-épidémiologiques.

2.5.1. Soumission chimique

Soumission chimique

Type d'étude	Recensement des cas enregistrés de soumission chimique ¹
Objectifs	Identification des substances et des dosages
	Identification des contextes et modus operandi
	Evaluation des conséquences cliniques
Population cible	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
	Centres antipoison
	Intervenants de la prise en charge des victimes ²

2.5.2. Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS)

Acronyme

ASOS

Signification	Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
Type d'étude	Collecte de l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants
Objectifs	Description de la population traitée par antalgiques stupéfiants
	Description des modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants
	Evaluation du respect des règles de prescription
	Comparaison des données recueillies
Population cible	Pharmaciens d'officine

2.5.3. Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES)

Acronyme

DRAMES

Signification	Décès en Relation avec L'abus de Médicaments Et de Substances
Type d'étude	Recensement des décès survenant chez les toxicomanes
Objectifs	Identification et quantification des substances en cause
	Estimation du nombre de décès liés à la drogue en France
Population cible	Toxicologues analystes volontaires et CEIP

¹ Soumission chimique : administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime

² Intervenants : Urgences médico-judiciaires, Urgences générales, Laboratoires de toxicologie, Services de police et de gendarmerie, Ministère de la Justice

2.5.4. Décès toxiques par antalgiques (DTA)

Acronyme	DTA
Signification	Décès Toxiques par Antalgiques
Type d'étude	Recueil prospectif des cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques
Objectifs	Identification des médicaments impliqués Evaluation de leur dangerosité Estimation de l'évolution du nombre de décès
Population cible	Experts toxicologues analystes volontaires

2.5.5. Notification spontanée (NOTS)

Acronyme	NOTS
Signification	Notification Spontanée
Type d'étude	Recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus
Objectifs	Système d'alerte Identification des produits faisant l'objet d'une pharmacodépendance ou d'abus
Population cible	La notification est une obligation réglementaire : pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens et fabricants de médicaments ou produits psychoactifs.

2.5.6. Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible (OSIAP)

Acronyme	OSIAP
Signification	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
Type d'étude	Recueil des ordonnances suspectes / falsifiées, présentées en pharmacie
Objectifs	Identification des médicaments détournés Déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux national et régional
Population cible	Réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine

2.5.7. Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire (OPEMA)

Acronyme	OPEMA
Signification	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
Type d'étude	Enquête pharmaco-épidémiologique
Objectifs	Recueil d'informations sur les caractéristiques sociodémographiques Recueil d'informations sur les consommations de produits Recueil d'informations sur l'état de santé des patients suivis ville
Population cible	Médecins généralistes

2.5.8. Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM)

Acronyme	OPPIDUM
Signification	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
Type d'étude	Etude pharmaco-épidémiologique transversale
Objectifs	Recueil d'informations concernant l'usage de substances psychoactives Surveillance de l'évolution de la consommation de psychotropes Alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration Alerter sur les associations de consommation de substances potentiellement dangereuses
Population cible	Sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire Tout sujet présentant une pharmacodépendance / sous traitement de substitution est inclus

2.5.9. Système d'identification national des toxiques et substances (SINTES) (53,54)

Acronyme	SINTES
Signification	Système d'Identification National des Toxiques et Substances
Objectifs	Apport d'une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites via : <ul style="list-style-type: none"> - Observation : synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis et mise en œuvre de recueils spécifiques auprès des usagers - Veille : système d'information rapide où transitent des signalements d'évènements sanitaires graves ou inhabituels. Recueil et analyse toxicologique de nouveaux produits ou à l'origine d'effets inattendus
Partenaires	Coordinateurs régionaux intervenant auprès des usagers (infirmiers, éducateurs, médecins, acteurs du milieu associatif) Laboratoires d'analyse : laboratoire du CHU de Caen, laboratoire de la Police Scientifique de Marseille, laboratoire du Service commun des douanes de Paris, laboratoire de toxicologie du CHU de Lille Services répressifs : police, douanes, gendarmerie, transmettant les résultats d'analyse des produits saisis par leurs services
En plus	C'est l'un des réseaux du dispositif TREND ³ mis en place par l'OFDT

³ TREND : Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

Partie 3 : Le mésusage à but récréatif des médicaments

1. Définitions

1.1. Médicaments

Un médicament est une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. (55) »

Tout médicament doit faire l'objet d'une AMM préalable.

1.2. Drogue, stupéfiant et psychotrope

Une substance psychotrope ou psychoactive agit sur les fonctions psychiques, sans forcément induire une dépendance. Elles figurent sur une liste fixée par arrêté ministériel.

Une drogue est une substance psychotrope susceptible de présenter une dépendance perturbant le fonctionnement du système nerveux central ou modifiant les états de conscience.

Les stupéfiants ont une définition juridique : ce sont les substances psychoactives interdites ou dont l'usage est contrôlé. Ils sont inscrits sur une liste fixée par arrêté ministériel et ont des conditions de détention, de prescription et de délivrance stricte (16).

Certains médicaments appartenant aux listes I et II des substances vénéneuses peuvent être soumis totalement ou partiellement au régime des stupéfiants : ce sont **les assimilés stupéfiants** (56).

2. Les règles de prescription

2.1. Prescriptions médicales obligatoires et facultatives (57)

Les médicaments sont répartis en deux grandes catégories concernant leurs conditions de prescription et de délivrance : les spécialités à prescription médicale obligatoire et celles dont la délivrance ne nécessite pas forcément une ordonnance.

Les spécialités contenant une molécule inscrite sur les listes I ou II des substances vénéneuses sont soumises à prescription car elles représentent un risque pour la santé ou nécessitent une surveillance particulière. Ces spécialités peuvent également être inscrites sur la liste des psychotropes ou des stupéfiants : elles devront répondre pour tout ou partie aux dispositions les concernant. Les médicaments non inscrits sur une de ces listes peuvent être délivrés sans ordonnance : leur prescription est facultative.

2.2. Rédaction et délivrance d'une ordonnance

2.2.1. Les prescripteurs (57)

Les médecins possèdent un droit de prescription large, seulement limité pour les médicaments à prescription restreinte. Les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les médicaments nécessaires à l'art dentaire.

Les sages-femmes ont l'autorisation de prescrire les médicaments, dispositifs médicaux et examens indiqués sur la liste fixée par arrêté ministériel.

Les masseurs-kinésithérapeutes ont le droit de prescrire, sauf indication contraire du médecin, certains dispositifs médicaux de série figurant sur la liste fixée par arrêté.

Les pédicures-podologues sont autorisés à prescrire des topiques à usage externe, des pansements, certaines prothèses et orthèses dont la liste est fixée par arrêté.

Les infirmiers peuvent prescrire, sauf indication contraire du médecin, certains dispositifs médicaux dont la liste est fixée par arrêté. Ils peuvent aussi procéder au renouvellement pour 6 mois maximum d'une prescription de contraceptifs oraux.

2.2.2. Les dispositions générales de prescription (57,58)

Pour ouvrir droit au remboursement par l'Assurance Maladie, les médicaments soumis ou non à prescription obligatoire doivent être prescrits sur une ordonnance dont les mentions suivantes sont obligatoires :

- Identification du prescripteur, avec son nom et son identifiant auprès des organismes de sécurité sociale, et le cas échéant la structure d'activité dans laquelle il exerce ;
- Identification du patient par son nom et son prénom ;

- La date de prescription ;
- La dénomination commune du principe actif (le nom de marque de la spécialité est facultatif) avec son dosage, la voie d'administration et la forme pharmaceutique ;
- La posologie ;
- La durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement ;
- La signature du prescripteur.

Si la durée de prescription dépasse un mois, l'ordonnance doit indiquer la durée totale de traitement ou le nombre de renouvellements (par période d'un ou trois mois). La durée totale de prescription ne peut excéder un an.

Certaines conditions de prescription se surajoutent en fonction de la catégorie à laquelle appartient le médicament :

- Médicament relevant des listes I et II des substances vénéneuses ;
- Médicament relevant de la législation des stupéfiants et assimilés stupéfiants ;
- Médicament appartenant à la classe des hypnotiques ou des anxiolytiques ;

Si une spécialité est citée dans plusieurs de ces catégories, ses conditions de prescription répondront au régime le plus strict (selon l'ordre décroissant : stupéfiant, liste I, liste II). Elle peut également faire partie des médicaments à prescription restreinte : les conditions seront combinées.

2.2.3. Les médicaments relevant des listes I et II (57,58)

Les conditions de prescription des médicaments relevant des listes I et II des substances vénéneuses reprennent celles citées ci-dessus et s'y surajoutent :

- La qualité et l'adresse du prescripteur ;
- Le mode d'emploi en plus de la posologie ;
- La durée de traitement ou le nombre d'unités de conditionnement avec le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription ;
- Le sexe et l'âge du patient, et si nécessaire sa taille et son poids (obligatoire si la prescription concerne un enfant de 0 à 14 ans).

La dispensation d'un médicament de la liste I ne peut se renouveler qu'en cas de mention expresse du prescripteur. Au contraire, s'il s'agit d'un médicament de la liste II, il peut être renouvelé sauf si la prescription l'exclut. Dans tous les cas, la durée de traitement ne peut pas dépasser douze mois.

2.2.4. Les stupéfiants (56,57,59,60)

La prescription de médicaments stupéfiants se fait sur une ordonnance sécurisée : en papier filigrané blanc naturel avec des caducées visibles en transparence, elle a des mentions pré-imprimées en bleu, un numéro de lot, un double carré en micro-lettre en bas à droite. D'autres spécialités non soumises à la législation des stupéfiants peuvent y figurer.

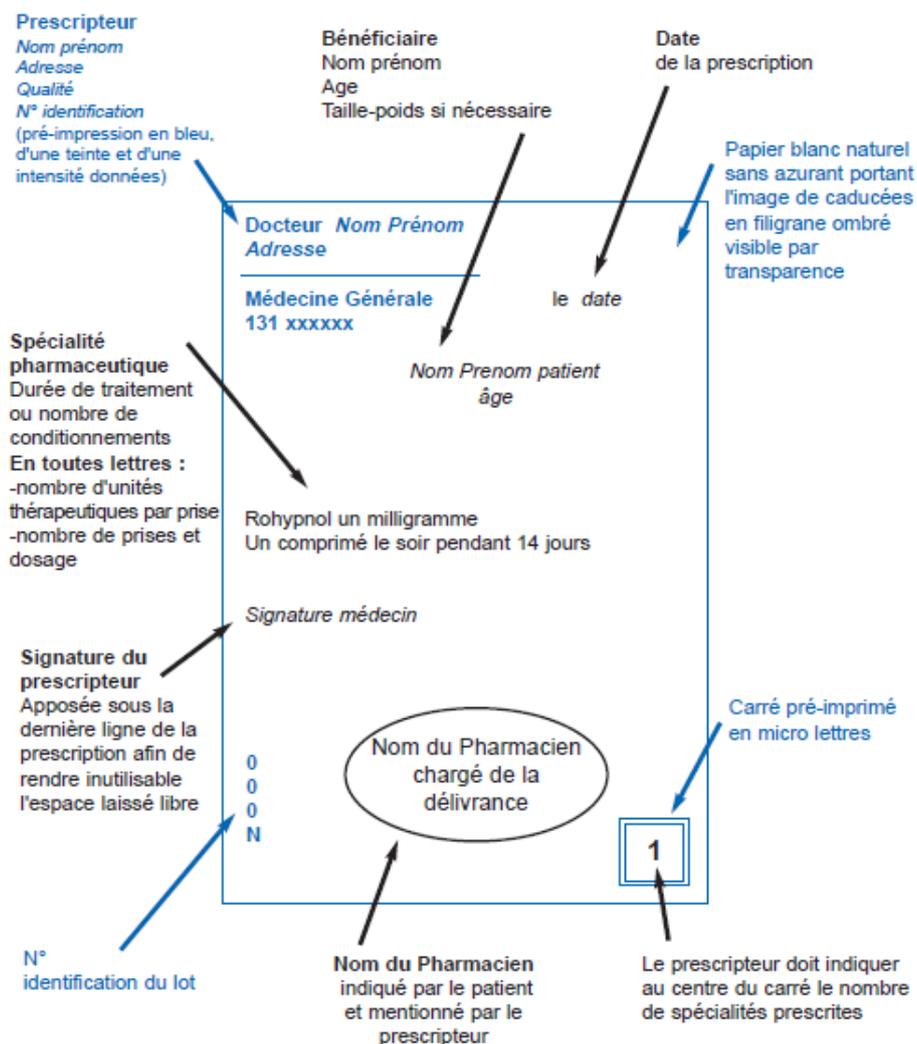


Figure 11 : Fac-similé d'une ordonnance sécurisée disponible sur ameli.fr (61)

Le prescripteur doit indiquer en toutes lettres (manuellement ou informatiquement) la spécialité ainsi que le dosage, le nombre d'unités par prise, le nombre de prises. La durée de prescription est de 28 jours maximum non renouvelable, sauf exceptions :

- **Méthadone en sirop** : durée maximale de prescription de 14 jours non renouvelable ;
- **Fentanyl et morphine injectables** : durée maximale de prescription de 7 jours non renouvelable.

La délivrance de certains médicaments à risque de détournement doit être fractionnée :

- **Fentanyl transdermique et voies orales** : prescription pour 28 jours avec un fractionnement par 14 jours ;

- **Méthadone toutes formes galéniques confondues** : prescription pour 28 jours avec un fractionnement par 7 jours.

Le prescripteur doit indiquer la durée de traitement correspondant à chaque fraction, mais il peut cependant l'exclure en inscrivant la mention « délivrance en une seule fois ». Le chevauchement est interdit : une nouvelle ordonnance établie par le même praticien ne peut pas chevaucher une période déjà couverte par une ordonnance précédente, sauf mention expresse sur l'ordonnance.

La prescription de certains médicaments à risque d'usage abusif ou de détournement doit indiquer le nom du pharmacien ou de la pharmacie où le patient va retirer la spécialité :

- Méthadone toutes formes galéniques confondues ;
- Méthylphénidate.

Pour pouvoir assurer la délivrance des médicaments stupéfiants, le pharmacien doit s'assurer de certains critères :

- L'ordonnance doit être présentée dans les 3 jours suivant son établissement ou dans les 3 jours suivant la fin de la fraction précédente : c'est le délai de carence. Au-delà de ce délai, le pharmacien doit déconditionner la spécialité pour ne délivrer que le nombre exact d'unités pour terminer le traitement prescrit.
- La délivrance se fait en unités thérapeutiques dont le nombre doit correspondre exactement à celui qui est prescrit : le déconditionnement est possible.
- Vérification de l'identité du porteur d'ordonnance : si celui-ci n'est pas le patient, le pharmacien doit enregistrer son nom et son adresse.

En plus des mentions obligatoires lors d'une délivrance de médicaments listés, le pharmacien doit indiquer :

- La quantité délivrée en unités thérapeutiques sur l'ordonnance (généralement prévue par les logiciels de gestion d'officine)
- La posologie prescrite, ses nom et adresse et le numéro d'ordre du médicament sur l'emballage du médicament.

Le pharmacien rend l'original de l'ordonnance au patient et en conserve une copie (électronique ou non) pendant 3 ans. La classification alphabétique et chronologique n'est pas obligatoire.

Les médicaments stupéfiants doivent faire l'objet d'une comptabilité des entrées et sorties dans un registre spécifique (registre papier classique ou enregistrées par un système informatique). Chaque entrée et chaque sortie doivent indiquer la date, la désignation du produit, la quantité et le fournisseur ou le patient. Une balance mensuelle des entrées et sorties est reportée sur le registre des stupéfiants ou bien est éditée informatiquement.

Le pharmacien ne peut délivrer de stupéfiants ou assimilés sur la base d'une ordonnance provenant d'un pays étranger : elle est par définition non sécurisée selon le droit français. En revanche, si l'intérêt de la santé du patient l'exige, il peut dispenser la quantité minimale nécessaire à la continuité du soin, le temps de permettre au patient d'obtenir une prescription valide.

Les conditions de prescription des stupéfiants disponibles en officine de ville sont récapitulées sous forme de tableaux ci-dessous.

	Méthylphénidate	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Prescripteurs autorisés	Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux médecins d'un centre du sommeil, neurologues, psychiatres et pédiatres	Prescription initiale hospitalière réservée aux médecins d'un CSAPA ou d'un service spécialisé en toxicomanie <i>Délégation à tout prescripteur avec présentation de l'ordonnance de délégation lors de la 1^{ère} délivrance</i>	Prescription initiale hospitalière réservée aux médecins d'un CSAPA ou hospitaliers <i>Délégation à tout prescripteur avec présentation de l'ordonnance de délégation lors de la 1^{ère} délivrance</i>
Ordonnance sécurisée		Oui	
Mention du pharmacien sur l'ordonnance		Oui	
Durée maximale		28 jours	14 jours
Durée de traitement délivrable	28 jours	7 jours maximum Sauf mention expresse « Délivrance en une seule fois »	
Renouvellement		Interdit	
Chevauchement		Interdit sauf mention expresse du prescripteur	
Délai de présentation		3 jours pour une délivrance totale, sinon exécution pour la durée restante	
Stockage sécurisé		Oui	

Tableau II : Récapitulatif des conditions de prescription du méthylphénidate, de la méthadone gélule et sirop

	Oxycodone voie orale	Morphine voie orale	Morphine injectable ⁴
Prescripteurs autorisés		Tout prescripteur	
Ordonnance sécurisée		Oui	
Mention du pharmacien sur l'ordonnance		Non	
Durée maximale		28 jours	7 jours
Durée de traitement délivrable		28 jours	7 jours
Renouvellement		Interdit	
Chevauchement		Interdit sauf mention expresse du prescripteur	
Délai de présentation		3 jours pour une délivrance totale, sinon exécution pour la durée restante	
Stockage sécurisé		Oui	

Tableau III : Récapitulatif des conditions de prescription de l'oxycodone, de la morphine voie orale et injectable

⁴ Sous forme de préparations injectables autres que celles administrées par des systèmes actifs de perfusion. Ces dernières sont soumises aux mêmes règles que la morphine voie orale.

	Hydromorphone	Fentanyl transdermique	Fentanyl transmuqueux
Prescripteurs autorisés	Tout prescripteur		
Ordonnance sécurisée	Oui		
Mention du pharmacien sur l'ordonnance	Non		
Durée maximale	28 jours		
Durée de traitement délivrable	28 jours	14 jours maximum sauf mention expresse « Délivrance en une seule fois »	7 jours maximum sauf mention expresse « Délivrance en une seule fois »
Renouvellement	Interdit		
Chevauchement	Interdit sauf mention expresse du prescripteur		
Délai de présentation	3 jours pour une délivrance totale, sinon exécution pour la durée restante		
Stockage sécurisé	Oui		

Tableau IV : Récapitulatif des conditions de prescription de l'hydromorphone, du fentanyl transdermique et voie orale

2.2.5. Les assimilés stupéfiants (56,57,60,62)

Quelques médicaments des listes I et II sont soumis pour tout ou partie au régime particulier des stupéfiants pour des raisons de santé publique, notamment à cause du risque de détournement de leur usage : ce sont les assimilés stupéfiants.

Contrairement aux stupéfiants, aucun délai de carence ne s'applique : le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois, comme pour toute prescription. Les autres dispositions relatives à la réglementation des stupéfiants s'appliquent également dont la conservation d'une copie des ordonnances pendant 3 ans (sauf pour le zolpidem). En revanche, ni le stockage sécurisé ni la tenue d'une balance mensuelle ne sont exigés.

	Buprénorphine ≤ 0,2 mg TEMGESIC®	Midazolam BUCCOLAM®	Clonazépan RIVOTRIL®
Prescripteurs autorisés	Tout médecin	Prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et pédiatres	
Ordonnance sécurisée	Obligatoire		
Mention du pharmacien sur l'ordonnance	Non		
Durée maximale	12 mois	12 semaines	
Durée de traitement délivrable	30 jours		
Renouvellement	Par tout médecin dans la limite de 12 mois		Par tout médecin dans la limite de 12 semaines
Chevauchement	Autorisé	Interdit sauf mention expresse du prescripteur	
Délai de présentation	Aucun délai de carence		
Stockage sécurisé	Non		

Tableau V : Récapitulatif des conditions de prescription de la buprénorphine bas dosage, du midazolam et du clonazépan

	Clorazépate > 20 mg TRANXENE®	Tianeptine STABLON®	Zolpidem STILNOX®	Buprénorphine > 0,2 mg SUBUTEX®
Prescripteurs autorisés	Tout médecin			
Ordonnance sécurisée	Obligatoire			
Mention du pharmacien sur l'ordonnance	Non		Oui	
Durée maximale	28 jours			
Durée de traitement délivrable	28 jours		7 jours maximum sauf mention expresse « Délivrance en une seule fois »	
Interdit				
Chevauchement	Interdit sauf mention expresse du prescripteur			
Délai de présentation	Aucun délai de carence			
Stockage sécurisé	Non			

Tableau VI : Récapitulatifs des conditions de prescription du clorazépate, du zolpidem, de la tianeptine, de la buprénorphine haut dosage

2.2.6. Les hypnotiques et anxiolytiques (56)

Les médicaments à propriétés anxiolytiques et hypnotiques figurant sur la liste I des substances vénéneuses ont une durée maximale de prescription limitée, pour des motifs de santé publique.

Elle est de douze semaines pour les anxiolytiques. Elle est de quatre semaines pour les hypnotiques dont l'AMM mentionne l'indication « insomnie » et dont le dosage n'est pas exonéré (cas de la mélatonine pour un dosage inférieur à 1 mg en libération immédiate qui est exonéré de liste et n'est donc pas soumis à prescription).

Médicaments anxiolytiques		Médicaments hypnotiques	
Dénomination commune	Princeps	Dénomination commune	Princeps
Alprazolam	XANAX®	Estazolam	NUCTALON®
Bromazépam	LEXOMIL®	Loprazolam	HAVLANE®
Bupirone	/	Lormétazépam	NOCTAMIDE®
Chlordiazépoxide	LIBRAX®	Nitrazepam	MOGADON®
Clobazam	URBANYL®	Zopiclone	IMOVANE®
Clorazépate dipotassique	TRANXENE®	Zolpidem	STILNOX®
Clotiazépam	VERATRAN®		
Diazépam	VALIUM®		
Ethyl-loflazépate	VICTAN®		
Etifoxine	STRESAM®		
Hydroxyzine	ATARAX®		
Lorazépam	TEMESTA®		
Nordazépam	NORDAZ®		
Oxazépam	SERESTA®		
Prazépam	LYSANXIA®		

Tableau VII : Récapitulatif des médicaments anxiolytiques et hypnotiques commercialisés en France

3. Risque d'usage détourné ou de dépendance

L'ANSM indique une liste de médicaments avec risque d'usage détourné ou de dépendance qu'elle a placés sous surveillance (63) :

Spécialités	Principe actif
ABSTRAL [®] , ACTIQ [®] , EFFENTORA [®] , INSTANYL [®] , PECFENT [®]	Fentanyl
CONCERTA [®] , QUASYM [®] , RITALINE [®]	Méthylphénidate
CONTRAMAL [®] , TOPALGIC [®] , IXPRI [®] , ZALDIAR [®]	Tramadol +/- paracétamol
MEOPA [®] , ANTASOL [®] , ENTONOX [®] , KALINOX [®] , OXYNOX [®]	Protoxyde d'azote et oxygène
METHADONE AP-HP [®] , SIROP ET GELULES	Méthadone
RIVOTRIL [®]	Clonazépam
ROHYPNOL [®]	Flunitrazépam
STABLON [®]	Tianeptine
STILNOX [®]	Zolpidem
SUBUTEX [®]	Buprénorphine
XYREM [®]	Oxybate de sodium

L'enquête OSIAP permet de déterminer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national grâce au recueil d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Les résultats de 2015 indiquent que les médicaments ayant fait l'objet d'une falsification les plus cités sont :

- **Les benzodiazépines et apparentés** (représentant à elles seules plus de 55% des citations) ;
- **Certains antalgiques de paliers III** : la morphine et l'oxycodone ;
- **Certains antalgiques de paliers II** : le tramadol et la codéine (seuls ou en association avec le paracétamol) ;
- **Les traitements substitutifs aux opiacés** : la buprénorphine et la méthadone ;

Des signaux sont également apparus depuis 2014 concernant le tropicamide (présent dans la spécialité MYDRIATICUM[®]). D'autres spécialités ont fait l'objet de points d'information de la part de l'ANSM via des lettres aux professionnels de santé sur le risque de détournement, d'abus ou de pharmacodépendance :

- **Les médicaments contenant une association de paracétamol et de poudre d'opium** (LAMALINE[®] et IZALGI[®]) ;
- **Les médicaments contenant de la prégabaline** (un antiépileptique analogue du GABA) ;
- **Les antinaupathiques à base d'antihistaminiques** ;
- **Les médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H1.**

D'après l'enquête OPPIDUM 2015, d'autres signaux de détournement sont mis en évidence concernant :

- **Le trihexyphénydyle** (un antiparkinsonien à action anticholinergique centrale et périphérique) ;
- **La quétiapine** (un neuroleptique atypique).

Chacune de ces molécules sera détaillée, excepté le protoxyde d'azote et l'oxybate de sodium qui appartiennent à la réserve hospitalière, et le flunitrazépam, retiré du marché en 2013.

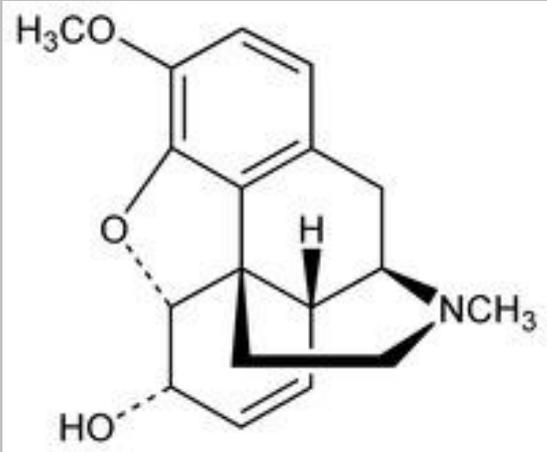
4. Les médicaments soumis à prescription à risque de détournement de leur usage

4.1. Les antalgiques de palier II

4.1.1. Poudre d'opium (29,64–67)

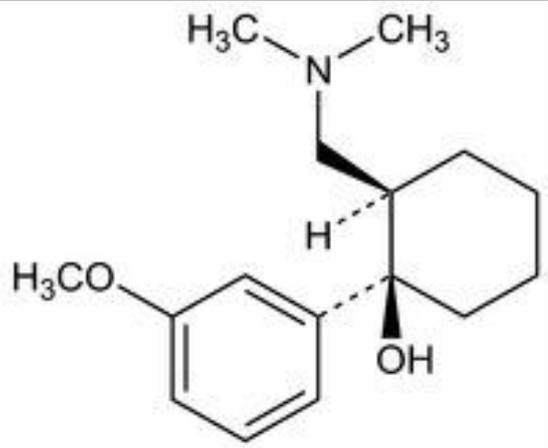
Spécialités concernées	IZALGI® et LAMALINE®
Indications de l'AMM	Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.
Mécanisme d'action	Poudre d'opium : contient de multiples alcaloïdes, dont de la morphine, de la codéine, etc. IZALGI® : présence de 25 mg de poudre d'opium par gélule (soit 2,5 mg de morphine) LAMALINE® : présence de 10 mg de poudre d'opium par gélule (soit 1 mg de morphine) Analgésique opiacé se fixant sur les récepteurs μ aux opiacés du système nerveux central
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui En cas de d'utilisation prolongée et/ou à des doses supra-thérapeutiques
Modalités d'obtention	Quelques cas de nomadisme pharmaceutique et/ou médical 29 OSIAP entre 2012 et 2015
Modalités de consommation	Profil « type » de sujets abuseurs : femme, 50 ans ayant des antécédents psychiatriques, avec associations de médicaments à visée antalgique et/ou anxiolytique LAMALINE® : <ul style="list-style-type: none">- 4 cas d'abus répertoriés dans OPEMA 2013-2015- 9 cas d'usage abusif dans OPPIDUM 2012-2015 IZALGI® : <ul style="list-style-type: none">- 3 cas d'abus/dépendance et 2 cas d'intoxication volontaire répertoriés depuis 2016.
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépresseur et euphorisant
Risques	Pharmacodépendance aux opioïdes Syndrome de sevrage aux opioïdes Surdosage en paracétamol Erreurs ou mésusage en cas de relais entre les spécialités associant le paracétamol et/ou la poudre d'opium

4.1.2. Codéine (29,66,68–71)

Spécialités concernées	DICODIN[®], CODOLIPRANE[®], DAFALGAN CODEINE[®], KLIPAL[®]
Indications de l'AMM	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.
Mécanisme d'action	Antalgique morphinique pur de faible activité (1/10 ^e de la morphine par voie orale) par fixation sur les récepteurs μ aux opiacés.
Formule chimique⁵	 <p>Dénomination IUPAC : (5R,6S)-7,8-dihydro-4,5-époxy-3-méthoxy-N-méthylmorphinan-6-ol</p>
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Liste I pour les spécialités contenant plus de 20 mg de codéine Exonération de liste pour les spécialités contenant au total moins de 300 mg de codéine ou moins de 20 mg de codéine par unité thérapeutique :</p> <p>➔ Délivrance limitée à une seule boîte sans prescription médicale <i>Toutes les spécialités non listées contenant de la codéine portent cette mention.</i></p>
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui
Modalités d'obtention	<p>2^e médicament cité en 2015 dans les ordonnances suspectes (6^e en 2014) OPEMA 2015 : 1% des sujets dépendants consomment un médicament contenant de la codéine</p>
Modalités de consommation	<p>Codéine = 3^e antalgique consommé. 1^{er} rang des indicateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose supérieure à l'AMM - Abus ou dépendance - Alcool concomitant
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépresseur et euphorisant
Risques	<p>Pharmacodépendance aux opioïdes Syndrome de sevrage aux opioïdes Surdosage en paracétamol DTA 2015 : imputé dans près de 25% des décès toxiques par antalgiques</p>

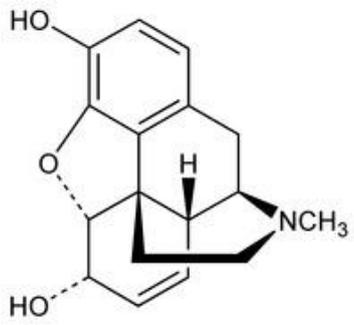
⁵ Toutes les formules et structures chimiques sont tirées du Merck index (72,73)

4.1.3. Tramadol (29,66,68–71,74–77)

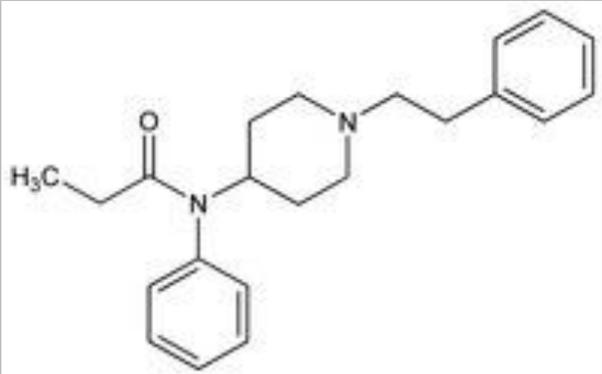
Spécialités concernées	CONTRAMAL[®], TOPALGIC[®] et génériques IXPRIM[®], ZALDIAR[®] et génériques
Indications de l'AMM	Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses
Mécanisme d'action	Antalgique morphinique pur de faible activité (1/5 ^e de la morphine en voie orale) avec fixation sur les récepteurs μ aux opiacés et une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>Dénomination IUPAC : (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-rel-2- [[diméthylamino)méthyl]- 1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol</p> </div> </div>
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui Pouvant survenir à dose thérapeutique
Responsable d'une dépendance	Oui Pouvant survenir à dose thérapeutique et pour des traitements de courte durée
Modalités d'obtention	Cas de falsification d'ordonnances Nomadisme pharmaceutique/médical Cas d'obtention illégale sur internet, vol
Modalités de consommation	<p>Utilisation hors AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Automédication de troubles psychiques à visée antidépressive ou anxiolytique - Dans les douleurs migraineuses - Comme traitement substitutif des opiacés - Utilisation conjointe à un opioïde fort pour augmenter l'effet antalgique - Correction du syndrome de sevrage aux opiacés (notamment à la méthadone) <p>Association à l'alcool pour majoration de ses effets Conduite dopante dans le cyclisme OPEMA 2015 : le tramadol est l'opiacé le plus consommé (29%)</p>
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépressif (anxiolytique et sédatif) et euphorisant Effet stimulant (désinhibition, stimulation dans un contexte de surmenage professionnel)
Risques	Crises convulsives Hypoglycémie Hyponatrémie Dépression respiratoire pouvant conduire à l'arrêt respiratoire et au décès DTA 2015 : imputé dans 34% des décès toxiques par antalgiques

4.2. Les antalgiques de palier III

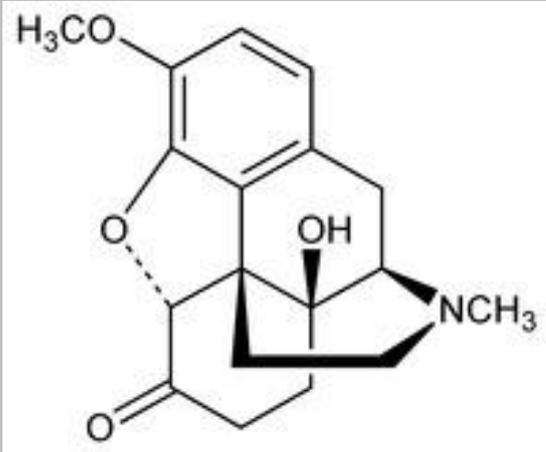
4.2.1. Sulfate de morphine (29,66,68,69,78–80)

Spécialités concernées	SKENAN[®], ACTISKENAN[®], MOSCONTIN[®], SEVREDOL[®], ORAMORPH[®]
Indications de l'AMM	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.
Mécanisme d'action	Agoniste pur des récepteurs μ aux opiacés
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="margin-left: 20px;"> <p>Dénomination IUPAC : (5R,6S)-7,8-didésydro-4,5-époxy-N-méthylmorphinan-3,6-diol</p> </div> </div>
Conditions de prescription et de délivrance	Stupéfiant
Présence d'un syndrome de sevrage	<p>Oui Nécessité d'une diminution progressive des doses. <i>Caractérisé par les symptômes suivants : anxiété et irritabilité, frissons, bouffées de chaleur et sudation, larmoiement, mydriase, douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhées, arthralgies et myalgies.</i></p>
Responsable d'une dépendance	<p>Oui Dépendance physique et psychique</p>
Modalités d'obtention	<p>Cas de falsification d'ordonnances Nomadisme pharmaceutique/médical Cas d'obtention illégale sur internet, vol OPEMA 2015 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2^e opiacé le plus consommé - L'un des trois opiacés les plus détournés, - Le premier par obtention illégale, <p>OPPIDUM 2015 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3^e médicament parmi ceux ayant la plus grande part d'obtention illégale (72%) derrière la kétamine et le clonazépam.
Modalités de consommation	<p>Usages hors AMM comme TSO : 10,2% des cas de notifications spontanées en 1996 et 2012, dont 48% l'utilisant en voie IV - <i>Ces cas ne comprennent pas l'utilisation comme TSO en concertation avec le médecin conseil de l'Assurance Maladie</i></p> <p>Usage abusif : 89,8% des cas de notifications spontanées entre 1996 et 2012 Utilisation en voie IV par plus de 70% des abuseurs (OPPIDUM 2015) Consommée par 1 à 3% des patients inclus dans les études OPPIDUM entre 1996 et 2012 SKENAN[®] : spécialité la plus citée dans les OSIAP entre 2001 et 2012 (79,3%)</p>
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépresseur et euphorisant
Risques	<p>Complications infectieuses suite à l'injection intraveineuse (endocardite, fasciite nécrosante) Troubles psychiques (agressivité, malaise, troubles de la conscience) Syndrome de sevrage Décès par overdose : la somnolence peut être le signe précoce d'une dépression respiratoire suivi par myosis extrême, hypotension, hypothermie et enfin coma. DTA 2015 : imputé dans 32% des décès toxiques par antalgiques</p>

4.2.2. Fentanyl transmuqueux (29,66,68,69,81–83)

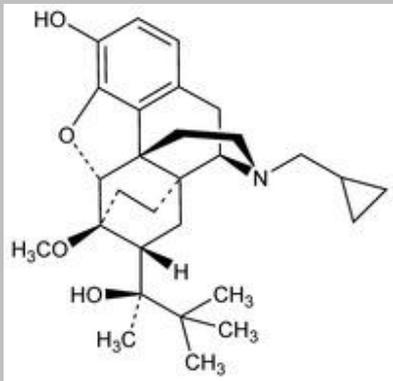
Spécialités concernées	ABSTRAL[®], ACTIQ[®], EFFENTORA[®], INSTANYL[®], PECFENT[®]
Indications de l'AMM	Traitement des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Mécanisme d'action	Antalgique opioïde de forte activité (150 à 300 fois l'activité de la morphine par voie orale) par fixation sur les récepteurs μ aux opiacés
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>Dénomination IUPAC : N-phényl-N-[1-(2-phényléthyl)-4-pipéridinyl]propanamide</p> </div> </div>
Conditions de prescription et de délivrance	Stupéfiant limité à 28 jours avec fractionnement par 7 jours
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui Effet indésirable notifié comme peu fréquent
Modalités d'obtention	Prescription hors AMM OSIAP en augmentation pour la période 2013-2015 (passant d'une en 2011 et 2012 à 8 en 2013, 6 en 2014 et 3 en 2015).
Modalités de consommation	<p>Usages abusifs et détournés : soumission chimique, abus et dépendance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'effet euphorisant / stimulant / antidépresseur dans 10% des cas d'abus et dépendance. - Représentant 32% des notifications spontanées concernant le fentanyl <p>Usages hors AMM exposant à un risque de pharmacodépendance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de traitement de fond opioïde, absence de titration, dose excessive prescrite, indications hors AMM (douleurs chroniques d'origine non cancéreuse, douleurs rhumatologiques, douleurs liées aux soins d'escarres, douleurs neuropathiques, etc.) ➔ Représentant 35% des prescriptions de fentanyl signalées lors des enquêtes ASOS de 2013 à 2015. ➔ Seuls 50% des patients ayant eu au moins un remboursement pour du fentanyl dispose d'une exonération Affection Longue Durée (ALD) cancer <p>Intoxication accidentelle, notamment infantile</p>
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépressueur et euphorisant
Risques	Risque d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant Troubles psychiques (agressivité, malaises, troubles de la conscience) Syndrome de sevrage Décès par overdose : la somnolence peut être le signe précoce d'une dépression respiratoire suivi par myosis extrême, hypotension, hypothermie et enfin coma.

4.2.3. Oxycodone (29,66,84)

Spécialités concernées	OXYCONTIN[®], OXYNORM[®], OXYNORMORO[®]
Indications de l'AMM	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse
Mécanisme d'action	Antalgique opioïde de forte activité (2 fois l'activité de la morphine par voie orale) par fixation sur les récepteurs μ aux opiacés.
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>Dénomination IUPAC : (5R)-4,5-α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-N-méthyl-morphinan-6-one</p> </div> </div>
Conditions de prescription et de délivrance	Stupéfiant
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui Effet indésirable notifié comme peu fréquent
Modalités d'obtention	0,7% des OSIAP de 2012 concernent l'oxycodone (soit 6 ordonnances) <ul style="list-style-type: none"> - Chevauchements - Non respect des conditions de prescription - Falsifications Obtention illégale : détournement du traitement d'un tiers, deals Nomadisme médical
Modalités de consommation	9 signalements OPPIDUM entre 2008 et 2011, 5 signalements en 2012 : <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation de la voie intraveineuse et de la voie inhalée - Patients en demande de sevrage suite à une prise en charge d'une douleur chronique
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépresseur et euphorisant
Risques	Comparables à morphine et fentanyl

4.3. Les traitements substitutifs aux opiacés

4.3.1. Buprénorphine haut dosage (BHD) (29,66,68,69,71,79,85,86)

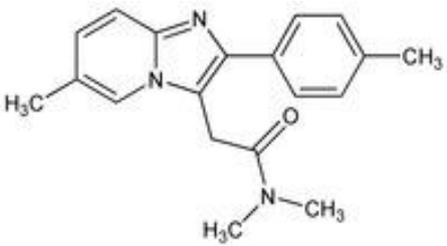
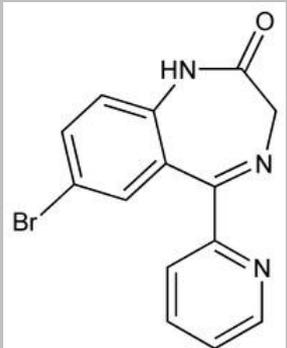
Spécialités concernées	SUBUTEX® et génériques
Indications de l'AMM	Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.
Mécanisme d'action	Agoniste des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ aux opiacés (30 fois l'activité antalgique de la morphine par voie orale)
Formule chimique	 <p>Dénomination IUPAC : (5<i>R</i>,7<i>R</i>)-N-(cyclopropylméthyl)-R-(1,1-diméthyléthyl)-4,5-époxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-méthoxy-6,14-éthanomorphinan-7-méthanol</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Assimilé stupéfiant
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui
Modalités d'obtention	<p>Nomadisme médical (10% des notifications spontanées concernant un abus/dépendance) Obtention illégale : marché noir (19% des obtentions), don (5,5%), falsifications d'ordonnance</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10% des patients traités par BHD dans le cadre d'un protocole l'obtiennent illégalement - L'obtention illégale de SUBUTEX® est 2 fois plus fréquente que celle des génériques (2%VS 6%) <p>6^e place des OSIAP en 2015 (6,9% des citations) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} place parmi les stupéfiants et assimilés
Modalités de consommation	<p>D'après l'étude OPPIDUM 2015,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 94% des patients utilisent la voie orale - 7% l'injection intraveineuse (dont 10% des patients sous SUBUTEX® VS 2% des patients sous BHD générique) ; - 9% la voie nasale ; - 1% la voie inhalée. <p>Classée 1^{ère} parmi les médicaments détournés de leur usage en voie nasale</p> <ul style="list-style-type: none"> - 62,5% des citations de médicaments sniffés <p>Classée 2^{nde} parmi les médicaments détournés de leur usage en voie intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38% des citations de médicaments injectés (derrière la morphine : 50%)
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépresseur et euphorisant
Risques	Complications infectieuses suite à l'injection intraveineuse (endocardite, arthrites, abcès pulmonaires ou spléniques ou pancréatiques, méningites, candidoses). Complications au point d'injection (locale, veineuse, artérielle). Syndrome de sevrage, état de manque Arrêt cardio-respiratoire, décès

4.3.2. Méthadone (29,68,69,79,80,87-90)

Spécialités concernées	Méthadone AP-HP, sirop et gélules
Indications de l'AMM	<p>Sirop : Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.</p> <p>Gélule : Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins 1 an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.</p>
Mécanisme d'action	Agoniste des récepteurs opiacés, principalement les récepteurs μ .
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>Dénomination IUPAC : 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone</p> </div> </div>
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Soumis au régime des stupéfiants</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avec limitation de durée de prescription de 14 jours pour la forme sirop.
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui
Modalités d'obtention	<p>OPPIDUM 2015 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obtention illégale chez 8% des patients en 2015 (9% pour la forme sirop, 7% pour la forme gélule) <p>Représente 0,9% des citations dans les OSIAP en 2015 (en augmentation par rapport à 2014)</p>
Modalités de consommation	<p>Voie orale majoritaire</p> <p>Représente 2% des citations de médicaments détournés par voie injectable</p> <p>Représente 4% des citations de médicaments détournés par voie nasale (forme gélule)</p>
Effets recherchés	Effet type « opioïde » : dépresseur et euphorisant
Risques	<p>Risque d'abus, mésusage et surdosage accidentel notamment chez l'enfant</p> <p>DRAMES 2015</p> <p>Décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence de 2 décès pour 1000 patients traités (supérieure à l'incidence des décès liés à la BHD : 0,32 pour 1000). <p>DRAMES 2013</p> <p>Usage chez des patients naïfs de traitement antérieur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concerne 7% des décès liés à la méthadone (sous-estimation possible à cause de la difficulté d'obtention de l'information)

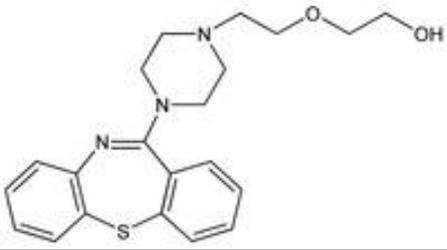
4.4. Les psycholeptiques

4.4.1. Anxiolytiques et hypnotiques : les benzodiazépines et apparentés (29,66,68,69,79,80,91–94)

Indications de l'AMM	<p>Anxiolytiques : traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.</p> <p>Hypnotiques : troubles sévères du sommeil chez l'adulte en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire</p>
Mécanisme d'action	<p>Agonistes des récepteurs GABA_A/canal chlore, à l'origine d'un potentiel post-synaptique inhibiteur</p>
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>Dénomination IUPAC : N,N,6-triméthyl-2-(4-méthylphényl)imidazo[1,2-R]pyridine-3-acétamide</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Structure chimique du zolpidem.</p>
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div style="margin-left: 20px;"> <p>Dénomination IUPAC : 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridinyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Structure chimique du bromazepam</p>
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Liste I sauf zolpidem (assimilé stupéfiant) Prescription limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques Prescription limitée à 4 semaines pour les hypnotiques</p>
Syndrome de sevrage ?	<p>Oui : nécessité d'une décroissance progressive comprise dans la période de prescription</p> <p>Symptômes : insomnies, céphalées, anxiété, myalgies, irritabilité voire plus rarement agitation, confusion, paresthésies des extrémités, hallucinations, convulsions.</p>
Responsable d'une dépendance ?	<p>Oui</p> <p>Survenant à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteurs de risque particulier</p> <p>Fréquence ≈ 1% des effets indésirables graves attribués aux benzodiazépines en France</p>
Modalités d'obtention	<p>Obtention par prescription dans 71 à 95% des cas, selon molécules</p> <p>OSIAP 2015 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zolpidem : 36,2% des citations - Bromazepam : 9,5% des citations - Alprazolam : 9,3% des citations
Modalités de consommation	<p>Dans un but sédatif chez les patients traités pour insomnie</p> <p>Dans un but récréatif pour obtenir un état d'euphorie et d'exaltation avec notamment des cas d'injections intraveineuses de zolpidem</p> <p>Consommation excessive par rapport aux mentions de l'AMM</p> <p>Cas de soumission chimique (zolpidem et bromazepam sont les principales molécules citées)</p>

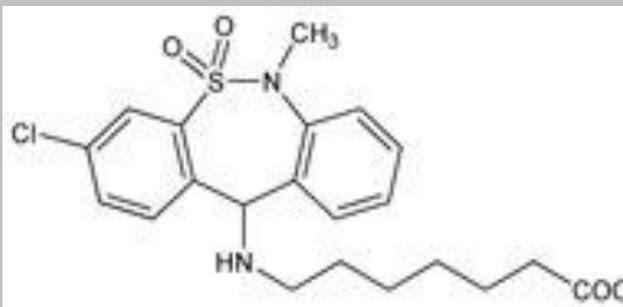
Effets recherchés	Effets déprimeurs (sédation, anxiolytique) Effets euphorisants (notamment pour le zolpidem)
Palmarès OSIAP 2014 et OPEMA 2015	<p>Les plus fréquemment citées sur les ordonnances suspectes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zolpidem 2. Bromazépam 3. Zopiclone 4. Alprazolam 5. Oxazépam 6. Lormétazepam <p>Les plus consommées :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oxazépam 2. Bromazépam 3. Alprazolam 4. Diazepam 5. Zolpidem 6. Zopiclone
Quelques chiffres (93,94)	<p>Usage abusif : représente 0,6% à 0,8% des effets indésirables graves attribués aux benzodiazépines en France</p> <p>Durée de consommation excessive :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 2012, parmi les 7 millions de consommateurs français de benzodiazépines anxiolytiques, 16,3% suivent leur traitement de façon continue dont la moitié d'entre eux pendant un temps médian de 5,9 ans - En 2012, parmi les 4,2 millions de consommateurs français de benzodiazépines hypnotiques, 17,4% suivent leur traitement de façon continue dont la moitié d'entre eux pendant un temps médian de 5 ans. - Mais baisse de cette tendance de 2012 à 2014 : 15% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines (soit environ 100 000 personnes) avaient un premier épisode de traitement d'une durée non conforme aux recommandations. <p>Doses supérieures aux recommandations de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez 35% des consommateurs de benzodiazépines hypnotiques - Chez 5% des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques <p>Consommation simultanée d'au moins 2 benzodiazépines chez 22% des consommateurs</p>
Risques	<p>Amnésie antérograde</p> <p>Altération des fonctions psychomotrices, à risque de chutes</p> <p>Troubles du comportement pouvant imposer l'arrêt du traitement selon le degré de sévérité : aggravation de l'insomnie, irritabilité/agitation, idées délirantes, désinhibition, euphorie.</p> <p>Démence (lien encore incertain)</p>

4.4.2. Antipsychotique : la quétiapine (29,66,95)

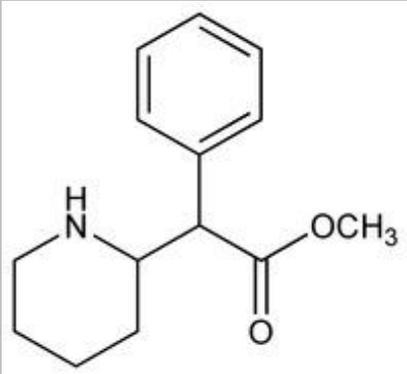
Spécialités concernées	XEROQUEL® et génériques	
Indications de l'AMM	Traitement de la schizophrénie Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires Prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs dans les troubles bipolaires (non remboursé par la sécurité sociale) Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients présentant un trouble dépressif majeur (non remboursé par la sécurité sociale)	
Mécanisme d'action	Antipsychotique atypique possédant un métabolite actif : la norquétiapine. Action de la quétiapine et de la norquétiapine : <ul style="list-style-type: none"> - Antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ : augmentation de la libération de dopamine, effet anti-déficitaire - Antagonisme des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 : effet anti-productif 	
Formule chimique		Dénomination IUPAC : 2-[2-(4-dibenzo(1,4)-thiazépin-11-yl-1-pipérazinyl)éthoxy]éthanol
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui : Sevrage progressif sur au moins une à deux semaines Symptômes : <i>insomnies, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, sensations vertigineuses et irritabilité.</i>	
Responsable d'une dépendance	Oui Mais non notifié dans le RCP (3 cas de dépendance sur 109 signalements de détournement lors d'OPPIDUM 2012-2014)	
Modalités d'obtention	OSIAP 2012-2014 : <ul style="list-style-type: none"> - 6 ordonnances falsifiées et 3 hors enquête OPPIDUM 2012-2014 : 109 signalements dont 75% concernaient des patients traités par TSO (dont 50% par la méthadone) <ul style="list-style-type: none"> - Obtention illégale (deal, don, prescripteurs multiples) - Utilisation à dose supérieure à l'AMM - Consommation concomitante à l'alcool - Abus et dépendance 	
Modalités de consommation	Pas de signal important d'abus ou détournement en France actuellement (mais phénomène émergent aux Etats-Unis et en Australie) : cas d'abus plutôt que de dépendance Caractéristiques des consommateurs : hommes à antécédents d'abus d'alcool ou de substances psychoactives et de maladies psychiatriques. Voie d'administration : orale ++, quelques cas d'inhalation, voie nasale ou intraveineuse	
Effets recherchés	Effets déprimeurs (calmants)	
Risques	Signes de surdosage : <ul style="list-style-type: none"> - Exagération des effets pharmacologiques : somnolence, sédation, tachycardie, hypotension, effets anticholinergiques. - Allongement du QT, rhabdomyolyse, rétention urinaire - Convulsions, état de mal épileptique - Confusion mentale, délire et/ou agitation - Dépression respiratoire, coma, voire décès. 	

4.5. Les psychoanaleptiques

4.5.1. Antidépresseur : la tianeptine (29,66,68,79,80,96–99)

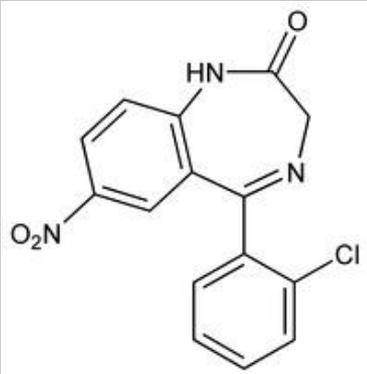
Spécialité concernée	Tianeptine = STABLON®
Indications de l'AMM	Episodes dépressifs majeurs
Mécanisme d'action	Inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine
Formule chimique	 <p>Dénomination IUPAC : Acide 7-[(3-chloro-6,11-dihydro-6-méthyl-5,5-dioxidodibenzo[1,2]thiazepin-11-yl)amino]heptanoïque</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Assimilé stupéfiant soumis en partie au régime particulier des stupéfiants
Syndrome de sevrage ?	Oui Nécessité d'un arrêt progressif sur au moins une à deux semaines
Responsable d'une dépendance ?	Oui Fréquence : 1 pour 1000
Modalités d'obtention	Cas de falsification d'ordonnance Nomadisme médical et/ou pharmaceutique 1 ^{ère} position parmi les antidépresseurs pour d'indicateur d'obtention illégale (OPPIDUM 2010)
Modalités de consommation	Tentatives de sevrage difficiles, représentant un frein à l'arrêt Cas d'abus ou de surconsommation : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} position parmi les antidépresseurs pour l'indicateur abus et dépendance et prise concomitante d'alcool - 2^e position parmi les antidépresseurs pour l'indicateur dose supérieure à l'AMM
Effets recherchés	Effet dépresseur et anxiolytique

4.5.2. Psychostimulant : le méthylphénidate (29,69,79,80,100–102)

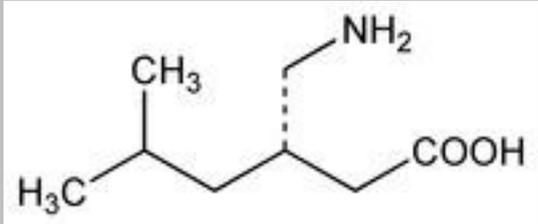
Spécialités concernées	CONCERTA[®], MEDIKINET[®], QUASYM[®], RITALINE[®]
Indications de l'AMM	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant ≥ 6 ans RITALINE [®] 10 mg : Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
Mécanisme d'action	Apparenté à l'amphétamine, il bloquerait la recapture de la noradréline et de la dopamine au niveau des neurones pré-synaptiques et augmenterait la libération de ces monoamines
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Dénomination IUPAC : 2-phényl-2-pipéridine-2-acétate de méthyle</p> </div> </div>
Conditions de prescription et de délivrance	Soumis au régime spécifique des stupéfiants Prescription initiale et renouvellements annuels réservés aux spécialistes
Présence d'un syndrome de sevrage	Non <i>Mais une dépression ou une hyperactivité chronique peuvent être révélées à l'arrêt du traitement.</i>
Responsable d'une dépendance	Oui, dépendance psychique Suite à une utilisation chronique abusive
Modalités d'obtention	<p>OPPIDUM 2015 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prescription médicale (42%) - Deal (36%) - Don (10%) - 4^e médicament parmi ceux ayant la plus grande part d'obtention illégale : concerne 55% des sujets ayant fait l'objet d'un signalement <p>OSIAP 2015 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vol dans 48% des citations - Falsification d'ordonnance dans 37% des citations
Modalités de consommation	<p>Prescriptions hors AMM : TDAH chez l'adulte, narcolepsie, troubles de l'humeur, sevrage de la cocaïne</p> <p>OPPIDUM 2015 : représente 0,65% des signalements d'usage détourné</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par voie orale (34% des cas) - Par voie intraveineuse (56%) - Par voie nasale (10%) <p>Consommé dans 55% des cas dans le cadre d'un abus/dépendance</p>
Effets recherchés	Effet stimulant (dopage intellectuel, excitation sexuelle) Sevrage ou substitution de la cocaïne, correction du syndrome de sevrage de méthadone
Risques	Troubles cardiovasculaires (dont infarctus du myocarde) Troubles neuropsychiatriques (dont agitation/agressivité, états délirants confusionnels ou psychotiques) Complications infectieuses suite à l'injection

4.6. Les antiépileptiques

4.6.1. Benzodiazépines : le clonazépam (29,66,68,69,79,80,103)

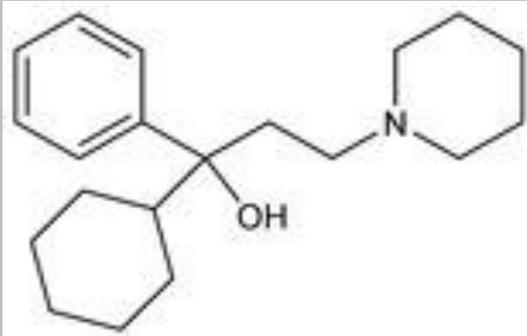
Spécialité concernée	Clonazépam = RIVOTRIL®
Indications de l'AMM	Traitement des épilepsies généralisées soit en monothérapie temporaire soit en association à un autre antiépileptique
Mécanisme d'action	Agonistes des récepteurs GABA _A /canal chlore, à l'origine d'un potentiel post-synaptique inhibiteur
Formule chimique	 <p>Dénomination IUPAC : 5-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Assimilé stupéfiant soumis en partie au régime particulier des stupéfiants
Syndrome de sevrage ?	Oui : nécessité d'une décroissance progressive Symptômes : insomnie, céphalées, anxiété, myalgies, irritabilité voire plus rarement agitation, confusion, paresthésies des extrémités, hallucinations, convulsions. Représente 0,7% des effets indésirables graves attribués au Clonazépam en France
Responsable d'une dépendance ?	Oui Pouvant survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteurs de risque particulier
Modalités d'obtention	Obtention via le marché noir dans 64% des cas avant durcissement des conditions de prescription : important trafic d'ordonnances (falsifications) 4 ^e molécule la plus citée sur les OSIAP parmi les stupéfiants (1,6% des citations en 2015)
Modalités de consommation	Cas d'abus et usage détourné chez les toxicomanes <ul style="list-style-type: none">- Usage abusif : 0,7% des effets indésirables graves attribués au clonazépam en France Cas de soumission chimique Prescription hors-AMM <ul style="list-style-type: none">- Dans la douleur, troubles anxieux et troubles du sommeil Doses supérieures aux recommandations de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- Chez 15% des consommateurs de clonazépam
Effets recherchés	Effet dépresseur (anxiolytique) et hallucinogène Amnésie antérograde
Risques	Altération des fonctions psychomotrices, à risque de chutes Troubles du comportement pouvant imposer l'arrêt du traitement selon le degré de sévérité : aggravation de l'insomnie, irritabilité, agitation, idées délirantes, désinhibition, euphorie.

4.6.2. Prégabaline (29,66,68,79,80,104–107)

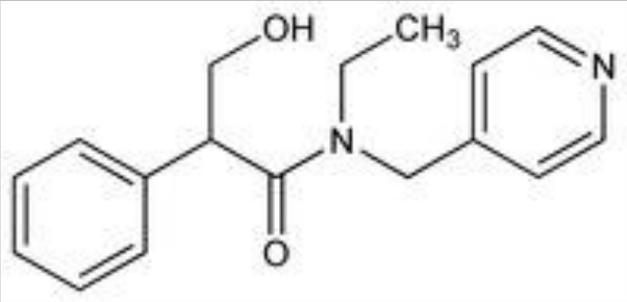
Spécialités concernées	LYRICA® et génériques	
Indications de l'AMM	<p>Douleurs neuropathiques : traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.</p> <p>Épilepsie : chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p>Trouble anxieux généralisé : traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte (non remboursé par la Sécurité Sociale)</p>	
Mécanisme d'action	Analogue structural du GABA, diminuant la libération de glutamate et de noradrénaline	
Formule chimique		Dénomination IUPAC : Acide (3S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Présence d'un syndrome de sevrage	<p>Oui chez certains patients</p> <p>Symptômes : <i>insomnies, céphalées, nausées, diarrhées, anxiété/dépression, syndrome grippal, douleurs, convulsions, hyperhidrose.</i></p> <p>L'incidence et la sévérité des symptômes seraient dose-dépendantes.</p>	
Responsable d'une dépendance	Suggestion d'une dépendance physique à cause du syndrome de sevrage	
Modalités d'obtention	Falsifications d'ordonnance Nomadisme médical / pharmaceutique	
Modalités de consommation	<p>Augmentation de l'utilisation de prégabaline parmi les sujets ayant des antécédents d'abus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notamment cas d'abus et de mésusage parmi les patients traités par méthadone et prégabaline : effet euphorisant proche de celui des amphétamines, potentialisation des effets de la méthadone <p>Cas d'abus et mésusage chez des patients sans antécédents de toxicomanie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la suite d'augmentation de doses dans le traitement de la douleur, utilisation pour un effet anxiolytique, antalgique et euphorisant 	
Effets recherchés	Effets anxiolytiques, antalgiques et euphorisant Potentialisation effets de la méthadone	
Risques	Développement d'une tolérance Troubles neurologiques, convulsions, coma (en association avec d'autres produits psychoactifs, notamment l'alcool).	

4.7. Autres médicaments

4.7.1. Antiparkinsoniens : le trihexyphénidyle (29,66,68,69,79,80,108)

Spécialités concernées	ARTANE®, PARKINANE®
Indications de l'AMM	Maladie de Parkinson Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques
Mécanisme d'action	Antagoniste des récepteurs muscariniques centraux (du striatum et de l'hippocampe) et périphériques
Formule chimique	 <p>Dénomination IUPAC : 1-phényl-1-cyclohexyl-3-pipéridyl- 1-propanol</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Présence d'un syndrome de sevrage	OUI Symptômes : irritabilité, tremblements, vomissements et nausées
Responsable d'une dépendance	Dépendance psychique modérée Aucune mention du risque d'abus et de détournement dans les RCP Simple mention « des perturbations psychiques peuvent provenir de l'emploi inconsidéré utilisé dans le but d'obtenir un état euphorique »
Modalités d'obtention	Obtention illégale pour près de la moitié des sujets ayant fait l'objet d'un signalement OPPIDUM en 2010 : <ul style="list-style-type: none">- Nomadisme médical et pharmaceutique- Falsifications d'ordonnance : représentent entre 0,25% et 0,5% des OSIAP signalées- Trafic en provenance de Madagascar
Modalités de consommation	Phénomène localisé : Paris, Lyon, Marseille, Île de la Réunion Voie d'administration : orale +++, rares cas d'administration intraveineuse (1% des cas)
Effets recherchés	Effets euphorisant, hallucinogène et stimulant En association à la caféine, à l'alcool et aux benzodiazépines
Risques	Effets anticholinergiques : tachycardie, rétention urinaire, vomissements, constipation, sécheresse buccale Troubles psychiques : hallucinations, amnésie Troubles visuels Caries dentaires Rares cas de décès

4.7.2. Mydriatiques : le tropicamide (29,80,109,110)

Spécialités concernées	MYDRIATICUM®	
Indications de l'AMM	Mydriase à visée diagnostique (réalisation des examens du fond d'œil) Mydriase à visée thérapeutique (en préopératoire et avant photocoagulation)	
Mécanisme d'action	Parasympatholytique de synthèse apparenté à l'atropine, possédant des propriétés anticholinergiques.	
Formule chimique		Dénomination IUPAC : N-éthyl-2-phényl-N-(4-pyridylméthyl)hydracrylamide
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Présence d'un syndrome de sevrage	<i>Peu d'information</i>	
Responsable d'une dépendance	<i>Peu d'information</i>	
Modalités d'obtention	Falsifications d'ordonnance, demandes suspectes - Les cas répertoriés concernent exclusivement des hommes, originaires des Pays de l'Est, parfois avec usage de violence pour obtenir le produit Signal répertorié dans les OSIAP depuis 2014 : - 134 cas déclarés entre décembre 2014 et décembre 2016.	
Modalités de consommation	Injection intraveineuse Prolongation des effets de l'héroïne, atténuation des symptômes de sevrage opiacés	
Effets recherchés	Effets euphorisants et hallucinogènes Atténuation des symptômes de sevrage aux opiacés	
Risques	Signes d'imprégnation atropinique : troubles de régulation thermique, rougeur de la face, tachycardie, sécheresse buccale. Toxicité neurologique et psychiatrique : convulsions, délire, agitation voire somnolence brutale, coma	

5. Les médicaments non soumis à prescription à risque de détournement de leur usage

5.1. Le *purple drank* (111,112)

Apparu à la fin des années 90 aux Etats-Unis, le *purple drank* est une boisson associant du soda et un sirop contre la toux, de couleur violette, composé de codéine et de prométhazine. Bien que ce type d'association ne soit pas commercialisé en France, les premiers signalements concernant la consommation de ces mélanges sont apparus en 2013.

Depuis, les notifications aux CEIP sont en constante évolution et concernent des demandes suspectes, spontanées et récurrentes en pharmacie par des adolescents ou de jeunes adultes pour :

- Des sirops antitussifs, principalement à la codéine (EUPHON®, NEOCODION®), plus rarement au dextrométorphane (cependant le risque d'intoxication grave est plus important pour ce dernier (113)) ;
- Des spécialités antitussives ou antiallergiques à base d'antihistaminique, principalement à la prométhazine (PHENERGAN®), plus rarement à l'oxomémazine (TOPLEXIL®). La prométhazine est associée à la codéine pour limiter les effets indésirables liés à la codéine (nausées et prurit) ou pour potentialiser l'effet de la codéine.

Les demandes suspectes sont soit associées, soit dissociées, suggérant un nomadisme pharmaceutique pour obtenir la totalité des substances désirées. Il existe des cas de mésusages simples, mais aussi des cas de mésusages compliqués d'intoxications (notamment en cas de consommation concomitante d'alcool) nécessitant l'hospitalisation de jeunes usagers.

À l'heure actuelle, une lettre d'information de l'ANSM met en garde les professionnels de santé contre le risque important de mésusage de ce type de produits. Le CEIP de PACA-Corse a également réalisé une plaquette d'information concernant ces risques de mésusage (114). L'enquête officielle d'addictovigilance concernant les spécialités à base de codéine, mais aussi d'autres antitussifs est reconduite. A l'heure actuelle, tous les produits concernés sont disponibles sans ordonnance (à l'exception de la pholcodine, dérivé opiacé antitussif, sur liste I).

5.2. Antitussifs opiacés et antihistaminiques (29,56,69,80,111,112,114,115)

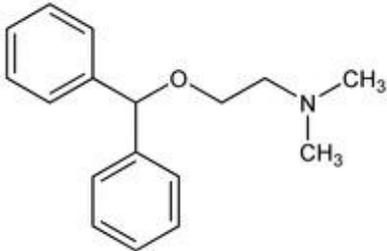
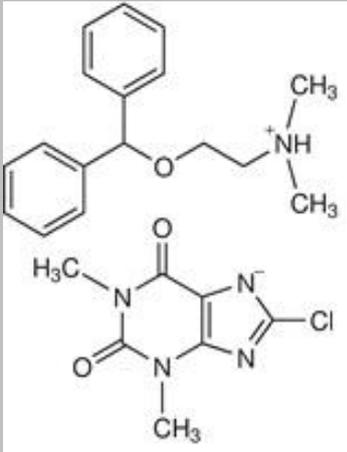
5.2.1. Spécialités concernées

Classe thérapeutique	Principe actif	Spécialités	Indications	
			Traitement symptomatique des toux non productives gênantes	Traitement des manifestations allergiques
Antihistaminiques	Prométhazine	FLUISEDAL	X	
		TUSSISEDAL	X	
		PHENERGAN		X
	Alimémazine	THERALENE 0,05% sirop	X	X
	Oxoméazine	TOPLEXIL et génériques	X	
Opiacés	Codéine seule ou en association	TUSSISEDAL	X	
		POLERY, TUSSIPAX, EUPHON, CODEDRILL, NEO-CODION, PADERYL, etc.	X	
	Dextrométophane	TUSSIDANE, CLARIX, DRILL, ERGIX, HUMEX, VICKS, etc.	X	

5.2.2. Modalités d'obtention et de consommation

Conditions de prescription et de délivrance	<p>Non listé sauf spécialités contenant de la pholcodine (Liste I)</p> <p><i>Mention de rappel de la dose d'exonération sur les spécialités contenant de la codéine seule en forme comprimés (NEOCODION®, PADERYL®) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> « Délivrance limitée à une seule boîte sans prescription médicale »
Présence d'un syndrome de sevrage	<p>Oui</p> <p>Lié à la consommation de dérivés opiacés</p>
Responsable d'une dépendance	<p>Oui</p> <p>Lié à la consommation de dérivés opiacés</p>
Modalités d'obtention	<p>Dextrométophane :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demande spontanée et récurrente en pharmacie par des adolescents ou de jeunes adultes, sous forme de comprimés ou de capsules <p>Prométhazine et codéine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demande spontanée et récurrente en pharmacie par des adolescents ou de jeunes adultes ou usagers de drogues
Modalités de consommation	<p>Dextrométophane :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie d'administration : orale ou nasale - Recherché pour ses effets hallucinogènes à forte dose <p>Prométhazine et codéine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie d'administration : orale - Consommation sous forme de « purple drank » - Peu de signaux d'abus pour la prométhazine seule : elle est le plus souvent associée à la codéine
Effets recherchés	<p>Effets type « opioïde » : dépresseur (sédation), euphorisant</p> <p>Effets hallucinogènes, désinhibants</p>
Risques	<p>Troubles de la vigilance (sommolence), Dépression respiratoire</p> <p>Troubles du comportement (agitation, syndrome confusionnel, syndrome délirant)</p> <p>Troubles cardiovasculaires (tachycardie, hypertension artérielle, syndrome sérotoninergique)</p> <p>Constipation, crises convulsives généralisées</p> <p>Intoxication pouvant nécessiter une hospitalisation chez de jeunes usagers</p>

5.3. Antinauphiques à base d'antihistaminiques (29,116,117)

Spécialités concernées	NAUTAMINE® (diphenhydramine) NAUSICALM® et MERCALM® (dimenhydrinate)
Indications de l'AMM	Prévention et traitement du mal des transports Traitement symptomatique de courte durée des nausées et des vomissements non accompagnés de fièvre (uniquement NAUSICALM®)
	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div data-bbox="1134 533 1382 622"> <p>Dénomination IUPAC : 2-diphénylméthoxy-N- diméthyléthamine</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Structure chimique de la diphenhydramine</p>
Formule chimique	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;">  <div data-bbox="1086 925 1433 1048"> <p>Dénomination IUPAC : 8-chloro-3,7-dihydro-1,3- diméthyl-1H-purine-2,6-dione conjugué à la diphenhydramine</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">Structure chimique du dimenhydrinate</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Non listé Retiré de la liste des médicaments en accès direct (118)
Présence d'un syndrome de sevrage	Oui
Responsable d'une dépendance	Oui
Modalités d'obtention	Cité sur une seule OSIAP en 2003 <ul style="list-style-type: none"> - Demande spontanée et récurrente en pharmacie - Par deal ou par don
Modalités de consommation	Cas de soumission chimique Cas d'abus et de pharmacodépendance chez des adolescents ou jeunes adultes à des fins récréatives Cas d'abus et de pharmacodépendance chez des patients souffrant de troubles psychotiques ou ayant des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance Administration par voie orale
Effets recherchés	Effet dépresseur (sédatif) Effet stimulant et hallucinogène
Risques	Syndrome de sevrage, tremblements Syndrome anticholinergique Troubles de la mémoire, hallucinations, agitation Tachycardie, douleurs thoraciques

Partie 4 : Comment le pharmacien d'officine fait-il face au risque d'usage détourné ?

1. Introduction : étude observationnelle sur les expériences et connaissances de l'équipe officinale des détournements et abus à but récréatif de médicaments

1.1. Détournements et mésusages en plein essor

Dernier rempart avant le patient, le pharmacien d'officine et son équipe officinale sont les garants du bon usage du médicament, tant pour éviter une utilisation inappropriée qu'un détournement. Tous les médicaments sont concernés : remboursables, non remboursables, listés ou non.

L'usage détourné volontaire et dans un but récréatif des médicaments devient de plus en plus problématique, particulièrement chez les jeunes. Le constat est alarmant : 2% des adolescents de 4^e et de 3^e déclarent avoir consommé des médicaments pour se droguer dans l'année écoulée, tandis que 7% des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool (119).

Mais cela ne concerne pas uniquement les adolescents : l'étude OPEMA 2015, réalisée auprès des médecins généralistes, indique que 12% des sujets inclus sont dépendants à un médicament (VS 18% en 2014), dont 6% concernaient les benzodiazépines et apparentés, et 3% les opiacés hors traitements substitutifs. La moyenne d'âge est de 41,3 ans. La première substance psychoactive consommée est un médicament dans 17% des cas, et dans 12% des cas c'est la première substance ayant entraîné une dépendance (68).

L'âge moyen des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM 2015 est de 36,5 ans : chacun consomme au moins une substance psychoactive et dans 65% des cas c'est un médicament (stable depuis 2014). Parmi eux, 15% des médicaments sont obtenus illégalement : c'est-à-dire soit par deal, don, prescripteurs multiples, fausses ordonnances, vol ou internet. De nombreuses spécialités sont concernées par ce détournement, dans l'ordre décroissant : kétamine, clonazépam, morphine, méthylphénidate, trihexyphénidyle, bromazépam, oxazépam, diazépam, alprazolam, tramadol (79).

L'enquête OSIAP recueille les ordonnances suspectes fournies par les pharmacies d'officine participantes et permet d'évaluer quels sont les médicaments les plus détournés en France. Chaque année, environ 2.500 pharmacies sont sollicitées en mai et en novembre sur une période de quatre semaines pour le recueil des ordonnances suspectes ; elles ont également la possibilité de les notifier en dehors de ces périodes. Les résultats évoqués ci-dessous prennent en compte la totalité des notifications (80).

Depuis 2009, le nombre d'ordonnances répertoriées ne cesse d'augmenter tout comme le nombre de médicaments cités, après une légère baisse en 2011. Mais cette année-là, le nombre d'officines participantes était également moins important : elles n'étaient que 1.800 environ en 2009, contre 2.500 en moyenne les années suivantes. La progression rapide entre 2013 et 2014 peut également s'expliquer par l'augmentation du nombre de pharmacies : elles étaient près de 4.200 en 2014. Malgré tout, la tendance reste à la hausse au niveau des signalements.

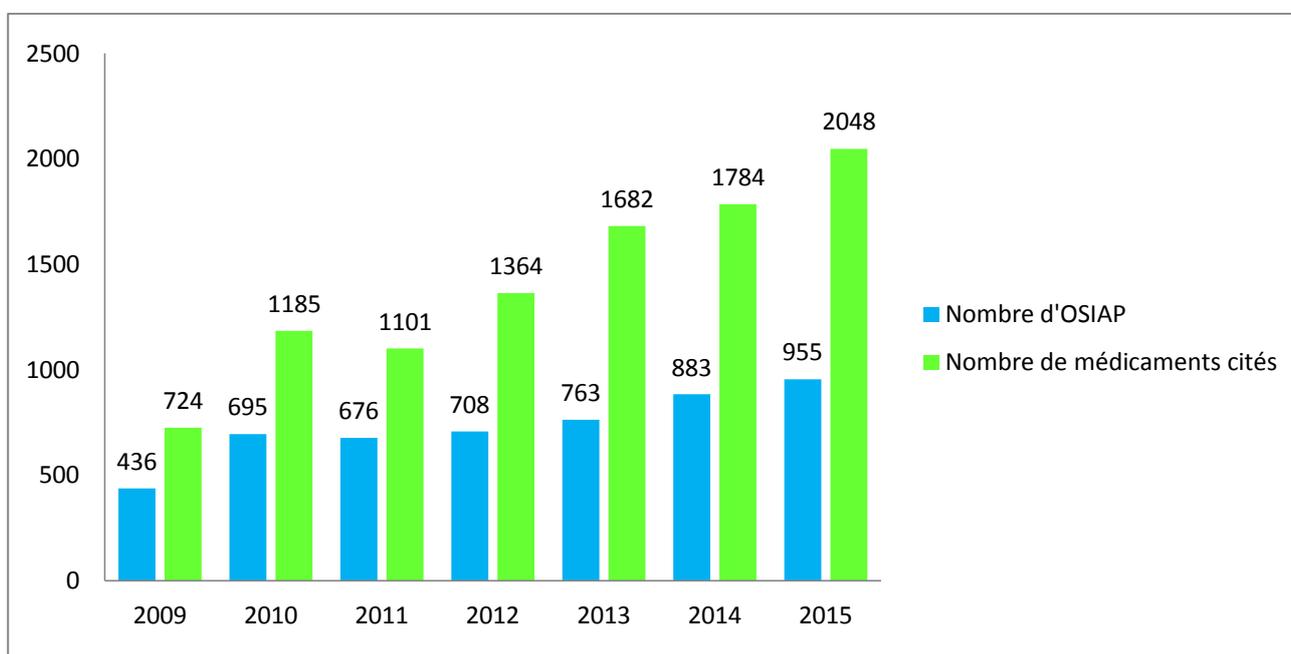


Figure 12 : Evolution des signalements OSIAP entre 2009 et 2015

Autre donnée fournie par l'enquête OSIAP 2015 : 8 cas de demandes suspectes de sirop à base de codéine, dont 3 avec une demande associée d'antihistaminiques en comprimés. Ces demandes restent moins importantes que celles concernant du Neocodion® ou du CoDoliprane®, contenant de la codéine.

Une étude réalisée en 2007 dans la région Midi-Pyrénées proposait aux patients des officines de répondre à un questionnaire anonyme : parmi les sujets ayant consommé une spécialité à base de codéine dans le mois précédent, 15% la consommaient pour une raison non médicale ou rapportaient un mésusage (21).

Les enquêtes OSIAP et OPPIDUM confirment que les professionnels de santé sont la principale source d'approvisionnement des médicaments psychotropes détournés, que ce soit par nomadisme médical, poly-prescription, nomadisme pharmaceutique, par l'achat sur internet (qui ne concerne en France que 0,7% des abuseurs), ou encore par la falsification d'ordonnances.

Ces données renforcent d'autant plus l'importance du pharmacien, comme dernier maillon de la chaîne. Mais ce dernier et son équipe officinale connaissent-ils l'existence de ces détournements ? Quels sont les produits concernés ? Sont-ils suffisamment informés et formés à réagir ?

2. Matériel et méthodes

Un questionnaire comportant dix-huit questions à choix unique ou multiple a été diffusé auprès des pharmaciens d'officine, des préparateurs en pharmacie et des étudiants en pharmacie. Réalisé grâce à l'application Google Drive®, il a été mis en ligne pendant deux semaines, du 4 février 2017, 21h jusqu'au 18 février 2017, 20h, sur trois groupes privés à accès restreint aux pharmaciens, préparateurs et étudiants d'un réseau social.

Le sondage proposait une liste de médicaments tous connus pour leur potentiel de détournement. Les participants devaient indiquer lesquels étaient, selon eux, concernés par un détournement à but récréatif. Un choix à réponse libre était également disponible. Toutes les propositions devaient être cochées. Par la suite, le professionnel devait indiquer s'il avait déjà été confronté à un cas potentiel d'usage détourné. Si la réponse était négative, le participant était directement conduit à répondre aux sept dernières questions. Si la réponse était positive, il devait désigner les médicaments concernés parmi cette même liste et les facteurs qui l'avaient alerté. Ensuite, le participant devait indiquer s'il avait accepté ou refusé la délivrance de certains médicaments et le cas échéant lesquels, ainsi que les actions qu'ils avaient éventuellement entreprises par la suite. Enfin, ils devaient répondre à sept questions :

- Avaient-ils déjà entendu parler des référents addictions ? Des CAARUD ? Des CSAPA ?
- Pensaient-ils être suffisamment informés par les autorités sanitaires ?
- Pensaient-ils être suffisamment aptes à réagir face à un cas potentiel de mésusage ?
- Ont-ils suivi une formation à ce sujet ? Souhaiteraient-ils être mieux formés ?

435 réponses ont été obtenues, dont 21,4% de pharmaciens, 66,4% de préparateurs et 12,2% d'étudiants en pharmacie. 37% des participants exercent en pharmacie de quartier, 28% en centre ville, 24% en zone rurale ou périurbaine. Le test exact de Fisher a été utilisé pour l'interprétation, grâce au logiciel statistique R.

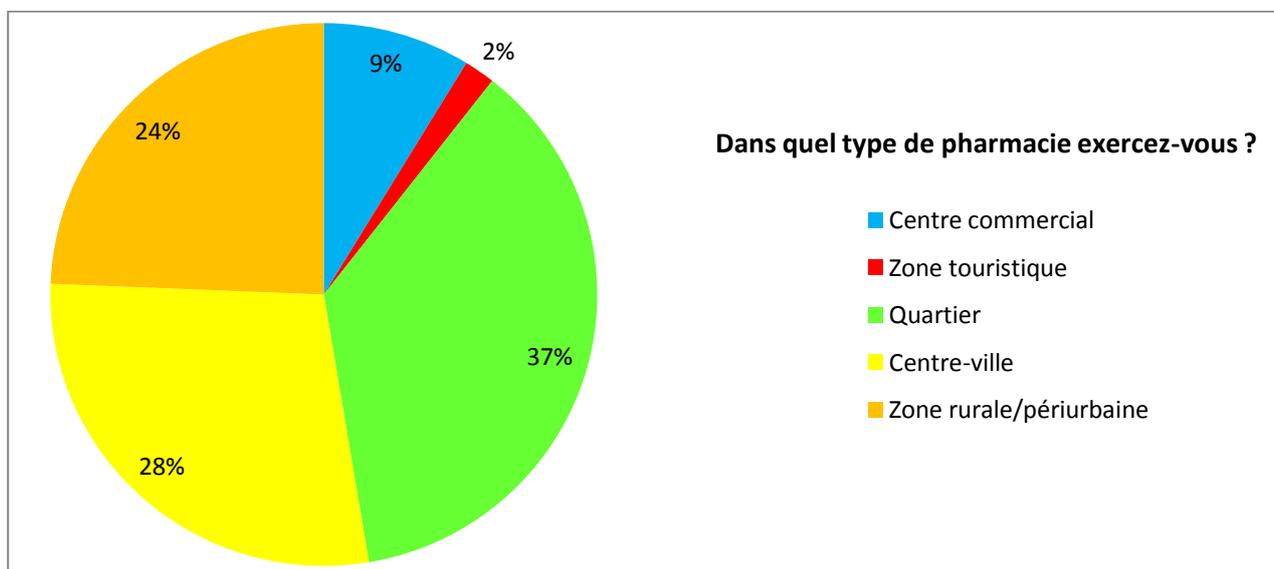


Figure 13 : Répartition des participants selon la typologie du lieu de travail

3. Résultats

Parmi les médicaments reconnus comme susceptibles d'être détournés, les antitussifs opiacés arrivent en tête (cités par 91,3% des participants), suivi des antalgiques de palier II (83%), des antitussifs ou antiallergiques antihistaminiques (77,5%) et des TSO (73,8%). Le détournement est moins bien connu pour les antiépileptiques (comme clonazépam et prégabaline) avec moins de 10% des participants l'ayant cité. Seuls sept participants ont cité toutes les propositions, un seul les a toutes citées en ajoutant le trihexyphénidyle dans la proposition libre. Parmi ces dernières, il y a trois citations de décontractant musculaire (Décontractyl®), une de Modafinil, une d'Artane®, une de Derinox® et une de paracétamol seul.

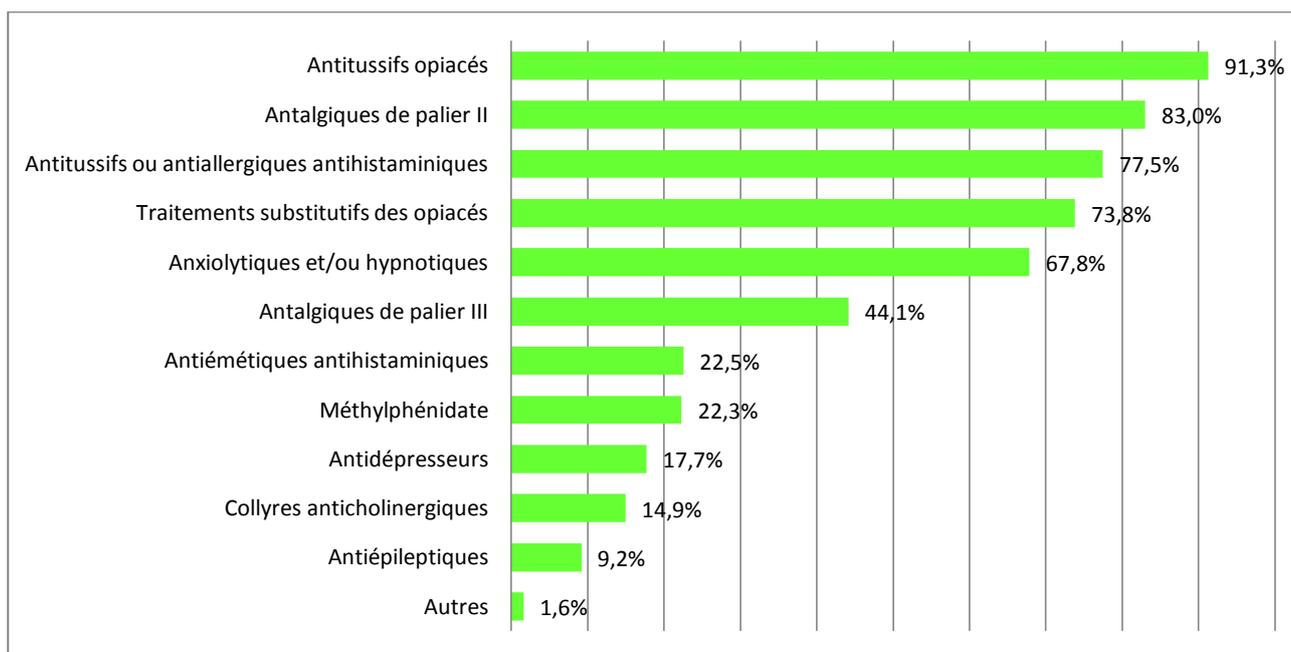


Figure 14 : Taux de citations par les professionnels des médicaments sujets à détournement (en %)

Près de 50% des participants ont été confrontés plus de dix fois à un patient soupçonné d'usage détourné, 5,1% n'y ont jamais été confrontés. Parmi eux, les préparateurs sont les plus nombreux (68,2%) par rapport aux étudiants (27,3%) ou aux pharmaciens (1,1%), (p -value = 0,02).

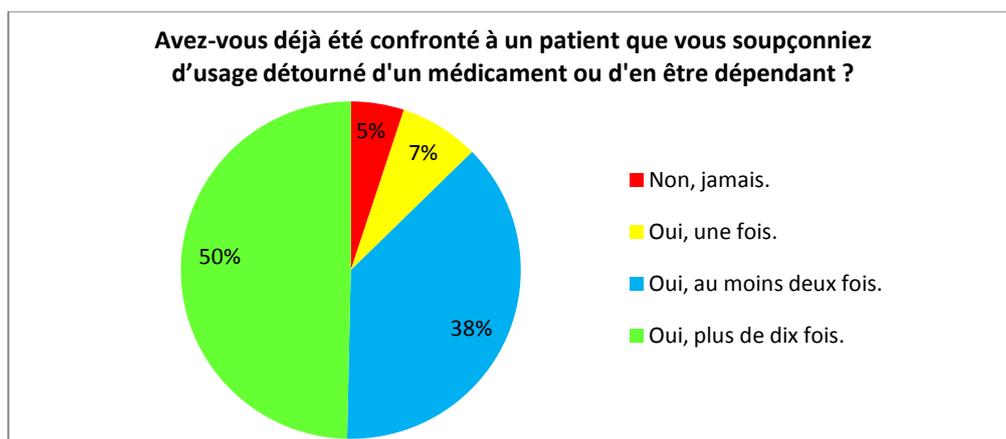


Figure 15 : Taux de professionnels ayant été confrontés ou non à un cas potentiel de détournement ou de dépendance d'un médicament

Les pharmaciens sont plus nombreux à déclarer plus de dix détournements : 66,7% contre 45,7% des préparateurs et 41,5% des étudiants (p-value = $8,8.10^{-4}$).

Plus d'un tiers des professionnels signalant plus de dix détournements exercent dans des pharmacies de centre ville, un autre tiers dans des pharmacies de quartier, viennent ensuite les pharmacies de zone rurale ou périurbaine avec 15,7% (p-value = $1,6.10^{-5}$). Les résultats, non significatifs, ne permettent pas d'établir quel type de pharmacie est le moins susceptible d'y être confronté mais elles sont toutes représentées de façon égale par les participants indiquant n'en ayant jamais fait l'expérience (entre 4 et 7 personnes).

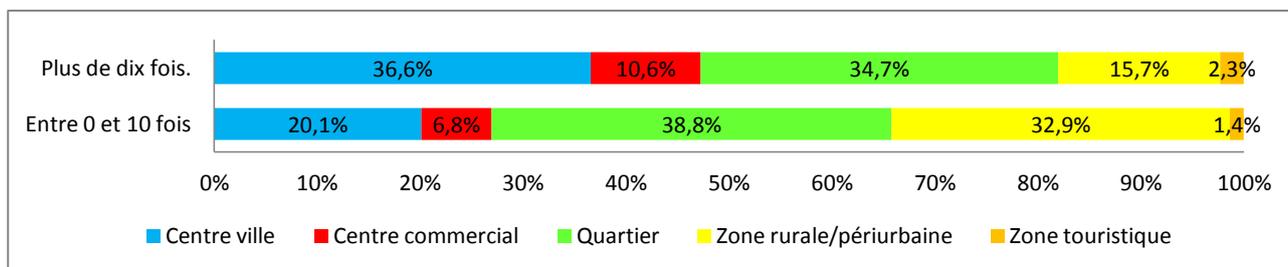


Figure 16 : Répartition des cas potentiels d'abus/dépendance selon les typologies d'officine

	Centre ville		Centre commercial		Quartier		Zone rurale/périurbaine		Zone touristique	
Oui, > 10 fois	79	64,2%	23	60,5%	75	46,9%	34	32,1%	5	62,5%
Oui, ≥ 2 fois	27	22,0%	8	21,1%	70	43,8%	56	52,8%	3	37,5%
Oui, une fois	10	8,1%	2	5,3%	9	5,6%	12	11,3%	0	0,0%
Non, jamais	7	5,7%	5	13,2%	6	3,8%	4	3,8%	0	0,0%
Total	123		38		160		106		8	

Tableau VIII : Répartition selon la typologie des officines

Parmi les 413 participants ayant été au moins une fois confrontés à un détournement, 76% citent les antitussifs opiacés, suivis des antalgiques de palier II, les antitussifs et antiallergiques antihistaminiques puis les anxiolytiques. Les antiépileptiques, le méthylphénidate et le tropicamide ne sont cités que par 2,2 à 3,1% des professionnels. Parmi les médicaments cités librement, on trouve : 3 citations de décontractant musculaire, 1 de doxylamine, 1 de paracétamol seul, 1 de trihexyphénidyle, 1 de modafinil.

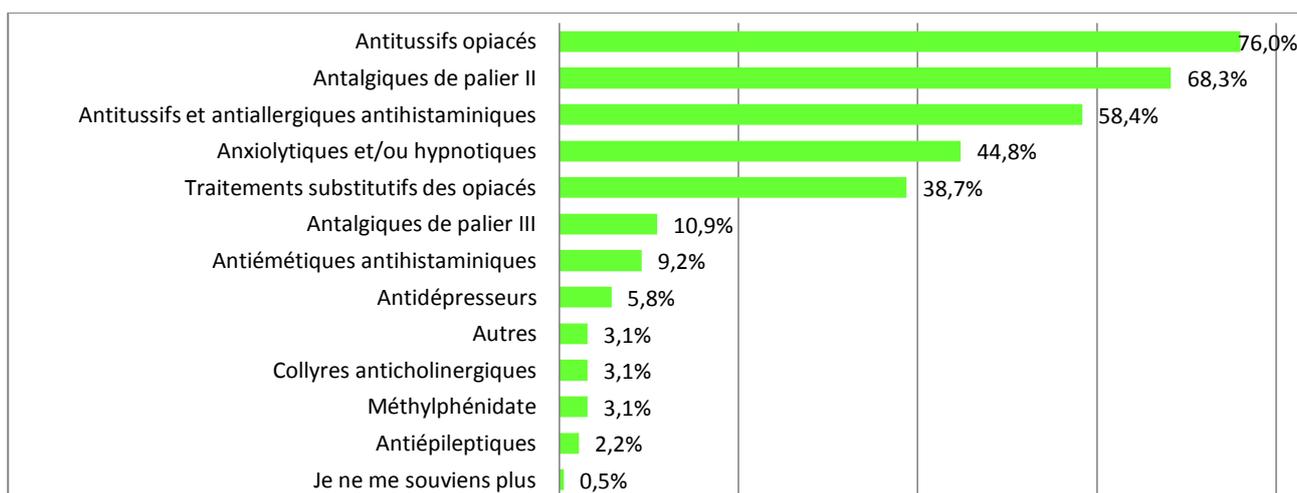


Figure 17 : Taux de citation des médicaments dans les cas potentiels de mésusage vécus par les participants (en %)

Les achats fréquents, les réponses évasives et l'âge du patient sont les plus cités parmi les facteurs déclenchant la suspicion (78,5%, 55,4% et 49,6%). Le nomadisme pharmaceutique, le nomadisme médical et la présence d'une ordonnance falsifiée sont cités par un tiers des participants. Parmi les propositions libres, on trouve deux citations de refus de présentation de carte vitale avec une volonté de payer les médicaments demandés, deux citations d'une révélation de dépendance de la part du patient, une personne cite la connaissance du détournement comme facteur d'alerte.

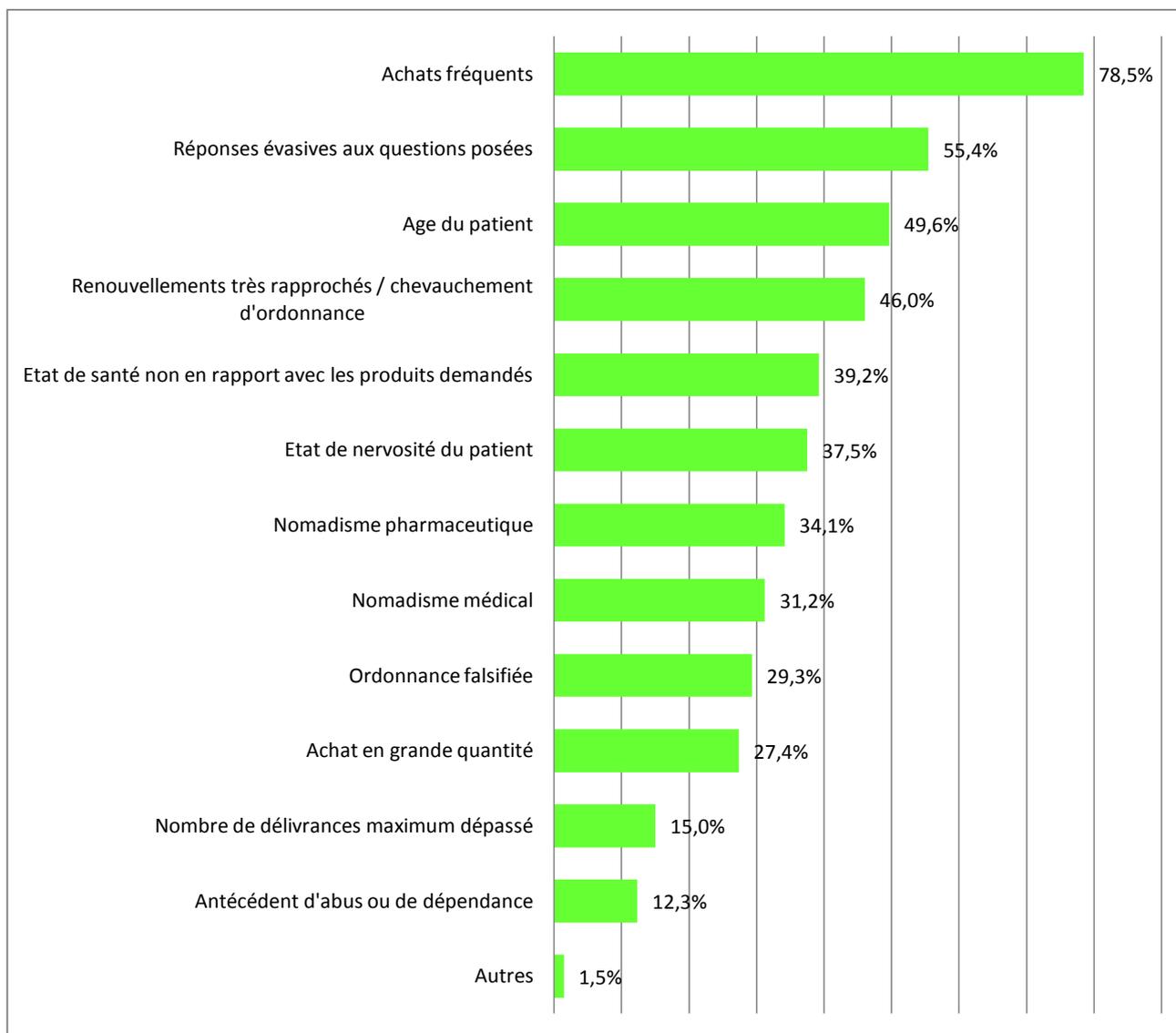


Figure 18 : Taux de citation des facteurs de suspicion (en %)

85% des participants (soit 353) ont refusé la délivrance, majoritairement pour des antitussifs opiacés, des anxiolytiques ou hypnotiques, des antitussifs ou antiallergiques antihistaminiques. Parmi les propositions libres, on trouve 3 citations pour de la doxylamine et une citation de trihexyphénidyle. Les pharmaciens sont les plus nombreux à avoir au moins une fois refusé une délivrance : ils sont 97% d'entre eux contre 85% de préparateurs et 64% d'étudiants ($p\text{-value} = 1,73.10^{-6}$).

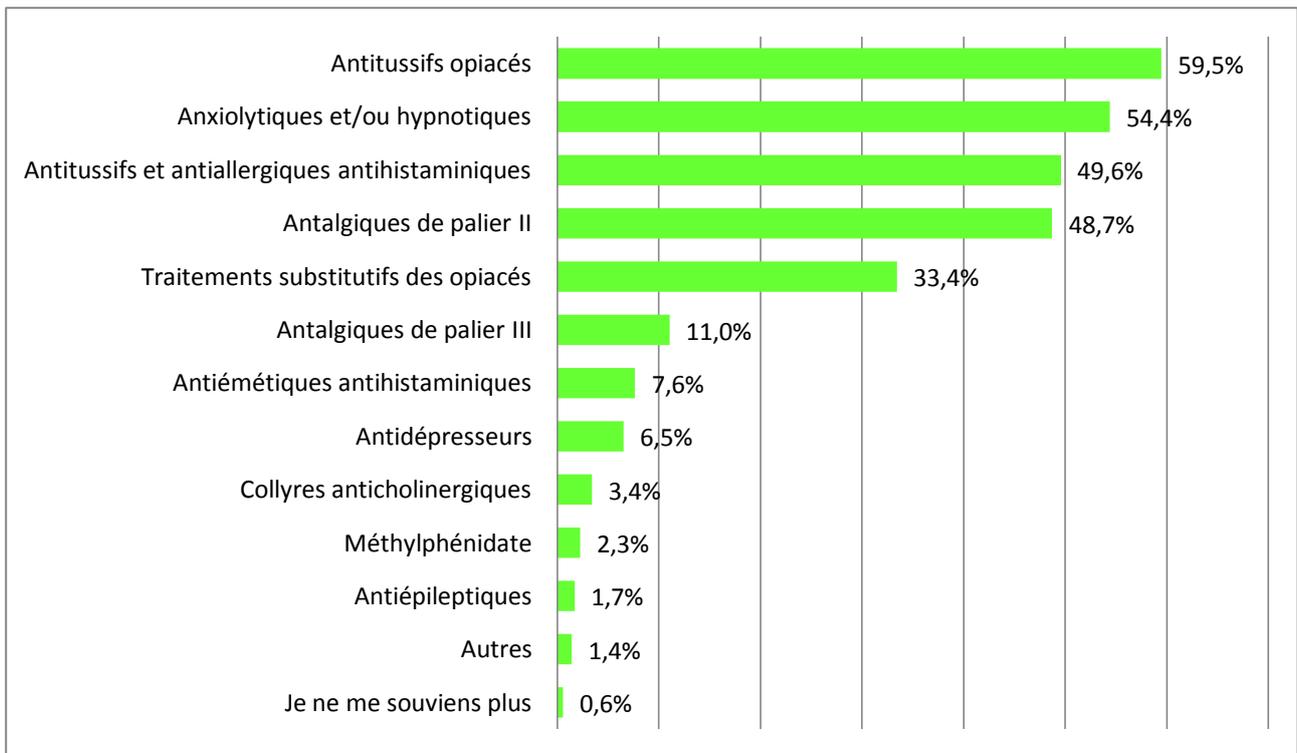


Figure 19 : Taux de citation des médicaments dont la délivrance a été refusée (en %)

74% des professionnels ont accepté la délivrance (soit 305). En majorité, il s'agit d'antalgiques de palier II et d'antitussifs opiacés et antihistaminiques. 5% indiquent ne plus se souvenir de quels médicaments ils ont pu accepter la délivrance. Parmi les propositions libres, il y a 2 citations de décontractants musculaires et une citation de Derinox®. Il n'a pas été possible de déterminer quels professionnels parmi les préparateurs, les étudiants ou les pharmaciens ont le plus accepté de délivrance : les résultats ne sont pas significatifs.

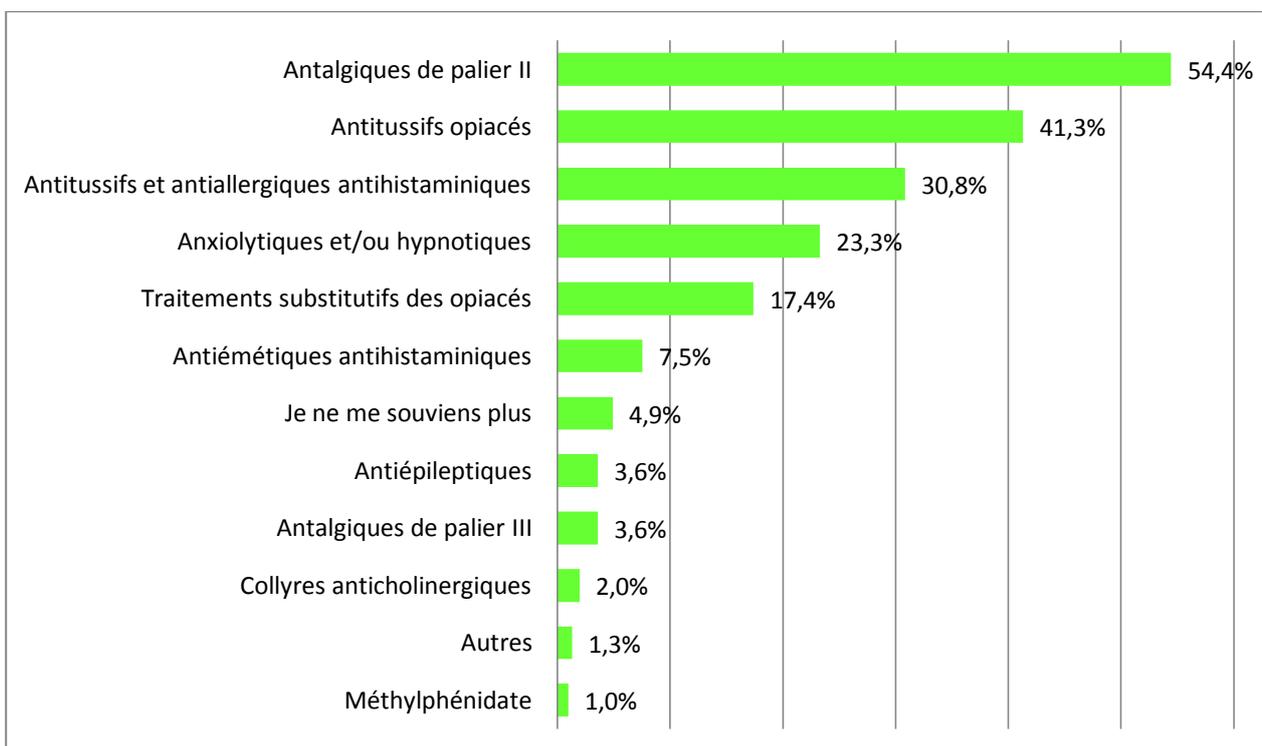


Figure 20 : Taux de citation des médicaments dont la délivrance a été acceptée (en %)

87,9% ont averti le reste de l'équipe, 62% ont mis un mot sur le dossier patient, 46,5% ont, le cas échéant, prévenu le prescripteur. Seuls 4,1% ont fait une déclaration au CEIP, 2,9% à l'Agence régionale de santé (ARS) et 1,9% à la pharmacovigilance (au total, cela concerne 18 pharmaciens, 17 préparateurs et 2 étudiants). Quatre personnes indiquent avoir procédé à une déclaration auprès des organismes de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, une personne a prévenu la gendarmerie. Quatre professionnels ont averti leur titulaire, qui a incité à la délivrance ou a refusé de procéder à une déclaration au CEIP. Un participant indique réaliser un suivi officinal du patient pour une aide au sevrage, celui-ci refusant une prise en charge médicale.

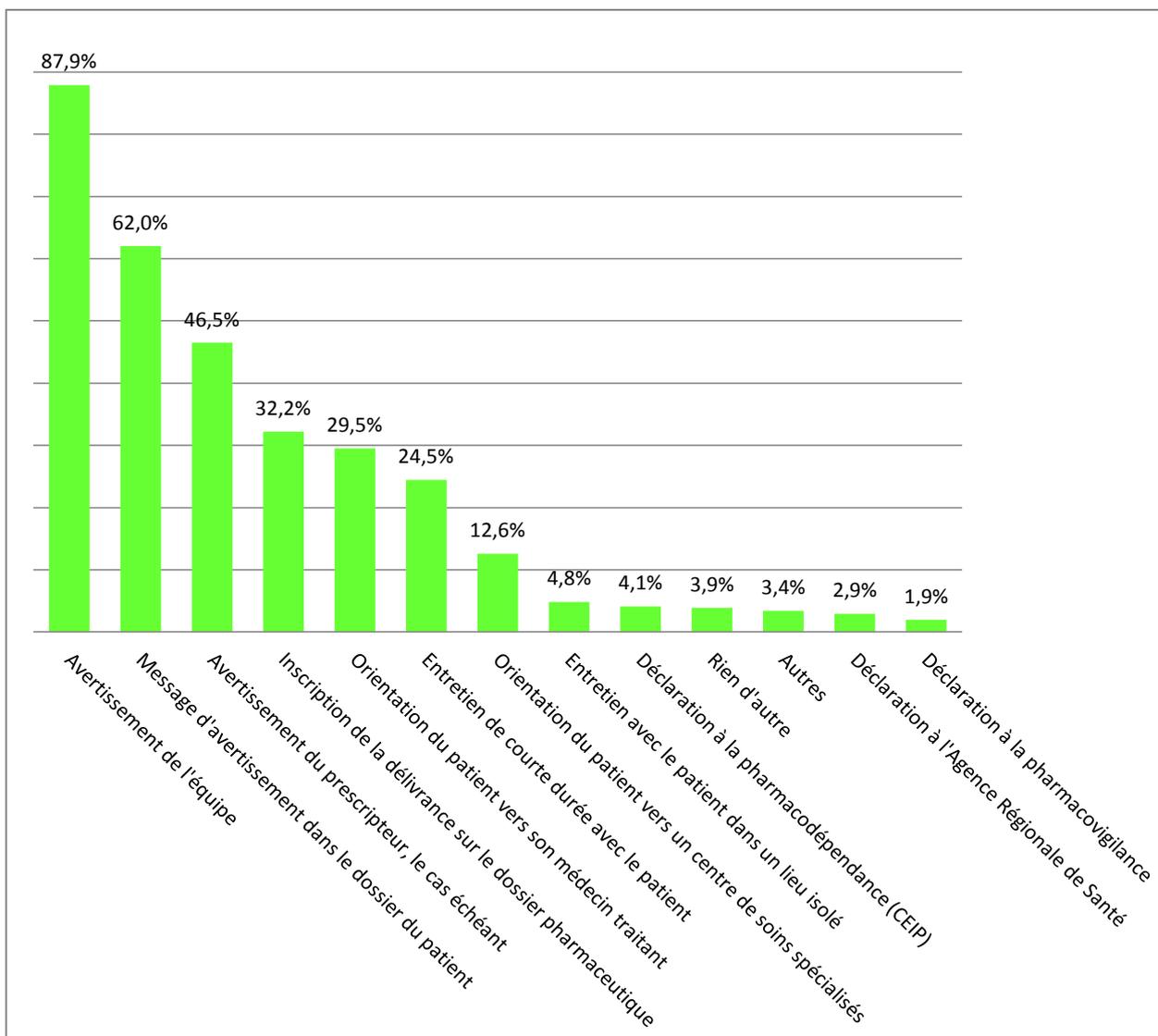


Figure 21 : Taux de citation des actions entreprises par les professionnels

Les professionnels, en grande majorité, n'ont jamais entendu parler des référents addictions (78,4%), des CAARUD (89,9%), des CSAPA (80,5%).

Ils sont 81,6% à estimer ne pas être suffisamment informés par les autorités sanitaires sur les molécules susceptibles de faire l'objet d'un mésusage. 80,9% pensent ne pas être suffisamment aptes à réagir, seuls 5,5% ont suivi une formation à ce propos. 97,9% des participants souhaiteraient être mieux formés.

4. Discussion : comment le pharmacien et l'équipe officinale luttent-ils contre le détournement et l'abus de médicament ?

4.1. L'équipe officinale connaît-elle le potentiel d'abus et de détournements ?

Les professionnels connaissent en très grande majorité la plupart des médicaments pouvant faire l'objet d'un détournement : les antitussifs opiacés, les antiallergiques, les antalgiques, anxiolytiques, etc. sont très largement cités. L'abus possible d'antiémétiques antihistaminiques est moins connu alors que leur disponibilité en libre accès a été révoquée à cause de ce risque. De plus, malgré les notes d'information de l'ANSM à ce sujet, le détournement des antitussifs opiacés reste méconnu par 9% des personnes interrogées. Plus encore, plus de 25% des professionnels ignorent le mésusage possible des traitements substitutifs aux opiacés, plus de la moitié celui des antalgiques de palier III ou et 78% celui du méthylphénidate alors qu'ils font l'objet d'un suivi renforcé par les autorités sanitaires à ce propos et qu'ils sont classés comme stupéfiants ou assimilés stupéfiants.

4.2. À quelle fréquence les professionnels y sont-ils confrontés ?

95% des participants ont été confrontés au moins une fois à un patient qu'il soupçonnait d'un détournement, dont plus de la moitié plus de 10 fois. Les pharmaciens sont plus nombreux à déclarer plus de dix détournements : 66,7% contre 45,7% des préparateurs et 41,5% des étudiants ($p\text{-value} = 8,8.10^{-4}$).

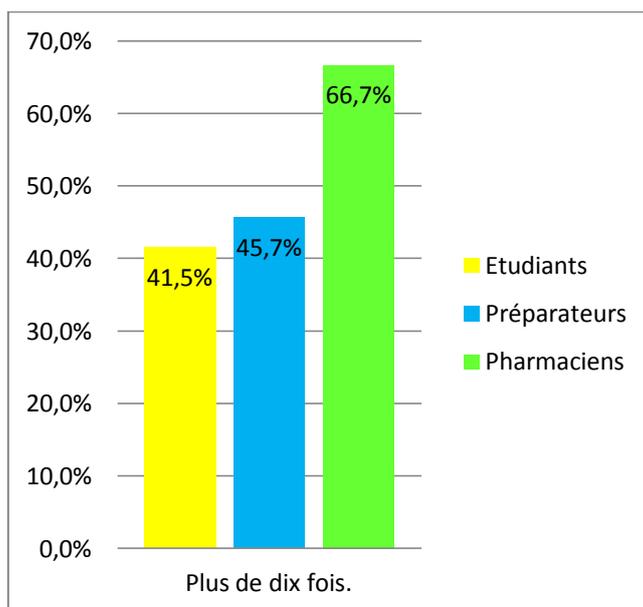


Figure 22: Répartition des confrontations aux cas potentiels d'abus/dépendance selon les professions

Les pharmacies de centre ville et de quartier sont les plus nombreuses à déclarer des cas potentiels de détournement, suivies par les pharmacies de zone rurale ou périurbaine puis les pharmacies de centres commerciaux. Vu le faible nombre de pharmacies de zone touristique représenté, il n'est pas possible d'établir quel type de pharmacie y est le moins exposée.

Face à une population de plus en plus jeune détournant ces substances et face à la diversité des médicaments susceptibles d'être impliqués, il est important de rappeler les devoirs du pharmacien et les compétences qu'il peut mettre en œuvre pour participer à la lutte contre l'abus de médicament.

4.3. Les obligations du pharmacien : le code de déontologie (120)

Les dispositions réglementaires indiquées aux articles R4235-1 à 77 du CSP constituent le code de déontologie des pharmaciens (120). Celui-ci détaille les règles éthiques et morales ainsi que les devoirs du pharmacien. Le code de déontologie s'applique à tous les pharmaciens et aux étudiants autorisés à faire des remplacements. Ils ont à charge de le faire respecter par les autres membres de l'équipe officinale. Les préparateurs en pharmacie secondent le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent. Ils demeurent sous leur responsabilité et leur contrôle effectif. Cependant, leur responsabilité pénale reste engagée (121).

En cas de non-respect du code de la déontologie (d'un fait personnel ou d'une personne sous sa responsabilité), une sanction disciplinaire peut être prononcée par la chambre de discipline de la section de l'Ordre de Pharmaciens dont relève le pharmacien et la faute commise (122). Cette sanction peut avoir différentes natures :

- L'avertissement ;
- Le blâme avec inscription au dossier ;
- L'interdiction d'exercer la pharmacie, pour une durée maximale de 5 ans, avec ou sans sursis. Au-delà de 5 ans, si le pharmacien poursuivi n'a pas commis de nouveaux faits, le sursis tombe en déchéance ;
- L'interdiction définitive d'exercer la pharmacie.

4.3.1. Contribuer à la santé publique et ne pas inciter à une consommation abusive (123,124)

La contribution à la lutte contre la toxicomanie fait partie des devoirs du pharmacien, notamment grâce à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il a aussi l'obligation de ne pas inciter à la consommation abusive de médicaments et ne jamais favoriser, ni par ses conseils ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique. Il doit participer au soutien apporté au patient, dans le domaine de ses compétences, par des conseils appropriés. De plus, le rôle de conseil du pharmacien est primordial à l'acte de dispensation et est désormais opposable dans les bonnes pratiques de dispensation. Celui-ci est renforcé lorsqu'il s'agit d'un médicament ne nécessitant pas de prescription.

Pour dispenser ces conseils, un entretien avec le patient est indispensable, qu'il soit de courte ou de longue durée, dans un espace confidentiel ou non. Ce n'est pas réalisé systématiquement par les professionnels interrogés :

- Seulement 4,8% des personnes interrogées ont procédé à un entretien avec le patient dans un lieu isolé : cela peut être à cause d'une indisponibilité d'un tel lieu dans les locaux ou par l'absence de proposition d'un entretien au patient.
- De la même façon, moins d'un quart des professionnels ont procédé à un entretien de courte durée avec le patient : que la délivrance donne lieu à un refus ou non de délivrance, dans l'intérêt du patient, il s'agit pourtant d'ouvrir la conversation sur la problématique de l'abus et du détournement qu'il fait du médicament, voire de sa dépendance.

4.3.2. Respecter le secret professionnel

Le secret professionnel couvre l'ensemble des informations venues à la connaissance du pharmacien : ce qui lui a été confié par le patient, ce qu'il a vu, entendu ou constaté concernant la santé et la vie privée du patient. Le non-respect du secret professionnel expose à des sanctions disciplinaires et pénales (125).

Cependant, d'après les dispositions légales du code de la santé publique (126), deux ou plusieurs professionnels de santé prenant en charge un même patient peuvent échanger des informations le concernant sauf si celui-ci s'y oppose. L'échange avec un professionnel de santé en charge du patient est donc tout à fait possible pour l'informer d'une pharmacodépendance possible, en accord avec le patient.

4.3.3. Faire preuve d'un égal dévouement

Le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes ayant recours à son art : il doit administrer la même qualité de soins et de prestations indépendamment de tout critère subjectif. Il n'existe à ce jour aucune clause de conscience, au titre de convictions personnelles.

4.3.4. Actualiser ses connaissances (127)

Le pharmacien a le devoir d'actualiser ses connaissances, en participant sur une période de trois ans à un programme de développement professionnel continu (DPC) comportant au moins deux types d'actions parmi les trois suivantes : formation, évaluation et amélioration des pratiques, ou gestions des risques. Au moins une action de formation doit être faite parmi ces démarches. La jurisprudence indique que l'absence de connaissance d'un détournement possible d'une spécialité constitue un manquement au devoir de formation professionnelle.

Pour rappel, seuls sept participants ont cité toutes les propositions, un seul les a toutes citées en ajoutant le trihexyphénidyle. Toutes les substances indiquées avaient fait l'objet d'une ou plusieurs notes d'information des autorités de santé, ou font l'objet d'un suivi d'addictovigilance. Tous les professionnels devraient avoir connaissance du risque de détournement de ces médicaments.

4.3.5. Ne pas tirer profit de l'état de santé du patient

Il est interdit et contraire à la moralité professionnelle de procéder à tout acte ayant pour objet ou effet de permettre au pharmacien de tirer indûment profit de l'état de santé du patient. Il convient ainsi, même en cas de délivrance d'un médicament dont on suspecte le détournement, de délivrer uniquement la quantité minimale nécessaire pour assurer la continuité du traitement ou maintenir son état de santé (124).

4.3.6. Réaliser l'acte de dispensation

Le pharmacien doit assurer l'intégralité de l'acte de dispensation du médicament. Les bonnes pratiques de dispensation, voulues par disposition légale du CSP (128), en précisent les modalités, par arrêté ministériel (123). Elles sont en vigueur depuis février 2017.

La dispensation y est définie comme « l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. » Le rôle de conseil du pharmacien est renforcé lorsque la dispensation concerne un médicament délivré sans ordonnance (124).

Juridiquement opposables, les bonnes pratiques de dispensation détaillent les différentes étapes du processus de dispensation des médicaments, dont la validation juridique de l'ordonnance, si elle existe. Elle comprend la vérification de la validité de l'ordonnance avec notamment :

- Présence des mentions obligatoires à propos du patient et du prescripteur,
- Qualification du prescripteur,
- Respect de la réglementation dont relèvent les médicaments prescrits.

Lors de la dispensation dans le cadre d'une prescription, le pharmacien doit enregistrer dans le logiciel d'aide à la dispensation :

- Les informations relatives au patient : nom, prénom, coordonnées et date de naissance ;
- Les informations relatives au prescripteur : nom, prénom, identifiant RPPS, spécialité et établissement de santé où il exerce si nécessaire ;
- La date de délivrance, la dénomination du médicament et les quantités délivrées.

Le pharmacien doit avoir à sa disposition l'original de l'ordonnance, si celle-ci est obligatoire pour procéder à la dispensation. Il doit s'assurer de la régularité de l'ordonnance, en fonction du statut des produits prescrits et de la réglementation dont ils relèvent. En cas de doute sur la régularité ou l'authenticité de l'ordonnance, le pharmacien est tenu de contacter le prescripteur. Si les médicaments ne requièrent pas de prescription, le pharmacien a une obligation renforcée de conseil : pouvant aller des règles hygiéno-diététiques, du réconfort jusqu'au refus de

dispensation d'un médicament. Il doit disposer d'informations suffisantes pour pouvoir les dispenser en toute sécurité, cela comprend notamment la possibilité de consulter le dossier pharmaceutique du patient le cas échéant.

4.3.7. Organiser son officine

L'organisation de l'officine doit assurer la qualité de tous les actes qui y sont pratiqués dont :

- Le respect du secret professionnel ;
- L'impossibilité d'un accès direct aux médicaments sauf ceux relevant de la liste des médicaments de médication officinale (129).

Depuis 2008, ces médicaments peuvent être présentés dans un espace dédié et clairement identifié, à proximité des postes de dispensation, mais tout de même en libre-accès au patient. Ils doivent répondre à certains critères (130) pour être inscrits sur la liste des médicaments de médication officinale, par initiative des titulaires de l'AMM :

- Ne pas être soumis à une prescription obligatoire ;
- Les indications thérapeutiques, la durée du traitement et les informations de la notice permettent leur utilisation sans prescription médicale, avec le conseil particulier du pharmacien d'officine ;
- Le contenu du conditionnement en poids, volume ou nombre d'unités de prise est adapté à la posologie et à la durée de traitement recommandée ;
- L'AMM ne comporte pas d'interdiction ou de restriction en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

La liste des médicaments autorisés en accès direct est disponible sur le site Meddispar.fr rédigé par l'Ordre National des Pharmaciens.

4.3.8. Refuser la dispensation et inciter à la consultation d'un praticien qualifié

Le CSP indique le devoir du pharmacien de refuser une dispensation « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger », dans le respect du Code de la Consommation prévoyant la possibilité d'un refus de vente d'un produit, d'une prestation d'un service uniquement en cas de motif légitime (131). Dans le cas où le médicament est prescrit, il doit informer le prescripteur de son refus et l'indiquer sur l'ordonnance.

Les bonnes pratiques de dispensation confirment cette obligation et ajoute que le pharmacien ne saurait s'en libérer par la confirmation de l'ordonnance par le prescripteur. En cas de refus ou de confirmation de refus, le pharmacien doit en informer le patient et le prescripteur « avec tact et précaution pour ne pas rompre la confiance ». Il doit le notifier sur l'ordonnance et en garder une trace formelle, avec les motifs de sa décision (124). Seuls 46,5%

des professionnels interrogés indiquent avoir averti le prescripteur, lorsque cela était nécessaire. Ce nombre, inférieur à la moitié, est à relativiser car tous les professionnels n'ont pas eu à faire à un détournement de médicaments listés. Par ailleurs, la délivrance des spécialités contenant de la codéine est limitée à une seule boîte remise au patient, de part la dose d'exonération de liste que le pharmacien est tenu de respecter. Ce rappel est mentionné sur chaque spécialité contenant de la codéine (en association fixe ou non) en comprimés et non listée.

Les réponses au questionnaire indiquent que 85% des participants ont refusé la délivrance lorsqu'ils avaient conscience qu'ils étaient face à un cas potentiel de détournement. En majorité, il s'agit d'un refus pour des antitussifs opiacés (59,5%) et pour des antitussifs ou antiallergiques antihistaminique (49,6%), qui sont quasiment tous disponibles sans ordonnance et dont le pharmacien est le premier et dernier rempart. Les refus de délivrance d'anxiolytiques et/ou hypnotiques (54,4%), d'antalgiques de palier II (48,7%) et de traitements substitutifs aux opiacés (33,4%) sont aussi fréquemment cités. Pour ces derniers, il conviendrait de préciser pourquoi la délivrance a été refusée : pour une absence de prescription, une prescription non valide, une prescription valide mais avec des posologies non adaptées, etc.

Cependant, 74% des professionnels ont accepté la délivrance malgré la connaissance d'un détournement possible. Les antalgiques de palier II sont les plus cités (54,4%) : ils comprennent le tramadol et la codéine. Le tramadol et certains dosages de la codéine sont sur la liste I des substances vénéneuses : il serait intéressant de préciser également les conditions de l'acceptation de la délivrance et de savoir si le potentiel d'abus a été notifié au prescripteur. La codéine peut être disponible sans ordonnance, à l'instar des antitussifs opiacés (cités dans 41,3% des cas d'acceptation de délivrance) et des antitussifs et antiallergiques antihistaminiques (30,8%). Malgré la connaissance d'un détournement potentiel et les notes d'information des autorités de santé, plus d'un tiers des professionnels ont délivré les médicaments concernés en connaissance de cause.

Il conviendrait de préciser les circonstances et le nombre de spécialités délivrées, mais le fait de ne pas appliquer son droit au refus de dispensation lorsque la santé du patient paraît l'exiger, peut constituer une violation du devoir du pharmacien de « veiller à ne jamais favoriser, ni par ses conseils, ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique » et du devoir de ne pas « par quelque procédé ou moyen que ce soit, inciter ses patients à une consommation abusive de médicaments » (120,124).

Il serait cependant réducteur de s'en tenir à la nécessité d'un simple refus de délivrance, car dans le cadre d'une dépendance, un arrêt brutal de la substance peut faire courir un risque important au patient. Il demeure de son devoir d'inciter le patient à consulter un praticien qualifié. Hors, seulement 29,5% ont orienté le patient vers son médecin traitant, et 12,6% l'ont orienté vers un centre de soins spécialisés. Le cas échéant, il peut proposer au patient

une dispensation dans un espace de confidentialité(124). Ces dernières possibilités sont peu évoquées dans les mesures prises par les professionnels lorsqu'ils ont été confrontés à un cas d'abus ou de mésusage.

En revanche, dans leur grande majorité, les professionnels ont averti le reste de leur équipe (87,9%), ils ont indiqué un message dans le dossier du patient (62%) ou ils ont inscrit la délivrance dans le dossier pharmaceutique (32,2%).

4.4. Les obligations du pharmacien : contribution aux vigilances

Tout abus ou dépendance à un médicament, à une substance, un produit ou une plante ayant un effet psychoactif est concerné par la déclaration à la pharmacodépendance, à l'exclusion de l'alcool et du tabac.

Depuis mars 2017, les autorités sanitaires ont modifié la procédure de notification des événements indésirables de santé en mettant en place un site unique de déclaration, à destination des professionnels de santé et des usagers, accessibles sur signalement-sante.gouv.fr. Cela concerne la déclaration de tous les effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé (132).

Le CSP indique l'obligation du pharmacien de déclarer les cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicaments, plantes ou autres produits qu'il a délivrés dès lors qu'il en a connaissance (133). Un cas d'abus grave est défini comme une pharmacodépendance ou un abus susceptible de mettre en danger la vie du patient, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou prolonger une hospitalisation, ou de conduire au décès.

Le manquement à l'obligation de signalement immédiat d'un effet indésirable grave est puni d'une amende de 1.500 € maximum, telle que prévue pour les contraventions de cinquième classe (134,135).

Les bonnes pratiques de dispensation rappellent cette obligation, en plus de celle de signaler sans délai tout effet indésirable. Si leur non respect devait entraîner un risque grave pour la santé publique, le professionnel s'expose à une peine d'emprisonnement d'un an et 150.000 € d'amende (134).

Les préparateurs en pharmacie « assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien » mais leur « responsabilité pénale demeure engagée » (121). Ils ne sont donc pas exonérés de procéder à un signalement, bien que cela ne relève pas d'une obligation réglementaire : « tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le CEIP » (133).

Les résultats du questionnaire indiquent que :

- Seuls 4,1% des participants ont fait une déclaration à la pharmacodépendance ;
- 2,9% ont fait une déclaration à leur ARS ;

- 1,9% ont fait une déclaration à la pharmacovigilance.

L'obligation de signalement ne concerne que les cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave. Cependant, les bonnes pratiques de pharmacovigilance (arrêté du 28 avril 2005) précisent le rôle des professionnels de santé pour remplir leurs obligations en la matière : il est vivement recommandé de déclarer tout cas de surdosage, tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ou tout effet qu'ils jugent pertinent de déclarer. Le protocole NotS précise que tout cas d'abus de pharmacodépendance ou usage détourné, notamment ceux présentant un caractère de nouveauté ou des cas groupés, toute consommation jugée problématique peuvent faire l'objet d'une notification (136).

Cependant, la sous-notification reste marquée en addictovigilance, pour plusieurs raisons (21) :

- Volonté du patient à cacher son comportement ;
- Sentiment de culpabilité ou de responsabilité du professionnel d'entretenir ce comportement, sans savoir réagir de manière adaptée ;
- Crainte du professionnel d'être mis en cause ;
- Difficulté à identifier la frontière entre abus et mésusage ;
- Difficulté à repérer un comportement d'abus passant le plus souvent par un nomadisme médical ou pharmaceutique.

Sur la période de janvier 2015 à août 2015 (115), 18 signalements de « purple drank » ont été répertoriés ; or plus de 70% des personnes interrogées dans le cadre du questionnaire (soit 314) indiquent avoir déjà été confrontées à un cas potentiel de mésusage concernant un antitussif opiacé. Seules 37 personnes (11%) ont procédé à une déclaration aux autorités sanitaires, sans qu'il soit précisé la nature de la substance. Cet exemple illustre la sous-notification dont les cas d'abus et de dépendance font l'objet.

4.5. Ce qui doit alerter

En plus d'évaluer le détournement des médicaments, l'enquête OSIAP permet de connaître le type d'ordonnances suspectes (80) : simples (41% en 2015), sécurisées (14,7%), bizones (9,4%) ou hospitalières (6,4%).

Elle établit aussi une liste des critères de suspicion ayant alerté les pharmaciens :

- La falsification d'ordonnance : la première cause le plus souvent (64,9% en 2015 et 63,1% en 2014) ;
- La modification (posologie, durée de prescription, nombre de boîtes, ajout de possibilité de renouvellement, rajout de lignes) ;
- La différence de calligraphie ;

- La non-conformité ;
- Le chevauchement ;
- Les posologies inadéquates ;
- Le vol d'ordonnance ;
- L'incohérence de la prescription ;
- Les fautes d'orthographe ;
- Le contexte (refus de présentation de la carte vitale).

L'Ordre des Pharmaciens indique également quelques éléments susceptibles d'alerter en cas de demande d'un médicament en vente libre (137) :

- L'âge du patient (jeune adulte ou adolescent) ;
- Un état de santé non en rapport avec les produits demandés ;
- Des réponses évasives aux questions posées ;
- Des antécédents d'abus, de dépendance ou un comportement qui pourrait supposer un usage détourné ;
- Des achats en grande quantité ou trop fréquents.

Les réponses au questionnaire confirment ces éléments : les achats fréquents, les réponses évasives, l'âge du patient et les renouvellements fréquents ou des chevauchements sont cités par la plupart des participants (respectivement 78,5%, 55,4%, 49,6% et 46%). Les réponses proposées ne comprenaient pas le refus de présentation de la carte vitale ou la connaissance du détournement (qui peut inciter à une plus grande prudence en cas de demande spontanée de ces médicaments), mais elles ont été citées spontanément.

Sont également signalés par environ un tiers des participants :

- L'état de santé non en rapport avec les produits demandés ;
- L'état de nervosité du patient ;
- Le nomadisme médical ou pharmaceutique ;
- La présentation d'une ordonnance falsifiée ;
- L'achat en grande quantité.

La mention du nomadisme médical ou du nomadisme pharmaceutique implique la consultation du dossier pharmaceutique du patient ou celle d'un historique médicamenteux interne à la pharmacie, ayant permis de déterminer que le patient avait déjà obtenu ce même médicament d'un prescripteur différent ou dans une autre pharmacie.

4.6. La formation et l'information

Malgré la reconnaissance d'un ou plusieurs éléments suscitant la suspicion d'un détournement, les trois quarts des personnes interrogées ont procédé à la délivrance. Comment expliquer cela ?

Quelques éléments de réponses sont à disposition :

- 80,9% des personnes interrogées estiment ne pas être suffisamment aptes à réagir : seulement 5,5% ont suivi une formation à propos du détournement, de la pharmacodépendance, de la conduite à tenir face à un tel cas.
- 97,9% des participants souhaiteraient être mieux formés.

Concernant la formation initiale, la notion d'addiction est présente, mais les programmes insistent surtout sur la toxicologie, l'iatrogénie et ne parlent pas du risque de détournement ou de mésusage des médicaments, ni de la conduite à tenir en terme de communication face au patient. A titre individuel, les intervenants peuvent faire le choix de l'aborder mais il n'existe pas d'harmonisation à ce sujet dans la formation initiale du pharmacien ou du préparateur en pharmacie. Des formations complémentaires, compatibles avec le développement professionnel continu, sont proposées, notamment par la Fédération Addiction. Cependant, au vu des résultats, il y a une envie et un besoin de formation qui n'est pas satisfait (138,139).

Plus encore, 81,6% estiment également ne pas être suffisamment informés par les autorités sanitaires sur les molécules susceptibles de faire l'objet d'un mésusage. A titre d'exemple, les mésusages concernant le dextrométorphane, les antitussifs opiacés, les antinaupathiques ou la prégabaline ont fait l'objet de notes d'informations de l'ANSM mais celles-ci demeurent occasionnelles (une seule note pour la plupart des cas cités ci-dessus). De plus, les connaissances sur les médicaments en matière de détournement sont imparfaites parmi les professionnels alors que de nombreux médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants ou non font l'objet d'un suivi spécifique d'addictovigilance. Les professionnels ont une obligation de formation, mais les autorités sanitaires doivent également contribuer à les maintenir en vigilance. Par exemple, le détournement du tropicamide semble être en expansion depuis 2014, mais aucune note d'information n'a été réalisée par les autorités de santé.

4.7. Collaboration du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes présentant une conduite addictive

4.7.1. Les « référents addiction »

Le rôle du pharmacien est peu détaillé dans l'organisation actuelle de la prise en charge des addictions. Il est présent dans le cadre du protocole de prise en charge d'un traitement de substitution aux opiacés, en relation avec le médecin. Cependant, des actions ont déjà été entreprises, en reconnaissance des compétences et atouts dont il dispose.

Dans le plan gouvernemental 2008-2011 (140), la MILDECA émettait le souhait d'améliorer les compétences des professionnels dans la prévention et la prise en charge des addictions. En effet, les professionnels de santé bénéficient peu de formations dédiées : elles sont à développer, en particulier pour les pharmaciens, car ils sont à même d'être mobilisés sur le repérage précoce des consommations à risque, le conseil minimal et l'éventuelle orientation des patients. A ce titre, la MILDECA a signé une convention avec l'Ordre National des Pharmaciens en 2010, pour renforcer le rôle du pharmacien via la formation de 60 « référents addiction » (137). Ces derniers sont des représentants locaux de l'Ordre, chargés de relayer auprès de leurs confrères leurs nouvelles connaissances acquises sur le repérage, le conseil minimal et l'orientation du consommateur de produits psychoactifs.

Cependant, il semble que le rôle des « référents addiction » soit à renforcer et à diffuser auprès des équipes officinales car 78% n'ont jamais entendu parler d'eux. De plus, près de 90% et 80% ne connaissent ni les CAARUD ni les CSAPA. Ils ne sont donc pas en mesure d'orienter les patients vers des structures adaptées.

4.7.2. Réduction des risques & programme d'échanges de seringues en pharmacie

Du fait de sa qualité de professionnel de santé et du médicament, ses obligations en termes de neutralité et de confidentialité et la répartition optimale du réseau officinal, le pharmacien apparaît comme un acteur essentiel de la mise en œuvre de la politique de réduction des risques, notamment via la distribution de matériel d'injection stérile.

Développée dès le début des années 90 par des associations locales, celles-ci assuraient l'approvisionnement des pharmacies les plus proches (141,142). Elles étaient alors chargées d'une distribution gratuite de matériel d'injection, alors que l'épidémie du VIH est en pleine expansion. En 1994, le système Steribox® est étendu à toutes les officines françaises par décision du Ministère de la Santé. Mais alors, le lien entre les associations et le pharmacien disparaît, au profit d'un approvisionnement par les grossistes-répartiteurs : la distribution gratuite se transforme en vente. Les associations continuent d'assurer une distribution gratuite, elles sont cependant moins bien implantées en périphérie urbaine et en zones rurales. Les programmes d'échange de seringues en pharmacie (PESP) se développent

alors, suite au plan gouvernemental 2008-2011 de lutte contre les drogues et les toxicomanies, visant à étudier le rôle des pharmaciens dans la diffusion du matériel d'injection stérile.

Selon une étude du baromètre santé des médecins/pharmaciens de l'INPES, datant de 2003 (143), 6% des pharmaciens participent à un PESP et 30% accepteraient de s'y engager. L'objectif d'un PESP est le don et non plus l'achat de matériel d'injection afin de diminuer le taux de réutilisation et de partage du matériel et ainsi diminuer le risque de transmission de maladies infectieuses, notamment le virus de l'hépatite C.

4.7.3. Les réseaux d'addictologie

Le pharmacien a également la possibilité de s'impliquer dans un réseau d'addictologie : 5,8% le font déjà (142). Il en existe de multiples en France, généralement sous forme d'associations (ResAdH 73 en Savoie, TEMPO dans la Drôme, etc.) en relation avec les CSAPA ou les CAARUD. Participer à l'un de ces réseaux permet de bénéficier de formations pluridisciplinaires, d'avoir un interlocuteur spécifique (le pharmacien coordonateur ou à défaut un médecin du réseau), d'obtenir des documents et flyers adaptés aux spécificités locales ou encore de participer à un PESP.

4.7.4. Etre pharmacien en CSAPA

Les CSAPA ne s'approvisionnant pas en pharmacie à usage intérieur doivent intégrer un pharmacien au sein de leur équipe ou à défaut un médecin du centre (142,144).

Celui-ci assure alors la détention (dans un lieu sans accès aux personnes étrangères à l'organisme), le contrôle, la gestion et la dispensation des médicaments. La transcription et les enregistrements obligatoires de la délivrance sont identiques à celles de l'officine. Il participe aussi :

- A la sécurisation du circuit du médicament ;
- Aux missions de réduction des risques, de veille sanitaire, d'addictovigilance ;
- Aux études conduites par l'ANSM (OPPIDUM, OPEMA) ;
- A la mise en place des PESP ;
- A la formation des confrères en repérage précoce et en intervention brève en officine ;
- A la délivrance des TSO, des substituts nicotiques et des psychotropes dans le cadre de la prise en charge globale des patients.

Ces postes sont rarement proposés à temps-plein, mais peuvent constituer une opportunité pour les pharmaciens adjoints et permettre ainsi de renforcer le lien entre la pharmacie d'officine et les structures d'accueil et de prise en charge des personnes présentant une addiction.

4.7.5. Recommandations de l'Ordre des pharmaciens face au détournement

En 2014, la MILDECA signe une nouvelle convention avec l'Ordre des pharmaciens (137), visant à améliorer la prise en charge des patients sous TSO : en renforçant l'accessibilité et la sécurisation des outils de réduction des risques et en sensibilisant les pharmaciens sur les détournements d'usage des médicaments. L'Ordre a notamment publié un cahier sur « Abus, usage « récréatif », addiction, dopage... la lutte contre le mésusage du médicament », à destination des professionnels et récapitulant les connaissances actuelles, les anciennes et nouvelles « tendances » d'usage détourné ainsi que quelques idées de conduites à tenir.

L'Ordre préconise ainsi :

- De proposer au patient un rappel de la réglementation dans un espace de confidentialité, en rappelant que le pharmacien est soumis au secret professionnel et n'est là que pour apporter son aide ;
- D'expliquer le motif de refus de dispensation, le cas échéant ;
- De tenter de diriger le patient vers une structure spécialisée ;
- De signaler les cas de pharmacodépendance grave ou non au CEIP ou à l'ARS dont ils dépendent : cela permet ainsi d'envisager une modification des conditions de prescription des spécialités détournées.

THÈSE SOUTENUE PAR : Myriam VANDERMOERE

TITRE : L'ABUS ET LE DETOURNEMENT A BUT RECREATIF DES MEDICAMENTS: COMMENT FAIT FACE LE PHARMACIEN D'OFFICINE ?

Conclusion

Le détournement et l'abus de médicaments ne sont pas des phénomènes nouveaux, mais semblent prendre un nouvel élan, notamment avec le *purple drank* chez les adolescents et les jeunes adultes. Ces abus continuent de concerner des médicaments sous prescription obligatoire mais pas uniquement : les médicaments en vente libre sont particulièrement concernés. La pharmacie d'officine constitue une des sources d'approvisionnement des médicaments détournés : son rôle est donc primordial dans la prévention et la réduction des risques. Les professionnels de l'officine bénéficient des atouts de proximité, de neutralité, de confidentialité et de confiance, liés au maillage territorial et à leurs compétences sanitaires et sociales.

L'objectif de notre étude observationnelle était de repérer les connaissances des pharmaciens officinaux et de leurs équipes sur les médicaments susceptibles d'être détournés, la fréquence à laquelle ils y étaient confrontés et les actions qu'ils entreprenaient face à cela. Une série de dix-huit questions à choix simples ou multiples leur était posée, diffusée via un réseau social sur trois groupes privés réservés aux pharmaciens, préparateurs en pharmacie et étudiants ; ce qui ne représente pas un outil sécurisé mais a permis d'avoir une participation assez importante. 435 réponses ont été obtenues, dont 21,4% de pharmaciens, 66,4% de préparateurs et 12,2% d'étudiants en pharmacie. Toutes les typologies de pharmacie étaient représentées, sauf les zones touristiques (largement minoritaire avec 8 participants).

Globalement, les professionnels reconnaissent la plupart des médicaments susceptibles d'être détournés : en particulier les antitussifs opiacés, les antalgiques de palier II et les antiallergiques antihistaminiques. Cependant, le mésusage des antinaupathiques et des antiépileptiques (clonazépam et prégabaline) reste peu cité alors qu'ils ont tous fait l'objet de mesures particulières à ce propos. Seulement sept participants ont cité tous les médicaments proposés, alors que d'autres existent et n'ont pas tous été traités ici : la doxylamine, la méphénésine, le modafinil, le trihexyphénidyle, les décongestionnants. L'information de l'équipe officinale semble être imparfaite : ils sont plus de 80% à estimer ne pas être suffisamment informés par les autorités sanitaires. Si ce constat est compréhensible, le pharmacien reste soumis à une obligation de formation, dont il ne saurait se dédouaner. Se rapprocher d'un réseau d'addictologie, du CAARUD ou du CSAPA le plus proche constituerait une solution. Cela répondrait au besoin de formation qu'exprime près de 98% des personnes interrogées.

Autre problématique : plus de 80% des personnes interrogées pensent ne pas être suffisamment aptes à réagir. A ce propos, l'Ordre des pharmaciens indique quelques recommandations :

- Refuser la délivrance si celle-ci fait courir un risque au patient ;

- Proposer un entretien confidentiel au patient afin de discuter avec lui de ses difficultés ;
- Proposer au patient de consulter un spécialiste et notamment le diriger vers un CAARUD ou un CSAPA ;
- Notifier au CEIP ou à l'ARS les cas de pharmacodépendances, graves ou les récurrences multiples.

Si le refus de délivrance est souvent pratiqué, il n'est pas systématique : ce n'est pas forcément souhaitable dans l'intérêt du patient, au risque de provoquer un syndrome de sevrage. Cependant, les trois autres recommandations sont celles où une progression est nécessaire :

- Moins d'un quart des professionnels a discuté avec le patient de la situation ; moins de 5% l'a fait de façon confidentielle dans un lieu isolé ;
- Moins de 30% a orienté le patient vers leur médecin traitant, et seulement 12,6% l'a dirigé vers un centre spécialisé tel que CAARUD ou CSAPA (dont l'existence est peu connue par les professionnels) ;
- Moins de 5% a procédé à une déclaration au CEIP, à l'ARS ou à la pharmacovigilance.

Une plus large diffusion de ces dispositions serait souhaitable auprès des professionnels : soit de la part de l'Ordre des pharmaciens, soit de la part des autorités de santé.

Une étude sur un maillage plus large, menée via un environnement plus sécurisé qu'un réseau social, et avec une meilleure représentativité des typologies de pharmacies ou de leur localisation, permettrait d'obtenir des résultats plus significatifs, notamment sur les zones où privilégier la formation des équipes en priorité. De plus, par leur multiplicité, toutes les molécules n'ont pas été traitées ici ; cela est également rendu difficile par la constante évolution des pratiques de détournement.

Les résultats du questionnaire réalisé confirment le rôle important du pharmacien, dont il faudrait renforcer et encourager le rôle de bouclier ; notamment en termes d'information et de formation. Il serait intéressant d'y associer les acteurs locaux de la prise en charge en addictologie (réseaux, CSAPA, CAARUD), via une impulsion de l'ARS et de l'ANSM.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 04/07/2016

LE DOYEN



Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Diane GODIN-RIBUOT

Bibliographie

1. Reynaud M. Traité d'addictologie. 1ère édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2006.
2. WHO [En ligne]. OMS. Abus de substances psychoactives ; [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : http://www.who.int/topics/substance_abuse/fr/
3. WHO [En ligne]. OMS. Terminologie et classification ; [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/fr/
4. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code [En ligne]. Code de la santé publique, Journal officiel, n°183 du 8 août 2004. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915721&dateTexte=&categorieLien=cid>
5. American Psychiatric Association. Mini DSM-IV : critères diagnostiques. Paris : Masson ; 1996.
6. WHO [En ligne]. OMS. CIM-10 : Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes / Chapitre V : Troubles mentaux et du comportement ; 2008 [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#/V>
7. Comité OMS d'Experts de la Pharmacodépendance. Comité OMS d'Experts de la Pharmacodépendance : 16e rapport. Genève ; oct 1968. Rapport n°407.
8. WHO [En ligne]. OMS. Catégories et termes diagnostiques ; [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/diagnostic_categories/fr/
9. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4e édition. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2000.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition : DSM-5. 5e édition. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2013.
11. Reynaud M. Addictions et psychiatrie. Paris : Masson ; 2005.
12. Brust JCM. Aspects neurologiques de l'addiction. Traduction de l'anglais (2e édition) par Céline Gras. Elsevier/Masson ; 2007.
13. Lejoyeux M. Addictologie. 2e édition. Paris : Masson ; 2013. (Abrégés).
14. INSERM [En ligne]. INSERM CE collective. Conduites addictives chez les adolescents - Usages, prévention et accompagnement ; 2014 [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5966/Pages_romaines.html
15. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci. nov 2005;11(11) : 1445-9.
16. MILDECA [En ligne]. MILDECA. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives | Mildeca ; [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/>
17. OMS. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence [En ligne]. Genève : OMS ; 2004. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf?ua=1
18. OMS. Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance (Résumé) [En ligne]. Genève : OMS ; 2004. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_F.pdf
19. Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. Médecine/Sciences [En ligne]. 1993 [cité le 19 août 2016]9(N°1) : p12-20. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2782>
20. INSERM [En ligne]. INSERM CE collective. Conduites addictives chez les adolescents - Chapitre 6 - Vulnérabilité des adolescents aux addictions et corrélats neurobiologiques ; 2014 [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5966/Chapitre_6.html

21. INSERM [En ligne]. INSERM CE collective. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances ; 2012 [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Sommaire.html>
22. Reynaud M, Ministère de l'emploi et de la solidarité, Direction générale de la santé. Usages nocifs de substances psychoactives : Identification des usages à risque, outils de repérage, conduites à tenir [En ligne]. mars 2002. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/024000138/index.shtml>
23. INSERM [En ligne]. INSERM, Nalpas B. Dossier d'information INSERM : Addictions ; déc 2014 [cité le 19 août 2016]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions>
24. OFDT [En ligne]. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Produits et addictions ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/>
25. Addictovigilance Paris [En ligne]. CEIP I de F. The Drugs Wheel, nouvelle ère des drogues ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://addictovigilance.aphp.fr/2015/12/03/drugs-wheel-nouvelle-ere-des-drogues/>
26. UK Drugwatch [En ligne]. Adley M. The Drugs Wheel : a new model for substance awareness ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://www.thedrugswheel.com/?page=wheels>
27. Académie de Médecine [En ligne]. Académie de Médecine. Dictionnaire médical ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>
28. Drogues Info Service [En ligne]. Drogues Info Service. Le dico des drogues ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues>
29. Vidal.fr [En ligne]. Groupe VIDAL France. Médicaments par substance active - Vidal.fr ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Sommaires/Substances-A.htm>
30. Beaulieu P. La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique. Maloine ; 2013.
31. Richard D, Senon J-L. Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances. Larousse. 1999. (Les Référents).
32. National Institute on Drug Abuse (NIDA) [En ligne]. NIDA. Glossary ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/hallucinogens-dissociative-drugs/glossary>
33. EMCDDA [En ligne]. OEDT. Drug profiles ; [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fr>
34. CEIP I de F. L'ocfentanyl en produit de coupe de l'héroïne: information et conséquences. 29 oct 2015 [cité le 27 août 2016]. Disponible sur : <http://addictovigilance.aphp.fr/2015/10/29/locfentanyl-en-produit-de-coupe-de-lheroine-information-consequences/>
35. HAS. Prise en charge des consommateurs de cocaïne : recommandations [En ligne]. Février 2010. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/consommation_de_cocaine_-_recommandations.pdf
36. Fédération Française de Psychiatrie, Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés [En ligne]. Palais du Luxembourg, Paris : Sénat ; avril 1998. (Conférence de consensus). Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/toxico.pdf>
37. HAS. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [En ligne]. Lyon (Ecole normale supérieure) ; juin 2004. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_%20long.pdf
38. Vidal.fr [En ligne]. Vidal. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge ; [cité le 8 sept 2016]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge/
39. MILDECA [En ligne]. MILDECA. Où trouver de l'aide ? | Mildeca ; [cité le 10 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/taxonomy/term/294>
40. MILDECA, INPES. Drogues et conduites addictives. 3e éd. [En ligne]. Inpes Edition ; 2014 [cité le 10 sept 2016].p. 224. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1573>

41. Ministère de la santé et des solidarités F. La prise en charge et la prévention des addictions - Plan ministériel [En ligne]. 2007 [cité le 10 sept 2016]. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_addictions_2007_2011.pdf
42. Ministère de la Santé [En ligne]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Informations sur les addictions et les drogues - Addictions ; [cité le 10 sept 2016]. Disponible sur : <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/informations-sur-les-addictions-et-les-drogues>
43. Direction générale de la santé, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire DGS/6B/DHOS/O2 no 2007-203 du 16 mai 2007 relative à l'organisation du dispositif de prise en charge et de soins en addictologie [En ligne]. SANP0730376C 16 mai 2007. Disponible sur : <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-06/a0060139.htm>
44. OFDT [En ligne]. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ; [cité le 11 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/ofdt/>
45. ANSM [En ligne]. ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance) ; [cité le 10 sept 2016]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
46. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Code de la Santé Publique, Article R5132-99. Journal officiel n°0102, du 29 avr 2012. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196620&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160910>
47. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Code de la Santé Publique, Articles R5132-100 à 5132-102. Journal officiel n°0102, du 29 avr 2012. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196620&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160910>
48. ANSM. 1er février 2013, Décision DG n° 2013-18, portant création d'une commission des stupéfiants et psychotropes à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Décision DG n° 2013-18. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2013/2/1/AFSM13000365/jo>
49. ANSM. 7 mars 2016, Décision DG n°2016-103, portant création d'une commission des stupéfiants et des psychotropes [En ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Decisions/Commissions-Groupes-de-travail-Comites-Creation-et-nomination-des-commissions>
50. ANSM [En ligne]. ANSM. Commission des stupéfiants et des psychotropes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; [cité le 10 sept 2016]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/(offset)/3)
51. ANSM [En ligne]. ANSM. Organisation CEIP ; [cité le 10 sept 2016]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
52. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [En ligne]. Code de la Santé Publique, Articles R5132-112 à R5132-116. Journal officiel n°0102, du 29 avr 2012. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006196622&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160910>
53. ANSM [En ligne]. ANSM. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes ; [cité le 11 sept 2016]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)
54. OFDT [En ligne]. OFDT. Organisation et fonctionnement TREND - Système d'identification des substances SINTES ; [cité le 11 sept 2016]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/>
55. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. Code de la Santé Publique, Article L5111-1. Journal officiel n°49 du 27 févr 2007.
56. Médicament à dispensation particulière [En ligne]. Conseil National de l'Ordre des pharmaciens. Meddispar - Accueil ; [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/>

57. Vidal.fr [En ligne]. Groupe VIDAL France. Prescription et délivrance des médicaments Principes et modalités ; [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id9390.htm>
58. Ameli.fr [En ligne]. Assurance Maladie. Dossier Médicaments ; [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-generales-de-prescription-des-medicaments_bouches-du-rhone.php
59. ANSM. Durée maximale de prescription des médicaments classés comme stupéfiants [En ligne]. 2015 [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/91585/1150037/version/1/file/duree-max-prescription-ahypnotiques-avril2013.pdf>
60. Ameli.fr [En ligne]. Assurance Maladie. Règles générales de prescription des médicaments stupéfiants ou des assimilés stupéfiants ; [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Annexe_7_A4_cprTableau_BD_OK.pdf
61. Ameli.fr [En ligne]. Assurance Maladie. Fac similé ordonnance sécurisée ; [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/fac_simile_d_une_ordonnance_securisee.pdf
62. ANSM. Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » [En ligne]. 2012 [cité le 26 oct 2016]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/content/download/44990/583885/version/2/file/Conditions+de+prescription+et+de+d%C3%A9livrance+des+m%C3%A9dicaments+assimil%C3%A9s+stup%C3%A9fiants.pdf>
63. ANSM [En ligne]. ANSM. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; [cité le 29 oct 2016]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillances-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillances-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0)
64. CEIP. Dossiers Produits - Suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant de la poudre d'opium [En ligne]. ANSM ; mars 2013. Rapport n°CT012013013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7e77361f238ac57cb831c5187bef5ee5.pdf
65. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. IZALGI 500mg/25mg, gélule : informations importantes sur le bon usage - Lettre aux professionnels de santé ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/IZALGI-500mg-25mg-gelule-informations-importantes-sur-le-bon-usage-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
66. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. De boeck ; 2012. (Prépa Pharma).
67. CEIP. Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant de la poudre d'opium [En ligne]. ANSM ; janv 2017 p. 11-5. Rapport n°CT022017013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/107493/1361949/version/1/file/CR_CT022017013.janvier2017.pdf
68. CT des CEIP A. Résultats OPEMA 2015 - Compte rendu du Comité technique des CEIP - Séance du 26 mai 2016 [En ligne]. ANSM ; mai 2016 p. 9-12. Rapport n°CT022016033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8b7c8ad1eaec2eff470707e205a3e6d.pdf
69. CT des CEIP A. Résultats OSIAP 2014 - Compte rendu du Comité technique des CEIP - Séance du 17 septembre 2015 [En ligne]. ANSM ; sept 2015 p. 14-5. Rapport n°CT022015043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/65da663e2c365f71aa2ac21741f47603.pdf
70. CEIP de Grenoble, ANSM. Résultats DTA 2015 [En ligne]. ANSM ; avr 2017 p. 1-2. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d43247c0b57c21098ab124ea6c374341.pdf
71. CT des CEIP A. Résultats OSIAP 2015 - Compte rendu du Comité technique des CEIP - Séance du 22 septembre 2016 [En ligne]. ANSM ; sept 2016 p. 19-20. Rapport n°CT022016033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf
72. O'Neil M, Heckelman P, Dobbelaar P, Roman K, Kenny C, Karaffa L. The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 15th éd. Royal Society of Chemistry Publishing ; 2013.
73. Merck Index [En ligne]. Royal Society of chemistry. The Merck Index Online - chemicals, drugs and biologicals ; [cité le 21 mai 2017]. Disponible sur : <https://www.rsc.org/merck-index>

74. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CONTRAMAL, TOPALGIC et génériques IXPRIIM et ZALDIAR ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONTRAMAL-TOPALGIC-et-generiques-IXPRIM-et-ZALDIAR>
75. CNSP. Résultat de l'enquête officielle d'addictovigilance sur les spécialités contenant du tramadol [En ligne]. ANSM ; oct 2010. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/846ae6e6ff242dba4d856b106265ba09.pdf
76. CEIP. Résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol [En ligne]. ANSM ; sept 2016 p. 6-9. Rapport n°CT022016043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf
77. CNSP. Résultats du suivi national des spécialités contenant du tramadol [En ligne]. ANSM ; févr 2012 p. 4-9. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/329a70741f497b7a6ea5a8062c8292b9.pdf
78. CEIP. Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de sulfate de morphine [En ligne]. ANSM ; oct 2013 p. 7-12. Rapport n°CT022013033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf
79. CT des CEIP A. Résultats OPPIDUM 2015 - Compte rendu du Comité technique des CEIP - Séance du 26 mai 2016 [En ligne]. ANSM ; mai 2016 p. 13-8. Rapport n°CT022016033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8b7c8ad1eac2eff470707e205a3e6d.pdf
80. CT des CEIP A. Résultats OSIAP 2015 - Compte rendu du Comité technique des CEIP - Séance du 22 septembre 2016 [En ligne]. ANSM ; sept 2016 p. 19-20. Rapport n°CT022016033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf
81. CNSP. Bilan du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl [En ligne]. ANSM ; oct 2011 p. 5-13. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b4fb8c8d6377e4566b97602169a1295e.pdf
82. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ABSTRAL, ACTIQ, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ABSTRAL-ACTIQ-EFFENTORA-INSTANYL-PECFENT>
83. CEIP. Résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du fentanyl transmuqueux [En ligne]. ANSM ; sept 2016 p. 10-3. Rapport n°CT022016043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf
84. CEIP. Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base d'oxycodone [En ligne]. ANSM ; oct 2013 p. 13-6. Rapport n°CT022013033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d706b7f29db598708180903c1e38f4a6.pdf
85. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. SUBUTEX et génériques ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>
86. CEIP. Suivi national d'addictovigilance de la buprénorphine haut dosage [En ligne]. ANSM ; nov 2015 p. 10-2. Rapport n°CT022015053. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b4ea6570d0e8ecc9b471eae7547ecaa.pdf
87. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. METHADONE AP-HP, sirop et gélules ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules>
88. CEIP. Suivi national d'addictovigilance de la méthadone [En ligne]. ANSM ; nov 2015 p. 6-9. Rapport n°CT022015053. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b4ea6570d0e8ecc9b471eae7547ecaa.pdf

89. CEIP de Grenoble, ANSM. DRAMES 2015 - Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances [En ligne]. ANSM ; avr 2017 p. 1-2. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01c99bad61b61c11e17ed6c81cb86eb4.pdf
90. [En ligne]. CEIP de Grenoble, ANSM. Résultats DRAMES 2013 - extrait du CR du CT des CEIP - séance du 22 01 2015 ; 22 janv 2017 [cité le 14 août 2017]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8d771d0016c578afde85ab10849b7a22.pdf
91. ANSM. Résultats OSIAP 2014 [En ligne]. 05/15-11/15 [cité le 17 mars 2017]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4533a686ca120449641b56c4491a58ac.pdf
92. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. STILNOX et génériques ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques>
93. ANSM [En ligne]. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2013 - Point d'Information ; Décembre 2013 [cité le 16 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
94. ANSM [En ligne]. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2015 - Point d'Information ; Avril 2017 [cité le 25 mai 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
95. CEIP. Enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant de la quétiapine [En ligne]. ANSM ; mars 2016 p. 6-8. Rapport n°CT022016023. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/eeef0364c0c254e54bd7d55b3cc81d53.pdf
96. ANSM [En ligne]. ANSM. STABLON ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STABLON>
97. CNSP. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du STABLON [En ligne]. ANSM ; avr 2011 p. 5 - 16. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2525f278e4e34c4ee1f3f153dae2a524.pdf
98. CNSP. Actualisation de l'enquête d'addictovigilance du STABLON [En ligne]. ANSM ; févr 2012 p. 19-21. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/329a70741f497b7a6ea5a8062c8292b9.pdf
99. CEIP. Actualisation de l'enquête officielle d'addictovigilance des spécialités à base de tianeptine [En ligne]. ANSM ; déc 2013. Rapport n°CT022013043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240cb0ac457dbf87b4143de46d8b22b4.pdf
100. ANSM. Résultats OPEMA 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 17 mars 2017]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a014582bde6b6180a222dd1cbc3571.pdf
101. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CONCERTA, QUASYM, RITALINE ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONCERTA-QUASYM-RITALINE>
102. CEIP. Résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du méthylphénidate [En ligne]. ANSM ; sept 2016 p. 14-8. Rapport n°CT022016043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf
103. ANSM [En ligne]. ANSM. RIVOTRIL ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL>
104. Prescrire.org [En ligne]. Prescrire. Tous les articles en Une Abus et dépendances : gabapentine et prégabaline à surveiller", 1er février 2012 ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/47738/0/NewsDetails.aspx>

105. Vidal.fr [En ligne]. Groupe VIDAL France. Actualités - LYRICA et génériques (prégabaline) : mise en garde sur les risques d'abus, de mésusage et de dépendance ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/19705/lyrica_et_generiques_pregabaline_mise_en_garde_sur_les_risques_d_abus_de_m_ esusage_et_de_dependance/
106. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de- mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>
107. CEIP. Suivi national d'addictovigilance des médicaments contenant de la prégabaline [En ligne]. ANSM ; mai 2015 p. 6-7. Rapport n°CT022015033. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/da1423192251e40c77648d4fe13e394d.pdf
108. CNSP. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance de l'ARTANE [En ligne]. ANSM ; févr 2012 p. 10-8. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/329a70741f497b7a6ea5a8062c8292b9.pdf
109. Service de Pharmacologie Médicale et Clinique C de T. Bulletin d'Informations de Pharmacologie - BIP31.fr. 2015 [cité le 18 mars 2017]22(1) : 8. Disponible sur : [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202015,%2022,%20\(1\),%201-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202015,%2022,%20(1),%201-15.pdf)
110. CEIP. Enquête officielle d'addictovigilance des spécialités contenant du tropicamide [En ligne]. ANSM ; janv 2017 p. 8-10. Rapport n°CT022017013. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/107493/1361949/version/1/file/CR_CT022017013.janvier2017.pdf
111. CEIP. Enquête nationale d'addictovigilance sur la prométhazine et l'association prométhazine/codéine [En ligne]. ANSM ; sept 2015 p. 8-10. Rapport n°CT022015043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/65da663e2c365f71aa2ac21741f47603.pdf
112. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de- medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
113. Delcourt N, Jouanjus É, Lafaurie M, Ponté C, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M, et al. Intoxications aiguës lors de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes : étude à partir des données du CAPTV de Toulouse. Thérapie [En ligne]. févr 2017 [cité le 25 mai 2017]72(1) : 146. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595716312112>
114. Centre d'addictovigilance P-C. Soyons vigilants avec les médicaments antitussifs en automédication [En ligne]. 2015 [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/antitussifs_automedication.pdf
115. CEIP. Enquête d'addictovigilance des spécialités à base de prométhazine et de l'association prométhazine/codéine [En ligne]. ANSM ; sept 2015 p. 8-10. Rapport n°CT022015043. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/65da663e2c365f71aa2ac21741f47603.pdf
116. ANSM [En ligne]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mercalm, Nausicalm (diménhydrinate), Nautamine (diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné - Point d'information ; [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mercalm- Nausicalm-dimenhydrinate-Nautamine-diphenhydramine-Risque-d-abus-et-d-usage-detourne-Point-d-information>
117. CEIP. Enquête nationale sur les antinaupathiques : dimenhydrinate (MERCALM, NAUSICALM) et diphenhydramine (NAUTAMINE) [En ligne]. ANSM ; janv 2015 p. 12-4. Rapport n°CT02201513. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f57cae176b7c4f72617d3fa2fca5d83.pdf
118. ANSM, CNSP. Relevé de décisions - Séance du 12/02/2015 - Radiation de la liste des médicaments en accès direct des spécialités à base de diphenhydramine et de dimenhydrinate [En ligne]. 2015 [cité le 18 mars 2017]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/624b2176705c4cc770a9d6e3dee4b2de.pdf
119. [En ligne]. OFDT. Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT ; [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/>

120. Ministère de la santé et des solidarités. Code de la santé publique - Articles R4235-1 à 77 [En ligne]. Code de la santé publique, Articles R4235-1 à 77. Journal officiel n°183 du 8 août 2004. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=57EA8B978DC41688AEAEB78F68D5FC05.tpdila07v_1?idArticle=LEGIARTI000006913651&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121221
121. Ministère de la santé et des solidarités. Code de la santé publique - Article L4241-1 [En ligne]. Code de la santé publique, Article L4241-1. Journal officiel n°54 du 3 mai 2002. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689177&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170510&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=527581650&nbResultRech=1>
122. Ministère de la santé et des solidarités. Code de la santé publique - Article L4234-1 [En ligne]. Code de la santé publique, Article L4234-1. Journal officiel n°54 du 3 mai 2002. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=57EA8B978DC41688AEAEB78F68D5FC05.tpdila07v_1?idArticle=LEGIARTI000034059291&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170510&categorieLien=id&oldAction=rechCodeArticle
123. Ministère de la santé. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique | Legifrance [En ligne]. Code de la santé publique, Arrêté du 28/11/16. Journal officiel n°279 du 12 janv 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/11/28/AFSP1633476A/jo>
124. Ordre National des Pharmaciens. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments [En ligne]. 2016 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Bonnes-pratiques-de-dispensation/Bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>
125. Ministère de la Justice. Code pénal - Article 226-13 [En ligne]. Code pénal, Article 226-13. Journal officiel n°220 du 22 sept 2000. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006417945>
126. Ministère de la santé et des solidarités. Code de la santé publique - Article L1110-4 [En ligne]. Code de la santé publique, Article L1110-4. Ordonnance n°2017-31 du 1 déc 2017. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000033865723&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170510&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=554497453&nbResultRech=1>
127. [En ligne]. Ordre National des Pharmaciens. Le développement professionnel continu (DPC) ; 4 mai 2017 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/L-examen-de-la-capacite-a-exercer-la-pharmacie/Le-developpement-professionnel-continu-DPC>
128. Ministère de la santé. Code de la santé publique - Article L5121-5 [En ligne]. Code de la santé publique, Article L5121-5. Journal officiel n°143 du 22 juin 2000. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032906195&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170510&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=933395561&nbResultRech=1>
129. Ministère de la santé. Code de la santé publique - Article R5121-202 [En ligne]. Code de la santé publique, R5121-202. Journal officiel n°47 du 25 févr 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032106201&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170510&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=1314899971&nbResultRech=1>
130. Médicament à dispensation particulière [En ligne]. Meddispar O des pharmaciens. Médicaments en accès direct ; 6 juill 2012 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-en-acces-direct/Criteres#nav-buttons>
131. Ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique. Code de la consommation - Article L121-11 [En ligne]. Code de la consommation, Article L121-11. Journal officiel n°64 du 16 mars 2016. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=36AB1A650431C8A91C2105C9C4921677.tpdila07v_1?cidTexte=LEGITEXT000006069565&idArticle=LEGIARTI000032227270&dateTexte=20170510&categorieLien=id#LEGIARTI000032227270
132. Ministère de la Santé [En ligne]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Signalement-sante.gouv.fr - Grands dossiers ; mars 2017 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://social-sante.gouv.fr/grands-dossiers/signalement-sante-gouv-fr>
133. Ministère de la santé. Code de la santé publique - Article R5132-114 [En ligne]. Code de la santé publique, Article R5132-114. Journal officiel n°183 du 8 août 2004. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915744&dateTexte=&categorieLien=cid>

134. Ministère de la santé et des solidarités M de la justice. Code de la santé publique - Article R5421-1 [En ligne]. Code de la santé publique, Article R5'21-1. Journal officiel n°26 du 31 janv 2014. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=6880CE9346EBCD5ABA44B43639B9D387.tpdila13v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000028541017&dateTexte=20161010&categorieLien=cid
135. Ministère de la Justice. Code pénal - Article 131-13 [En ligne]. Code pénal, Article n°131-13. Journal officiel n°169 du 23 juill 1992. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006417259&cidTexte=LEGITEXT000006070719&dateTexte=20170510&oldAction=rechCodeArticle&fastReqId=1334410551&nbResultRech=1>
136. Addictovigilance.fr [En ligne]. Association française des centres d'addictovigilance. NotS ; [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.addictovigilance.fr/nots>
137. ONP [En ligne]. Les cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens. Abus, usage « récréatif », addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament ; 17 avr 2015 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>
138. Ministère Ens. Sup. [En ligne]. Ministère de l'Enseignement supérieur. Diplôme de formation générale en sciences pharmaceutiques - Bulletin officiel n°17 ; 28 avr 2011 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid20536/bulletin-officiel.html>
139. [En ligne]. Ministère de l'Enseignement supérieur. Docteur en pharmacie - Bulletin officiel n°20 ; 16 mai 2013 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/pid20536/bulletin-officiel.html?cid_bo=71555&cbo=1
140. MILDT [En ligne]. MILDT. Plan gouvernemental 2008-2011 ; 22 févr 2008 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : http://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_gouvernemental_2008-2011-fre.pdf
141. RESPADD R des établissements de santé pour la prévention des addictions. Guide methodologique - Programme d'échanges de seringues en pharmacie [En ligne]. 2011 [cité le 10 mai 2017]. Disponible sur : <http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2015/09/Guide-methodologique-PESP.pdf>
142. RESPADD NB. Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine [En ligne]. 2014. Rapport n°978-2-9550677-0-3. Disponible sur : <http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2015/08/Guide-addictologie.pdf>
143. PIN S. Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003. Dans: Drogues : la prise en charge des patients toxicomanes [En ligne]. Saint-Denis: INPES ; 2005 [cité le 10 mai 2017]. p. 165-89. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/793.pdf>
144. Ministère de la santé. Décret n° 2010-344 du 31 mars 2010 tirant les conséquences, au niveau réglementaire, de l'intervention de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [En ligne]. 2010-344, Décret n°2°10-344. Journal officiel n°77 du 4 janv 2010. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022041034&dateTexte=20100401>

Annexes

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE A L'INTENTION DES PHARMACIENS, PREPARATEURS EN PHARMACIE ET ETUDIANTS EN PHARMACIE

1. Quelle est votre profession ?

- Pharmacien
- Préparateur en pharmacie
- Etudiant en pharmacie

2. Dans quel type de pharmacie exercez-vous ?

- Pharmacie de centre ville
- Pharmacie de centre commercial
- Pharmacie de quartier
- Pharmacie en zone périurbaine
- Pharmacie en zone rurale
- Pharmacie en zone touristique

3. Selon vous, quels médicaments parmi ceux cités sont susceptibles de faire l'objet d'un détournement à but récréatif ? (plusieurs réponses possibles)

- Traitements substitutifs des opiacés (buprénorphine & méthadone)
- Méthylphénidate (Ritaline)
- Fentanyl, morphine, oxycodone
- Codéine, tramadol, poudre d'opium +/- associés au paracétamol
- Anxiolytiques et/ou hypnotiques (tel que bromazépam, alprazolam, hydroxyzine, zolpidem, etc.)
- Collyres anticholinergiques (tel que Mydraticum)
- Antidépresseurs (tel que paroxétine, citalopram, Stablon)
- Antiépileptiques (tel que prégabaline, clonazépam)
- Antitussifs opiacés (à base de codéine, pholcodine, dextrométorphan)
- Antitussifs et antiallergiques antihistaminiques (tel que Fluisedal, Tussisedal, Toplexil, Phenergan, etc.)
- Antiémétiques antihistaminiques (tel que Nausicalm, Mercalm, Nautamine)
- Autre :

4. Avez-vous déjà été confronté à un patient que vous soupçonniez d'usage détourné d'un médicament ou d'en être dépendant ?

- Non, jamais.
- Oui, une fois.
- Oui, au moins deux fois.
- Oui, plus de dix fois.

Vous avez déjà été confronté à un cas potentiel d'usage détourné...

5. Veuillez indiquer le(s) type(s) de médicament(s) impliqué(s) : (plusieurs réponses possibles)

- Traitements substitutifs des opiacés (buprénorphine & méthadone)
- Méthylphénidate (Ritaline)
- Fentanyl, morphine, oxycodone
- Codéine, tramadol, poudre d'opium +/- associés au paracétamol
- Anxiolytiques et/ou hypnotiques (tel que bromazépam, alprazolam, hydroxyzine, zolpidem, etc.)
- Collyres anticholinergiques (tel que Mydraticum)
- Antidépresseurs (tel que paroxétine, citalopram, Stablon)
- Antiépileptiques (tel que prégabaline, clonazépam)
- Antitussifs opiacés (à base de codéine, pholcodine, dextrométorphan)
- Antitussifs et antiallergiques antihistaminiques (tel que Fluisedal, Tussisedal, Toplexil, Phenergan, etc.)
- Antiémétiques antihistaminiques (tel que Nausicalm, Mercalm, Nautamine)
- Autre :

6. Qu'est-ce qui vous alerté ? (plusieurs réponses possibles)

- Age du patient
- Etat de santé non en rapport avec les produits demandés
- Réponses évasives aux questions posées
- Etat de nervosité du patient
- Achat en grande quantité
- Achats fréquents
- Antécédent d'abus ou de dépendance
- Renouvellements très rapprochés / chevauchement d'ordonnance
- Ordonnance falsifiée
- Nombre de délivrances maximum dépassé
- Ordonnances multiples / de plusieurs prescripteurs pour le même produit
- Dossier pharmaceutique indiquant une délivrance récente d'un produit identique ou proche
- Autre :

7. Y a-t-il des médicaments pour lesquels vous avez refusé la délivrance ?

- Oui
- Non

Vous avez refusé la délivrance de certains médicaments...

8. Merci d'indiquer le ou les médicaments pour lesquels vous avez refusé la délivrance. (plusieurs réponses possibles.)

- Traitements substitutifs des opiacés (buprénorphine & méthadone)
- Méthylphénidate (Ritaline)
- Fentanyl, morphine, oxycodone
- Codéine, tramadol, poudre d'opium +/- associés au paracétamol
- Anxiolytiques et/ou hypnotiques (tel que bromazépam, alprazolam, hydroxyzine, zolpidem, etc.)
- Collyres anticholinergiques (tel que Mydriaticum)
- Antidépresseurs (tel que paroxétine, citalopram, Stablon)
- Antiépileptiques (tel que prégabaline, clonazépam)
- Antitussifs opiacés (à base de codéine, pholcodine, dextrométorphan)
- Antitussifs et antiallergiques antihistaminiques (tel que Fluisedal, Tussisedal, Toplexil, Phenergan, etc.)
- Antiémétiques antihistaminiques (tel que Nausicalm, Mercalm, Nautamine)
- Je ne me souviens plus
- Autre :

Vous avez déjà été confronté à un cas potentiel d'usage détourné...

9. Y a-t-il des médicaments pour lesquels vous avez accepté la délivrance ?

- Oui
- Non

Vous avez accepté la délivrance de certains médicaments...

10. Merci d'indiquer le ou les médicaments pour lesquels vous avez accepté la délivrance. (plusieurs réponses possibles.)

- Traitements substitutifs des opiacés (buprénorphine & méthadone)
- Méthylphénidate (Ritaline)
- Fentanyl, morphine, oxycodone
- Codéine, tramadol, poudre d'opium +/- associés au paracétamol
- Anxiolytiques et/ou hypnotiques (tel que bromazépam, alprazolam, hydroxyzine, zolpidem, etc.)
- Collyres anticholinergiques (tel que Mydriaticum)
- Antiépileptiques (tel que prégabaline, clonazépam)
- Antitussifs opiacés (à base de codéine, pholcodine, dextrométorphan)
- Antitussifs et antiallergiques antihistaminiques (tel que Fluisedal, Tussisedal, Toplexil, Phenergan, etc.)
- Antiémétiques antihistaminiques (tel que Nausicalm, Mercalm, Nautamine)
- Je ne me souviens plus
- Autre :

Que vous ayez accepté ou refusé la délivrance...

11. Quelles autres actions avez-vous entreprises face à cette situation ? (plusieurs réponses possibles)

- Rien d'autre
- J'ai inscrit la délivrance sur le dossier pharmaceutique
- J'ai indiqué un message d'avertissement dans le dossier du patient
- J'ai averti le reste de l'équipe
- J'ai prévenu le prescripteur, le cas échéant
- J'ai procédé à un entretien de courte durée avec le patient pour discuter avec lui de la situation
- J'ai procédé à un entretien avec le patient dans un lieu isolé pour discuter avec lui de la situation
- J'ai fait une déclaration à la pharmacovigilance
- J'ai fait une déclaration à la pharmacodépendance (CEIP)
- J'ai fait une déclaration à l'Agence Régionale de Santé
- J'ai orienté le patient vers son médecin traitant
- J'ai orienté le patient vers un centre de soins spécialisés
- Autre :

Vos connaissances, et votre soif de connaissances...

12. Avez-vous déjà entendu parler des référents addictions ?

- Oui Non

13. Avez-vous déjà entendu parler des CAARUD ?

- Oui Non

14. Avez-vous déjà entendu parler des CSAPA ?

- Oui Non

15. Pensez-vous être suffisamment informé par les autorités sanitaires sur les molécules susceptibles d'être détournées de leur usage ?

- Oui Non

16. Pensez-vous être suffisamment apte à réagir face à un cas potentiel de mésusage ?

- Oui Non

17. Avez-vous suivi une formation (via une association, un diplôme universitaire, un organisme public) à propos du détournement, de la pharmacodépendance, de la conduite à tenir, etc. ?

- Oui Non

18. Souhaiteriez-vous être mieux formé ?

- Oui Non

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

L'ABUS ET LE DETOURNEMENT A BUT RECREATIF DES MEDICAMENTS : COMMENT FAIT FACE LE PHARMACIEN D'OFFICINE ?



UFR de
Pharmacie

UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes

Thèse soutenue le 04 juillet 2017 à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Par VANDERMOERE Myriam

Résumé

Le médicament, en plus d'un usage curatif, est aussi l'objet d'abus et détournements à but récréatif. En 2007, l'Organe international de contrôle des stupéfiants alertait sur l'abus de médicaments chez les usagers de drogue, qui dépasserait bientôt la consommation des drogues illicites. Les jeunes adultes sont particulièrement concernés : 7% des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool. La plupart des médicaments impliqués sont des psychotropes, dont la France est l'un des plus gros consommateurs. Face à cela, le pharmacien d'officine représente le dernier rempart pour l'accès à ces médicaments, comment peut-il lutter ? La diffusion d'un questionnaire à destination des équipes officinales a permis de repérer leurs connaissances sur les médicaments susceptibles d'être détournés, la fréquence à laquelle ils y étaient confrontés et les actions qu'ils entreprenaient face à cela. 435 professionnels ont répondu, dont 21,4% de pharmaciens, 66,4% de préparateurs et 12,2% d'étudiants en pharmacie. En majorité, les professionnels reconnaissent la plupart des médicaments susceptibles d'être détournés. Lorsqu'un cas de détournement est détecté, le refus de délivrance n'est pas systématique : ce n'est pas forcément souhaitable dans l'intérêt du patient. Cependant, trois autres recommandations émises par l'Ordre des pharmaciens, nécessiteraient d'être mise en place systématiquement : réaliser un entretien avec le patient, l'orienter vers un médecin ou un centre spécialisé et déclarer les cas graves de pharmacodépendance ou les récurrences au Centre d'Information et d'Evaluation sur la Pharmacodépendance dont le professionnel dépend.

MOTS CLÉS : détournement, abus de médicament, pharmacien d'officine, lutte contre le mésusage, pharmacodépendance, addiction

FILIÈRE : PHARMACIE

Président du jury :

Pr. Diane GODIN-RIBUOT, Professeur d'Université – Université Grenoble Alpes

Directeur de thèse :

Dr. Catherine GILLY, Maître de Conférences en Chimie Thérapeutique – Université Grenoble Alpes

Membres :

Dr. Michel MALLARET, médecin responsable du CRPV/CEIP – CHU Grenoble-Alpes

Dr. Nathalie FOUILHE SAM-LAÏ, pharmacien au CRPV/CEIP – CHU Grenoble-Alpes