



HAL
open science

La codéine à l'officine : usages et mésusages

Julie Framarin

► **To cite this version:**

Julie Framarin. La codéine à l'officine : usages et mésusages. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01803666

HAL Id: dumas-01803666

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01803666>

Submitted on 30 May 2018

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.

UNIVERSITE de BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N° 32

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 04 mai 2018

Par FRAMARIN Julie
Née le 08 juin 1992 à Bergerac

La codéine à l'officine : usages et mésusages

Directeur de thèse
M. COURTOIS Arnaud

Jury

Président : M. GUILLON Jean

Professeur des Universités

Membres : M. COURTOIS Arnaud

Maître de Conférences

M. WINGERTER Patrick

Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens à remercier M. GUILLON qui a accepté de présider ce jury et qui m'a apporté son aide dans son domaine de compétence.

Je remercie également M. COURTOIS pour sa bienveillance, sa disponibilité et pour avoir su me guider et m'accompagner tout au long de cette thèse.

Et enfin je remercie M. WINGERTER pour sa présence.

Je tiens aussi à remercier M^e BIERVOIS. Merci de m'avoir fait confiance et accompagnée tout au long de mon cursus en Pharmacie.

Un grand merci à mes collègues Hélène, Marie Laure et Laure pour leur soutien indéniab le tout au long de mes études et pour leur joie de vivre et énergie au travail.

Merci à mes ami(e)s pour leur soutien.

Ma famille, vous m'avez choyée, vous m'avez fait grandir, vous n'avez jamais cessé de me porter vers le haut, je ne vous remercierais jamais assez de votre soutien indéfectible durant ces longues années. C'est grâce à vous que je suis devenue celle que je suis aujourd'hui.

Merci aussi à mon compagnon pour sa patience, son écoute et sa confiance sans faille.

Table des matières

INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE.....	11
Les propriétés de la codéine	11
1. Historique.....	12
1.1. Du pavot aux alcaloïdes de l'opium.....	12
1.2. La culture du pavot.....	14
1.2.1. Description du pavot.....	14
1.2.2. La situation en France	15
1.2.3. La situation dans le monde	16
2. Description de la substance	18
2.1. Quelques définitions.....	18
2.2. Structure chimique de la codéine.....	18
2.3. Obtention de la codéine	19
2.3.1. Par extraction	19
2.3.2. Par hémisynthèse	21
3. Propriétés physico chimiques	22
3.1. Codéine base	22
3.2. Codéine chlorhydrate	23
3.3. Codéine phosphate.....	23
3.4. Codéine camphosulfonate (camsilate).....	24
4. Pharmacologie.....	24
4.1. Quelques définitions.....	24
4.2. Les récepteurs aux opiacés.....	25
4.2.1. Structure générale.....	25
4.2.2. Action sur les récepteurs.....	26
4.3. Système opioïde endogène	28
5. Pharmacodynamie	29
5.1. Propriétés des agonistes opioïdes.....	29
5.2. Mécanisme de l'analgésie	30
5.2.1. Effets aigus	31
5.2.2. Effets chroniques.....	32
5.3. Mécanisme de l'hyperalgésie	32
6. Pharmacocinétique de la codéine	33
6.1. Biotransformation de la codéine.....	33
6.1.1. Absorption.....	34
6.1.2. Distribution tissulaire	34
6.1.3. Métabolisation	34

6.1.4.	Demi-vie	35
6.1.5.	Elimination.....	35
6.2.	Etude du CYP2D6 dans la métabolisation de la codéine	35
6.2.1.	Variabilité génétique	36
6.2.2.	Autres considérations	37
7.	Utilisation clinique.....	37
7.1.	Indications	38
7.1.1.	Effet analgésique	38
7.1.2.	Effet antitussif	38
7.1.3.	Effet antidiarrhéique	38
7.2.	Posologies	38
7.3.	Effets indésirables.....	39
7.4.	Contre-indications	39
7.5.	Grossesse et allaitement	39
7.6.	Interactions médicamenteuses	40
8.	Présentations galéniques	40
8.1.	Spécialités antalgiques à base de codéine	40
8.2.	Spécialités antitussives à base de codéine	42
	DEUXIEME PARTIE	43
	Le mésusage de la codéine : exemple du Purple drank.....	43
1.	Le Purple drank.....	44
1.1.	Histoire de ce cocktail.....	44
1.2.	Composition.....	44
1.3.	Les principales substances actives rencontrées	46
1.3.1.	La codéine.....	46
1.3.2.	La prométhazine.....	46
1.3.3.	Le dextrométhorphan	46
1.4.	Profil des consommateurs	47
1.5.	Les effets recherchés	48
2.	Stratégies de détournement de la codéine.....	49
2.1.	Définition	49
2.2.	Les galéniques détournées	49
2.3.	Accès aux substances	49
3.	Surdosage et intoxication à la codéine	50
3.1.	Symptomatologie	50
3.2.	Diagnostic	50
3.3.	Prise en charge et traitement.....	52
4.	Surdosage et intoxication à la prométhazine	53

4.1.	Symptomatologie	53
4.2.	Diagnostic	54
4.3.	Prise en charge et traitement.....	54
5.	Etude de la consommation du Purple drank en France.....	54
6.	Risques et conséquences liés à la consommation de Purple drank.....	58
6.1.	Du mécanisme de récompense à l'addiction	58
6.1.1.	Le circuit de récompense	58
6.1.2.	Mécanisme neurobiologique de l'addiction	59
6.1.3.	Modifications neurologiques	59
6.2.	Conséquences pour l'utilisateur	60
6.2.1.	L'abus.....	60
6.2.2.	L'addiction	61
6.2.3.	Le syndrome de sevrage.....	64
	TROISIEME PARTIE.....	66
	Règlementation de la dispensation officinale de codéine	66
1.	En France	67
1.1.	Rôles des autorités sanitaires dans la lutte contre le mésusage	67
1.1.1.	Définition de l'addictovigilance.....	67
1.1.2.	Description des autorités sanitaires impliquées et de leurs missions	67
1.2.	Outils nécessaires au recueil d'informations	69
1.2.1.	L'enquête DRAMES (<i>Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances</i>).....	69
1.2.2.	L'enquête OPPIDUM (<i>Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicale</i>)	70
1.2.3.	L'enquête OPEMA (<i>Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire</i>).....	70
1.2.4.	Le dispositif TREND (<i>Tendances récentes et nouvelles drogues</i>)	71
1.2.5.	Le dispositif SINTES (<i>Système d'identification national des toxiques et substances</i>).....	72
1.2.6.	L'enquête ESCAPAD (<i>Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense</i>)	72
1.2.7.	L'enquête ENa-CAARUD (<i>Enquête nationale auprès des Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues</i>).....	73
1.3.	Les actions mises en œuvres et l'évolution de la réglementation	75
1.4.	Les rôles du pharmacien d'officine.....	79
1.4.1.	Lors de la dispensation.....	79
1.4.2.	Dans le suivi.....	79
2.	Dans l'Union européenne	80
2.1.	Rôles des autorités sanitaires dans la lutte contre le mésusage	80

2.2. Règlementation en vigueur	81
Conclusion	85
Bibliographie	86
Annexes	92

Table des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS : Agence régionale de Santé
CEIP : Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance
CIM-10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10^e révision
CNOP : Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
CNSP : Commission nationale des stupéfiants et psychotropes
CROP : Conseil régional de l'Ordre des pharmaciens
CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
CSP : Code de la santé publique
DGS : Direction générale de la santé
DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4^e édition
DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5^e édition
EMA : Agence européenne des médicaments
EMCDDA : European monitoring centre for drugs and drug addiction
ENa-CAARUD : Enquête nationale auprès des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues
ESCAPAD : Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense
GABA : Acide gamma amino-butyrique
IMAO-A : Inhibiteur de monoamine oxydase A
JDC : Journée défense et citoyenneté
JORF : Journal officiel de la République Française
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
Nots : Notifications spontanées
OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies
OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONU : Organisation des nations unies
OPPIDUM : Observatoire des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OSIAP : Ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible
OTC : Over-the-counter
SINTES : Système d'identification national des toxiques et substances
SNC : Système nerveux central
TREND : Tendances récentes et nouvelles drogues
UE : Union européenne
UNODC : United nations office on drugs and crime

Table des figures

Figure 1: Tablette sumérienne en argile découverte à Nippour	13
Figure 2: Papyrus d'Ebers	14
Figure 3: Papaver somniferum	14
Figure 4: Production d'opium en Afghanistan en tonnes (1994-2017)	17
Figure 5: Production d'opium dans le monde (1998-2014)	18
Figure 6: Structure chimique de la codéine	18
Figure 7: Extraction des alcaloïdes de l'opium	20
Figure 8: Synthèse de la codéine à partir de la morphine	21
Figure 9: Synthèse de la codéine à partir de la thébaïne	22
Figure 10: Structure de la codéine monohydratée	22
Figure 11: Structure de la codéine (chlorhydrate de) dihydraté	23
Figure 12: Structure de la codéine (phosphate de) hémihydraté	23
Figure 13: Structure de l'acide camphosulfonique	24
Figure 14: Structure générale des récepteurs aux opiacés	25
Figure 15: Représentation du pharmacophore au niveau de la structure de la morphine et de la codéine	26
Figure 16 : Les précurseurs du système opioïde endogène	28
Figure 17: Séquences peptidiques des opiacés endogènes	29
Figure 18 : Mode d'action des opioïdes au niveau cellulaire	31
Figure 19: Relations entre l'intensité des stimulations et la sensation de douleur	33
Figure 20: Principales voies métaboliques de la codéine chez l'Homme	35
Figure 21: Composants du Purple drank	44
Figure 22: Arbre décisionnel du diagnostic d'une intoxication aux opiacés	52
Figure 23: Localisation du système de récompense dopaminergique	58
Figure 24: Le cerveau non addict (à gauche) et addict (à droite)	60
Figure 25: Les facteurs constitutifs de l'addiction	61
Figure 26: Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance	74

Table des tableaux

Tableau 1: Surface cultivée de pavot à opium en France (2010-2015)	16
Tableau 2: Production et éradication du pavot à opium en Afghanistan en tonnes (2011-2017)	17
Tableau 3: Classification des opiacés et opioïdes	25
Tableau 4: Localisation des récepteurs aux opiacés et effets d'un agoniste	27
Tableau 5: Affinité des endorphines sur les récepteurs aux opiacés	29
Tableau 6: Effets des opioïdes	30
Tableau 7: Recommandations d'usage de la codéine en fonction du phénotype du CYP2D6	36
Tableau 8: Inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4 (liste non exhaustive)	37
Tableau 9: Spécialités antalgiques à base de codéine en France en 2018	41
Tableau 10 : Spécialités antitussives à base de codéine en France en 2018	42
Tableau 11: Concentrations sanguines et demi-vie de la codéine par LC/GC-MS	51
Tableau 12: Exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine selon l'arrêté du 22 février 1990	75
Tableau 13: Vente de médicaments contenant de la codéine en OTC dans l'Union européenne	84

INTRODUCTION

L'usage des plantes pour calmer les maux remonte aux temps les plus anciens. Les propriétés calmantes de l'opium sont connues depuis très longtemps.

En France, il a fallu attendre 1832 pour qu'un chimiste français Pierre Jean Robiquet isole la codéine des alcaloïdes de l'opium. Cette dernière est connue pour ses propriétés antalgiques, antitussives et antidiarrhéiques.

Jusqu'en 2017 plusieurs spécialités étaient disponibles sans ordonnance. L'accès facilité et la pharmacodépendance ont alors entraîné au fil du temps un usage détourné très important.

En France, la codéine est souvent associée à d'autres molécules, ce qui pose notamment problème lors du mésusage car cela engendre d'autres effets indésirables et rend le diagnostic lors d'une intoxication plus difficile.

Depuis le retrait effectif du dextropropoxyphène en mars 2011, face à des douleurs d'intensité modérée à sévère, le prescripteur n'a le choix qu'entre deux molécules : la codéine ou le tramadol. Ainsi au fil des années la consommation de codéine a augmenté et par conséquent le mésusage aussi. Ce dernier s'étend de l'utilisation inappropriée du médicament à son usage détourné.

Les autorités sanitaires ont alors dû faire face et s'adapter pour mettre en place des plans d'actions afin de surveiller la consommation et promouvoir le bon usage du médicament.

Nous allons donc étudier la codéine, puis chercher à savoir comment la réglementation a évolué au cours des années afin de comprendre pourquoi aujourd'hui sa dispensation est soumise à prescription médicale obligatoire.

Nous nous intéresserons tout d'abord aux origines de la codéine, puis à ses propriétés, son mécanisme d'action et les spécialités en contenant disponibles en France.

Dans une seconde partie nous aborderons le sujet du mésusage de la codéine avec notamment un cocktail venu des Etats Unis, très apprécié de la jeune population : le Purple drank. Nous étudierons alors sa composition, ses effets et ses dangers à travers l'étude de la consommation.

Puis pour finir nous aborderons le sujet de la réglementation de la codéine en France et en Europe. Et enfin nous verrons pourquoi depuis l'été 2017 cette substance est uniquement disponible sur ordonnance dans notre pays.

PREMIERE PARTIE
Les propriétés de la codéine

1. Historique

1.1. Du pavot aux alcaloïdes de l'opium

Le pavot à opium est connu depuis des milliers d'années et son origine a pu être déterminée au fil des découvertes archéologiques. Sa diffusion a grandement bénéficié des migrations humaines.

Des graines et des capsules ont été retrouvées dans des habitats néolithiques européens datant de 5000 avant JC.

Les sumériens connaissaient ce pavot près de 4000 ans avant notre ère comme en témoigne des tablettes en argiles de Nippour (Figure 1). Ils le qualifiaient de « plante de la joie » ou « Hul-Gil » (*joie et plante*). C'est ainsi que ce pavot serait originaire d'Asie mineure.

Environ 1000 ans avant JC, les Assyriens utilisaient la vertu dormitive de ce pavot. [1]

Les Egyptiens connaissaient aussi l'usage de cette plante comme en témoigne le fameux papyrus d'Ebers découvert à Louxor qui immortalise 1600 ans avant JC certaines formules pour soulager de l'insomnie, des maux de tête et pour atténuer les douleurs (Figure 2).

La culture égyptienne de l'opium s'est étendue à toute la méditerranée orientale.

Les grecs prescrivaient le pavot de façon courante dès la haute Antiquité. Dans l'Odyssée, Homère décrit le Népentès comme une boisson « éloignant les peines » et qui « endort douleur et colère en apportant l'oubli de toutes les souffrances » aux guerriers.

Le célèbre médecin grec Hippocrate (460 avant JC), fut le premier à consigner les propriétés narcotiques de l'opium (« Mécon hypnoticon ») et à attribuer au pavot blanc des effets curatifs sur les maladies de l'utérus et un effet constipant.

Le botaniste Dioscoride (I^e siècle de notre ère) décrit le pavot avec précision et pour la première fois d'un point de vue chimique, il distingue la plante elle-même de son latex seul efficace. Il réalise aussi le premier sirop antitussif à base d'opium appelé « diacode ».

Les Romains reprennent l'héritage médical et rituel du pavot. Au cours du II^e siècle de notre ère c'est au tour de Galien (célèbre médecin) de codifier l'emploi des plantes et de mettre au point de nombreuses formulations magistrales. Il qualifie l'opium d'anodin (anodynus de « a » privatif et « odyne », douleur en grec) et le classe dans les substances froides dans une représentation de la santé et de la maladie à travers un système de « qualités », chaud et froid, humide et sec. Chacune correspondant à une des quatre humeurs : sang, bile, phlegme et atrabile. Les principes de traitement consistent à lutter contre le mal par son contraire. Dans ce système de valeurs, les « anodins » sont donc des refroidissants contre le mal (le chaud).

L'entrée de l'opium en Europe est principalement due à Galien qui en fait l'élément principal d'une panacée promise à un long avenir : la thériaque.

Pline l'Ancien (écrivain et naturaliste) répertorie dans son encyclopédie 37 remèdes au pavot et ces préparations sont prescrites pour calmer la douleur, soulager les yeux et guérir le mal de tête. [1]

Une bonne part du savoir accumulé disparaît ensuite avec la chute de l'Empire romain, au milieu du V^e siècle de notre ère. C'est aux Arabes que nous devons l'essentiel des connaissances actuelles sur ce savoir ancien. Ce sont eux qui vont diffuser l'opium vers l'Inde et la Chine. Si la Chine ne fut pas le berceau de l'opium, elle fut néanmoins le théâtre de ses premiers enjeux politique, militaire et économique. Jusqu'à la dynastie Tang (618 après J.C), la Chine ignorait l'existence du pavot blanc.

C'est à partir du XV^e siècle que débute le commerce de l'opium. L'Espagne, le Portugal, l'Angleterre et la Hollande deviennent alors les organisateurs de ce commerce. Ils diffusent notamment un nouveau mode de consommation l'opium « fumé ».

Se succéderont ensuite 2 guerres de l'opium, qui mettront l'empire chinois à genou et légaliseront le commerce de l'opium. Petit à petit va naître la première toxicomanie de masse de l'histoire humaine entraînant aussitôt de nouvelles représentations sociales de l'usager et l'opium devient alors synonyme de toxicomanie, de luxe et de vice. [1]

En Europe, les apothicaires usent largement de la fameuse thériaque de Galien devenue très populaire.

Le médecin suisse Paracelse (1493-1541), utilise lui aussi une préparation miraculeuse « Spécific Anodin » composée d'extrait de pavot pour soulager les malades et les blessés.

Vers la fin du XVII^e siècle un médecin anglais Thomas Sydenham, revoit la formule de Paracelse en ne gardant que l'extrait d'opium et en supprimant les éléments onéreux et appelle cela le « laudanum ». C'est une teinture alcoolique d'opium safranée et parfumée à la cannelle ou à la girofle soulageant les douleurs ulcéreuses et hémorroïdaires.

En réponse à l'engouement de la population pour tous ces remèdes à base d'opium, petit à petit les pays se dotent d'un arsenal législatif afin de restreindre et de contrôler la vente et par conséquent la consommation.

L'essor de la production mondiale d'opium et de ses dérivés d'extraction fait apparaître à partir du milieu du XX^e siècle le triangle d'or puis le croissant d'or qui sont les plus gros foyers de production illicite d'opiacés et de narcotrafics. [1]



Figure 1: Tablette sumérienne en argile découverte à Nippour
D'après la référence [1].

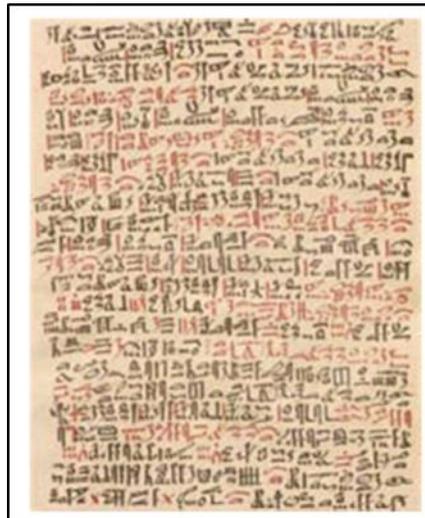


Figure 2: Papyrus d'Ebers
D'après la référence [1].

L'opium a représenté un des apports les plus importants pour l'humanité. Pendant plus de 4000 ans ce dernier a représenté la source des plus fabuleuses préparations pharmaceutiques, mais a aussi représenté les plus importants échanges commerciaux, et provoqué d'importants conflits.

L'extraction des principes actifs des plantes va dominer toute la recherche pharmaceutique du XIXe siècle. [1]

1.2. La culture du pavot

1.2.1. Description du pavot

Papaver somniferum est une variété de *Papaver album*, l'une des plus anciennes espèces connues. C'est un pavot blanc à forte concentration en alcaloïdes (plus d'une vingtaine).

Ce pavot, le seul vraiment utilisable se rencontre encore en Europe car le climat qui lui convient le mieux est celui des régions tempérées et suffisamment humides jusqu'au moment de la récolte.

Il est semé d'octobre à novembre, puis est ensuite irrigué par infiltration.

Le développement se fait rapidement jusqu'à 1m20. Lorsque la fleur arrive à maturité, l'ovaire se transforme en une capsule de forme ovoïde, remplie de sève et de graines. Toute la plante sécrète alors un latex blanc riche en alcaloïdes,



mais c'est dans la capsule (ou tête de pavot) que se trouve la plus grande concentration (Figure 3 d'après la référence [1]).

La récolte du latex a lieu d'octobre à mai car la plante résiste assez bien aux chaleurs mais redoute les grandes sècheresses. Elle s'effectue par temps sec lorsque les capsules jaunissent. Ces dernières sont incisées à l'aide d'un couteau à plusieurs lames : le nashtar, en suivant les nervures. Il s'écoule un suc laiteux qui se dessèche, s'oxyde et prend une couleur brunâtre. On recueille cela le lendemain après la rosée du matin, soit avec un couteau, soit avec une écuelle en bois munie d'une lame métallique plate servant de racloir. On recommence ainsi pendant quatre jours.

Le produit recueilli est mis au fur et à mesure dans de petits récipients de faïence. Ces bols sont ensuite exposés au soleil quelques heures par jour pendant une ou plusieurs semaines, puis mis sur le marché sans autre préparation : c'est l'opium brut. Ce dernier peut être mangé, mélangé à des boissons aromatisées, ou entrer dans la composition de teintures, de sirops, de pilules, d'emplâtres, ou encore subir un traitement pour être fumé. [1]

Aujourd'hui, plusieurs pays, notamment la France et l'Espagne, produisent de la morphine à partir de la paille de pavot fournie par des espèces moins productives (var. *nigrum*), mais avec lesquelles il n'existe guère de risques de détournement, contrairement à ce qui se passe dans les pays producteurs traditionnels.

1.2.2. La situation en France

Le commerce et la production de pavot et de ses dérivés sont en 1^{ier} lieu réglementés par la Convention mondiale de l'opium de 1912 puis par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

En France une seule société Francopia (Sanofi), accrédite les exploitants de pavot et le type de variétés qui servent à la production de médicaments. C'est principalement entre Champagne, Orléanais et Touraine que sont cultivées ces plantes.

La production française s'étend sur 12 000 hectares pour ensuite obtenir de la paille de pavot (c'est-à-dire du pavot sur pied) de laquelle est extraite la morphine (Tableau 1).

Chaque année 40 tonnes de morphine sont obtenues et cela représente 20 % de la production mondiale. Toute cette production est bien évidemment sous la protection de CRS (Compagnies Républicaines de Sécurité).[2], [3]

Pavot à opium	Surface (hectares)	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Riche en morphine	Estimée	8000	8978	11 000	11 000	9900	8000
	Semée	9800	9370	8960	10 625	9060	-
	Récoltée	9400	8592	8680	10 209	-	-
Riche en thébaïne	Estimée	5000	3922	2000	2000	950	1000
	Semée	700	930	1210	900	908	-
	Récoltée	700	110	1190	741	-	-
Riche en codéine	Estimée				-	2050	3000
	Semée				-	1859	-
	Récoltée				-	-	-
Total	Estimée	13 000	12 900	13 000	13 000	12 900	12 000
	Semée	10 500	10 300	10 170	11 525	11 827	-
	Récoltée	10 100	8 702	9 870	10 950	-	-

Les surfaces estimées ont été contrôlées par l'International Narcotics Control Board (INCB)

Tableau 1: Surface cultivée de pavot à opium en France (2010-2015)

D'après la référence [3].

On remarque qu'en 2015 les 2/3 des plantations étaient des pieds de pavot à opium riche en morphine et qu'1/4 des plants étaient du pavot riche en codéine. En médecine ce sont essentiellement ces deux molécules qui sont utilisées parmi les antalgiques opioïdes. La thébaïne n'est qu'un intermédiaire nécessaire à la production de codéine et de morphine.

1.2.3. La situation dans le monde

Une vingtaine de pays (dont l'Inde, la Turquie, la France, l'Espagne et l'Australie) produisent du pavot à opium légalement pour l'élaboration de morphine pharmaceutique et d'autres antalgiques.

Tous ces pays produisent de la paille de pavot à l'exception de l'Inde qui produit de l'opium.

Deux zones géographiques sont responsables de la majeure partie de la production illicite :

- Le triangle d'or : une région montagneuse d'Asie du Sud-Est aux confins du Laos, de la Birmanie (Myanmar) et de la Thaïlande
- Le croissant d'or : regroupant l'Afghanistan, l'Iran et le Pakistan. C'est l'une des principales zones mondiales de production d'opium depuis les années 1920.

Prenons l'exemple de l'Afghanistan qui est le premier producteur mondial d'opium depuis les années 90 (Figure 5). D'après le dernier rapport de l'enquête de l'UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) de novembre 2017, la production d'opium en Afghanistan a augmenté de 87% comparée à 2016, atteignant un niveau record de 9 000 tonnes en 2017 (Figure 4). La superficie occupée par les cultures de pavot à opium a également augmenté, atteignant une surface totale record de 328 000 hectares en 2017, ce qui représente une hausse de 63% par rapport aux 201 000 hectares de 2016.

Paradoxalement, il faut noter aussi que l'éradication du pavot à opium (de mars à juillet) par le gouvernement a augmenté de 111%, passant ainsi le nombre d'hectares détruits de 355 hectares en 2016 à 750 ha en 2017 (Tableau 2). [4], [5]

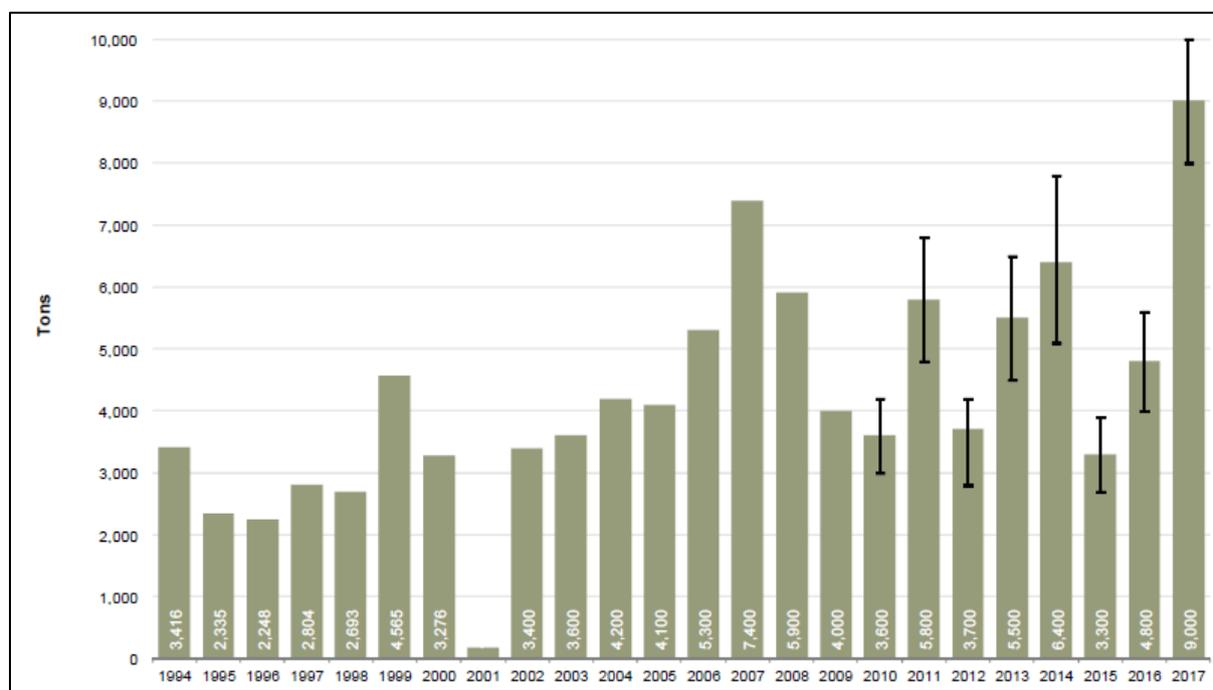


Figure 4: Production d'opium en Afghanistan en tonnes (1994-2017)

D'après la référence [4].

Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Number of provinces where eradication was carried out	18	18	18	17	12	7	14
Governor-led Eradication (GLE), (ha)	3,810	9,672	7,348	2,692	0	355	750
Cultivation (ha) *	131,000	154,000	209,000	224,000	183,000	201,000	328,000
% poppy in insecure provinces of South and West	95%	95%	89%	89%	90%	84%	77%
Poppy-free provinces	17	17	15	15	14	13	10

* Net opium poppy cultivation after eradication.

Tableau 2: Production et éradication du pavot à opium en Afghanistan en tonnes (2011-2017)

D'après la référence [4].

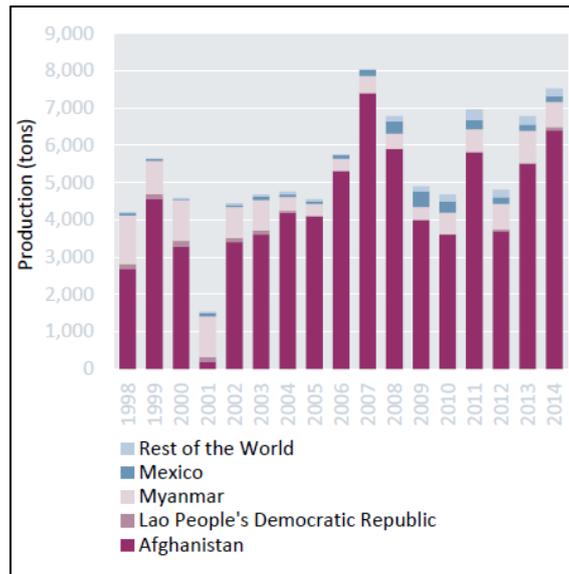


Figure 5: Production d'opium dans le monde (1998-2014)

D'après la référence [5].

2. Description de la substance

2.1. Quelques définitions

La codéine est un alcaloïde naturel extrait de l'opium.

Les alcaloïdes de l'opium sont classés en deux grandes catégories chimiques : les dérivés du phénantrène utilisés dans le traitement de la douleur (la morphine 10% de l'opium, la codéine 0.5% de l'opium, la thébaine 0.2% de l'opium) et les dérivés benzylisoquinoléines sans action analgésique comme la papavérine (1% de l'opium) et la noscapine (6% de l'opium).

Ces alcaloïdes représentent environ 25% du poids de l'opium. [6]

2.2. Structure chimique de la codéine

La codéine se compose de 4 cycles accolés notés A, B, C, E et d'un cycle D ponté sur le cycle B. [7]

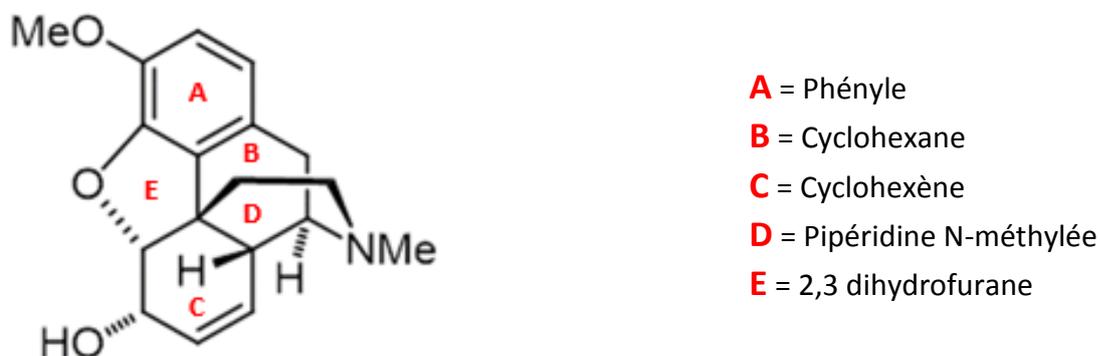


Figure 6: Structure chimique de la codéine

La codéine possède une structure proche de celle de la morphine. La différence réside dans la nature du groupement en position 3 sur le cycle A : Méthoxy pour la codéine contre un groupement Hydroxy pour la morphine.

2.3. Obtention de la codéine

La codéine est obtenue par extraction à partir de l'opium ou de la paille de pavot, mais aussi et surtout par hémisynthèse à partir de la morphine ou secondairement de la thébaïne.

2.3.1. Par extraction

2.3.1.1. A partir de l'opium

Est qualifié d'opium le latex séché à l'air obtenu par incision des capsules encore vertes de *Papaver somniferum* L. Il est constitué par des masses brun-noir de tailles variables, plus ou moins molles, brillantes, devenant dures et cassantes après séchage.

Ces données sont tirées de la Pharmacopée Européenne en ligne 9^e édition, 2018 (9.5).

L'opium contient 40 alcaloïdes dont certains sont de première importance en raison de leurs propriétés pharmacologiques comme : la morphine (4 à 21 %), la codéine (0,3 à 0,4 %), la thébaïne (0,4 %), la narcotine (5 %) et la papavérine (0,8 à 0,9 %). Il contient également de l'eau (10 à 15 %), des sucres de façon abondante (20 %) ainsi que des acides organiques (acide lactique, fumarique, oxaloacétique et acide méconique). [7]

L'opium peut être présenté sous plusieurs formes : (*Pharmacopée Européenne en ligne 9^e édition 2018 (9.5) ; [8]*).

- **L'opium brut** : il n'est destiné qu'à servir de matière première dans la fabrication de préparations galéniques.
- **La poudre titrée** : c'est de l'opium brut pulvérisé et séché à une température ne dépassant pas 70°C.
Teneur : 9.5 % de morphine et minimum 1.0 % de codéine
Aspect : poudre brun-jaune ou brun foncé
- **L'extrait sec titré** : il est produit à partir de l'opium brut.
Teneur : 19.6 à 20.4 % de morphine et minimum 2.0 % de codéine
Aspect : poudre brun amorphe
- **La teinture titrée d'opium** : elle est produite à partir de l'opium brut.
Teneur : 0.95 à 1.05 % de morphine et minimum 0.1 % de codéine
Aspect : liquide brun rouge

L'extraction des alcaloïdes de l'opium se fait par le procédé classique de Grégory-Robertson. Ce dernier est fondé sur l'extraction de l'opium par l'eau qui dissout la majeure partie des sels d'alcaloïdes. L'addition de chlorure de calcium précipite le méconate et le sulfate de calcium. Les alcaloïdes restant en solution sont sous forme de chlorhydrates.

Le « sel de Grégory » est un mélange de chlorhydrates de morphine et de codéine qui cristallise par concentration.

La morphine est ensuite précipitée par l'ammoniaque à partir de la solution aqueuse de ce « sel de Grégory ».

On retire la codéine de la solution à l'aide de l'ammoniaque (NH₄OH). En évaporant ensuite cette solution au bain-marie l'excès d'ammoniaque s'échappe. La morphine encore dissoute à la faveur de l'ammoniaque se précipite.

On décante ensuite la liqueur, on la concentre et l'on y ajoute de la potasse caustique (KOH). La codéine insoluble dans la solution de potasse se sépare. On lave le précipité, on le sèche et on le dissout dans l'éther qui dépose en s'évaporant de la codéine cristallisée.

La codéine hydratée se sépare de l'éther aqueux en gros cristaux appartenant au système rhombique et dans l'éther anhydre, elle se sépare sans eau de cristallisation sous forme d'octaèdres à base rectangulaire, fusibles à 150°. [9]

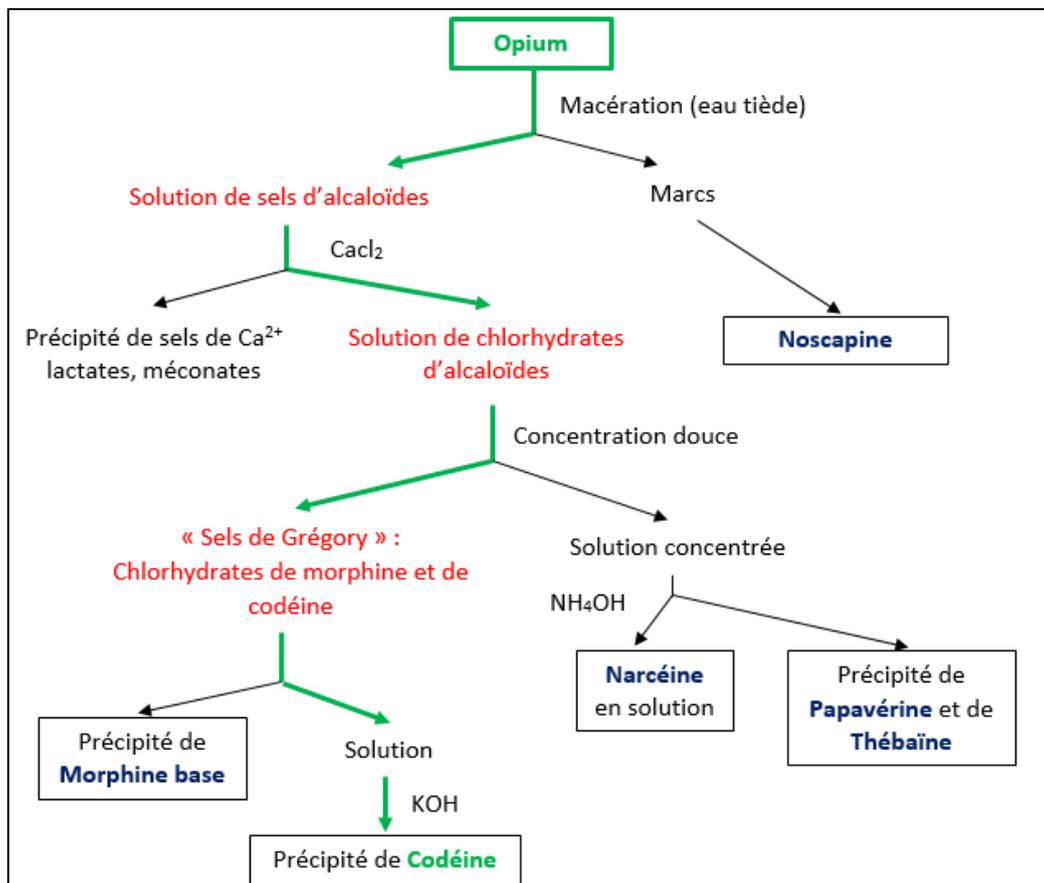


Figure 7: Extraction des alcaloïdes de l'opium

D'après les références [10], [9].

2.3.1.2. A partir de la paille de pavot

C'est essentiellement le *Papaver somniferum* var. *nigrum* qui est cultivé pour la production de la paille de pavot. Il est aussi appelé pavot noir, œillette ou encore pavot bleu. Il est constitué de fleurs à corolles d'une couleur rose tachée de violet et de fruits déhiscents contenant de nombreuses graines gris-bleues.

La récolte s'effectue à maturité complète, lorsque les feuilles sont desséchées et les graines riches en huile. On obtient alors la « paille de pavot ». Cette dernière désigne au sens strict toutes les parties du pavot à opium après fauchage à l'exception des graines. La paille de pavot est destinée uniquement à l'extraction de « concentré de paille de pavot » pour ensuite séparer les alcaloïdes contenus.

Cette paille était auparavant considérée comme un déchet peu utilisable ou non viable de l'agriculture mais la chimie et l'industrie lui ont trouvé un intérêt. [8]

2.3.2. Par hémisynthèse

2.3.2.1. A partir de la morphine

La transformation de la morphine en codéine nécessite une méthylation sélective de l'hydroxyle phénolique, qui peut être réalisée par une réaction de type SN2 (substitution nucléophile bimoléculaire) dans des conditions basiques.

La morphine possède deux hydroxyles : un phénol et un alcool. Les phénols (pKa 9.9) sont considérablement plus acides que les alcools (pKa 16).

Les ions phénolates étant plus nucléophiles que les ions alcoolates, seul le phénol va réagir dans ces conditions basiques.

L'agent de méthylation (électrophile) utilisé dans la réaction est le tétraméthylammonium. [11], [12]

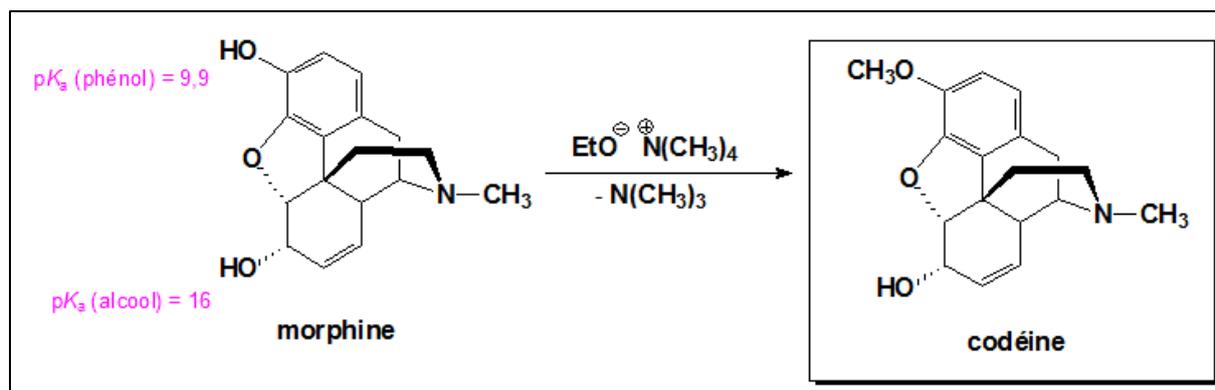


Figure 8: Synthèse de la codéine à partir de la morphine

2.3.2.2. A partir de la thébaine

La conversion de la thébaine en codéine passe par deux étapes fondamentales.

Tout d'abord a lieu la transformation de l'éther diénolique de la thébaine en cétone α,β insaturée à l'aide de l'acétate mercurique. On obtient alors un composé intermédiaire appelé codéinone.

Ensuite a lieu l'étape de réduction de cette cétone en alcool par l'intermédiaire du borohydrure de sodium (NaBH₄). [13]

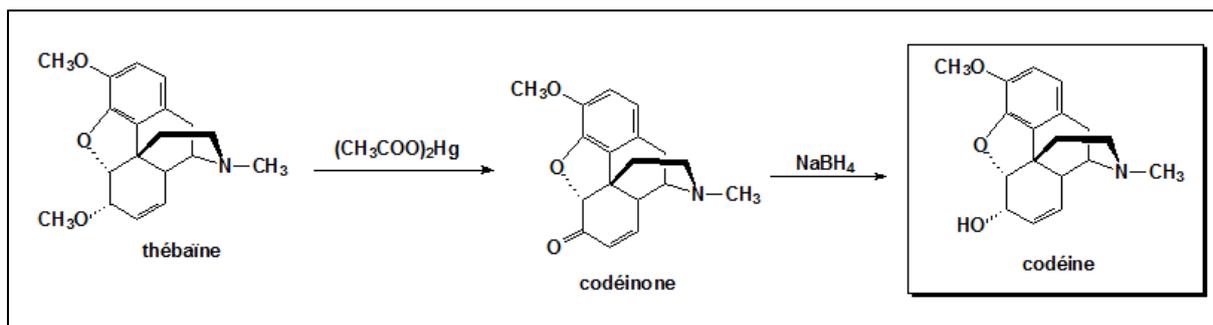


Figure 9: Synthèse de la codéine à partir de la thébaine

3. Propriétés physico chimiques

Les données de cette partie sont issues de la Pharmacopée Européenne en ligne, 9^e édition 2018 (9.5).

3.1. Codéine base

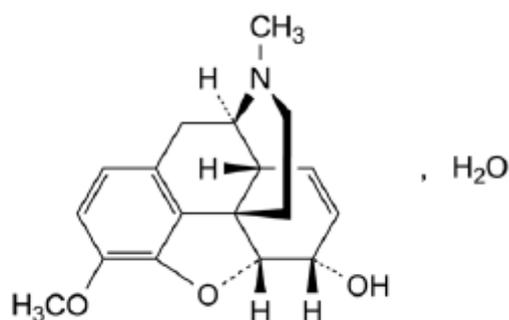


Figure 10: Structure de la codéine monohydratée

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3, H_2O$

Formule développée : 4,5-Epoxy-3-methoxy-17-méthyl-7,8-didéhydromorphinan-6 α -ol monohydrate

CAS : 76-57-3 (anhydre) 6059-47-8 (monohydraté)

Poids moléculaire : 317,4

Point de fusion : 155 °C à 159°C

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores

Solubilité : Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent

3.2. Codéine chlorhydrate

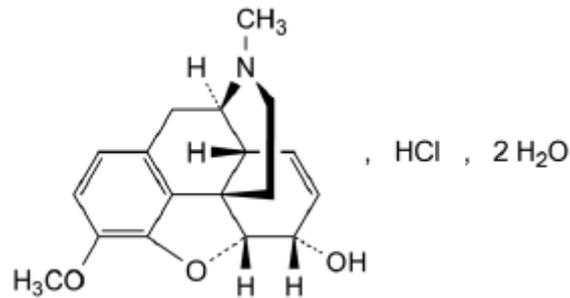


Figure 11: Structure de la codéine (chlorhydrate de) dihydraté

Formule : C₁₈H₂₂ClNO₃, 2H₂O

Formule développée : Chlorhydrate de 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthyl-7,8-didéshydromorphinan-6α-ol-dihydraté

CAS : 1422-07-7

Poids moléculaire : 371,9

Aspect : Poudre cristalline, blanche, sensiblement blanche ou petits cristaux incolores

Solubilité : Soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane

3.3. Codéine phosphate

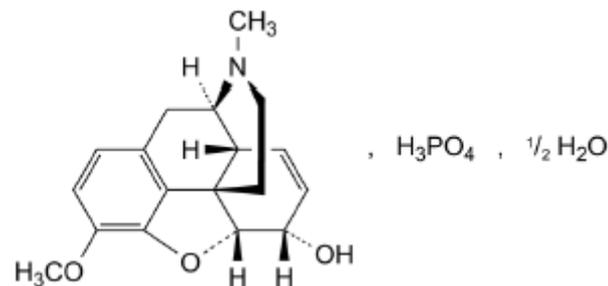


Figure 12: Structure de la codéine (phosphate de) hémihydraté

Formule : C₁₈H₂₄NO₇P, 1/2H₂O

Formule développée : Phosphate de 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthyl-7,8-didéshydromorphinan-6α-ol hémihydraté

CAS : 52-28-8 (anhydre), 41444-62-6 (hémihydraté), 5913-76-8 (sesquihydraté)

Poids moléculaire : 406.4

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores

Solubilité : Facilement soluble dans l'eau, peu soluble ou très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent

3.4. Codéine camphosulfonate (camsilate)

L'acide sulfonique est dérivé du camphre et possède de légères propriétés psychostimulantes. Il existe plusieurs isomères, en particulier l'isomère β , utilisé sous forme de sel (camsilate) et comme anion salifiant de bases pharmacologiquement actives (exemple camsilate de codéine). [14]

Propriétés de l'acide camphosulfonique :

CAS : 3144-16-9

Formule : $C_{10}H_{16}O_4S$

Poids moléculaire : 232.3

Aspect : cristaux prismatiques, hygroscopiques

Solubilité : soluble dans l'eau

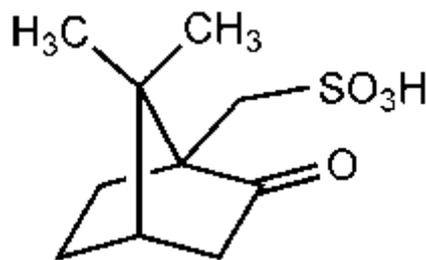


Figure 13: Structure de l'acide camphosulfonique

Correspondance entre la codéine base et ses sels :

1 mg de codéine base correspond à 1.67 mg de codéine camphosulfonate

1 mg de codéine base correspond à 1.28 mg de codéine phosphate

1 mg de codéine base correspond à 1.24 mg de codéine chlorhydrate

En France, les spécialités disponibles à base de codéine sont principalement sous forme de codéine phosphate hémihydraté.

4. Pharmacologie

4.1. Quelques définitions

Les opiacés correspondent à l'ensemble des dérivés extraits du pavot, on parle d'opiacés naturels ou semi-synthétiques.

Alors qu'un opioïde est une substance qui ne répond pas forcément à la définition d'un opiacé mais qui peut quand même se lier à un récepteur aux opiacés c'est-à-dire : « toute substance endogène ou synthétique qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloquée par un antagoniste ».

LES OPIACÉS	
Naturels	Opium, morphine, codéine, papavérine, noscapine, thébaïne
Semi-synthétiques	Héroïne, codéthyline (éthylmorphine), pholcodine
LES OPIOÏDES	
Semi-synthétiques	Buprénorphine, naloxone, Oxycodone, hydromorphone, nalbuphine, naltrexone
Synthétiques	Méthadone, péthidine, fentanyl, pentazocine, alfentanil*, sufentanil*

*= Non disponibles en pharmacie de ville

Tableau 3: Classification des opiacés et opioïdes

D'après la référence [15].

La codéine peut alors être désignée par les deux termes. C'est à la fois un opiacé naturel contenu dans le pavot mais aussi un opioïde par son action sur les récepteurs aux opiacés et son blocage par un antagoniste : la naloxone.

La codéine possède une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. C'est une prodrogue et environ 10 % de la codéine sont métabolisés en morphine qui elle a une action analgésique. La pharmacologie et la pharmacodynamie de la codéine sont alors superposables à celles de la morphine.

4.2. Les récepteurs aux opiacés

4.2.1. Structure générale

Les récepteurs aux opiacés font partie de la famille des récepteurs couplés à une protéine G. Ils ont tous une partie C-terminale et une partie N-terminale extracellulaire avec sept domaines transmembranaires.

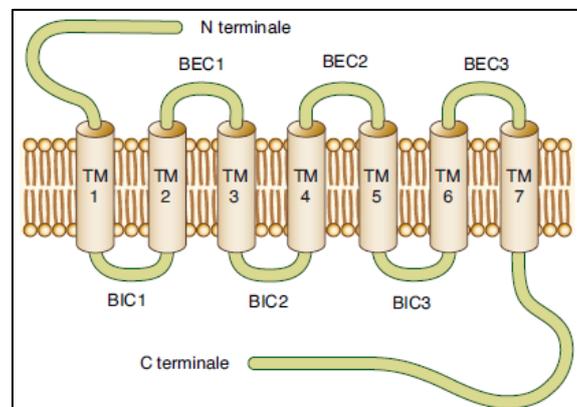


Figure 14: Structure générale des récepteurs aux opiacés

D'après la référence [16].

La famille des récepteurs opioïdes comprend 4 membres : μ (comme morphine) ou OP3, δ (comme DALD-enképhaline) ou OP1, κ (comme kétocyclazocine) ou OP2 et **ORL1** (Opioid receptor like type 1) ou OP4.

Ces récepteurs sont largement distribués dans le système nerveux central et périphérique ainsi que dans des cellules endocrines et immunitaires d'où des actions physiologiques très variées. [16]

4.2.2. Action sur les récepteurs

4.2.2.1. Mode d'action

Au niveau structural, on remarque que la morphine et la codéine possèdent un même motif. C'est ce pharmacophore qui leur permet d'avoir un rôle d'agoniste au niveau des récepteurs μ aux opioïdes.

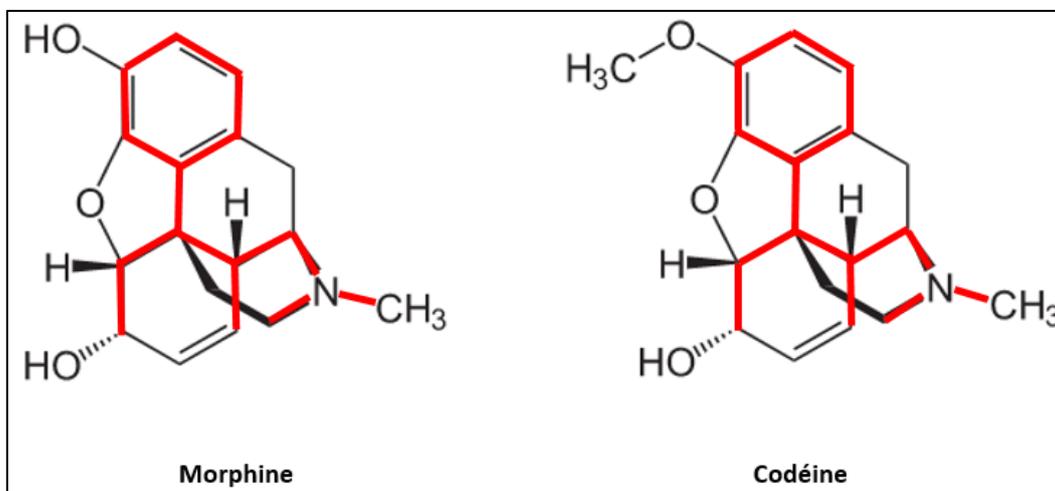


Figure 15: Représentation du pharmacophore au niveau de la structure de la morphine et de la codéine

4.2.2.2. Localisation des récepteurs

La morphine et les agonistes opioïdes tels que la codéine agissent principalement sur le récepteur μ . Les récepteurs κ et δ n'agissent qu'indirectement sur la nociception en modulant l'action sur le récepteur μ comme par exemple par l'externalisation du récepteur δ après activation du récepteur μ .

La distribution des récepteurs opioïdes a été obtenue grâce aux techniques de liaison, d'hybridation in situ et d'immunohistochimie. [16], [17], [18]

Type de récepteur	Localisation	Effets d'un agoniste
μ (Mu) μ ₁ μ ₂	Supraspinale +++ : Striatum (<i>putamen et noyau caudé</i>), thalamus, noyau accumbens, locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire Spinale ++ (corne dorsale) Périphérie + (muscles lisses du tube digestif)	Analgésie Effet euphorisant Myosis Dépression respiratoire Constipation Récompense Perturbation du système immunitaire Sédation Dépendance physique
δ (Delta) δ ₁ δ ₂	Supraspinale (Bulbe olfactif, striatum, néocortex) Spinale ++ Périphérie (intestinal)	Analgésie faible ou absente Convulsions Antidépresseur/anxiolytique Altération de la mobilité intestinale
K (Kappa)	Supraspinale (l'hypothalamus, Noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le noyau du tractus solitaire) Spinale ++	Analgésie faible Effet aversif Catatonie Hallucinations Hyperthermie
ORL1	Supraspinale (cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus coeruleus et le noyau du raphé dorsal) Spinale	Bloque l'analgésie opioïde et celle liée au stress Anxiolytique Altération de la mémoire et de l'apprentissage

Tableau 4: Localisation des récepteurs aux opiacés et effets d'un agoniste

On remarque que les récepteurs aux opioïdes se situent principalement au niveau du système de récompense, du système de transmission de la douleur (cortex, thalamus, moelle épinière) et du système limbique (amygdale, hippocampe, hypothalamus, thalamus). Ce dernier système joue un rôle dans le contrôle des émotions comme : la peur, l'agressivité ou le plaisir qui dépendent elles-mêmes des états de récompense et de punition. Le système limbique est aussi impliqué dans la formation de la mémoire, le comportement sexuel, le comportement alimentaire et l'appétit.

4.3. Système opioïde endogène

Ce système est représenté par des peptides opioïdes et des récepteurs opioïdes largement distribués dans le système nerveux central et dans plusieurs tissus périphériques (Tableau 4). [17]

L'existence d'une production endogène d'opiacés par le cerveau fut démontrée en 1975. [19] Près d'une trentaine de peptides opioïdes endogènes (ou endomorphines) active les récepteurs classiques μ , δ , κ .

Ces endomorphines découlent de trois précurseurs protéiques : la **proenképhaline**, la **prodynorphine** et la **proopiomélanocortine**. Le ligand peptidique du récepteur ORL1 (FQ/nociceptine) a un précurseur différent, la **proorphanine FQ ou pronociceptine**. Les précurseurs sont composés de chaînes d'acides aminés plus longues et sont activés par hydrolyse.

La proenképhaline génère la met- et la leu-enképhaline, la prodynorphine produit les dynorphines et néoendorphines et la proopiomélanocortine génère la bêta-endorphine (Figure 16).

Tous ces peptides à l'exception du peptide du récepteur ORL-1, ont tous la même séquence N-terminale (Tyr-Gly-Gly-Phe) qui apparaît indispensable pour l'activité sur les récepteurs opioïdes (Figure 17). [6], [16]

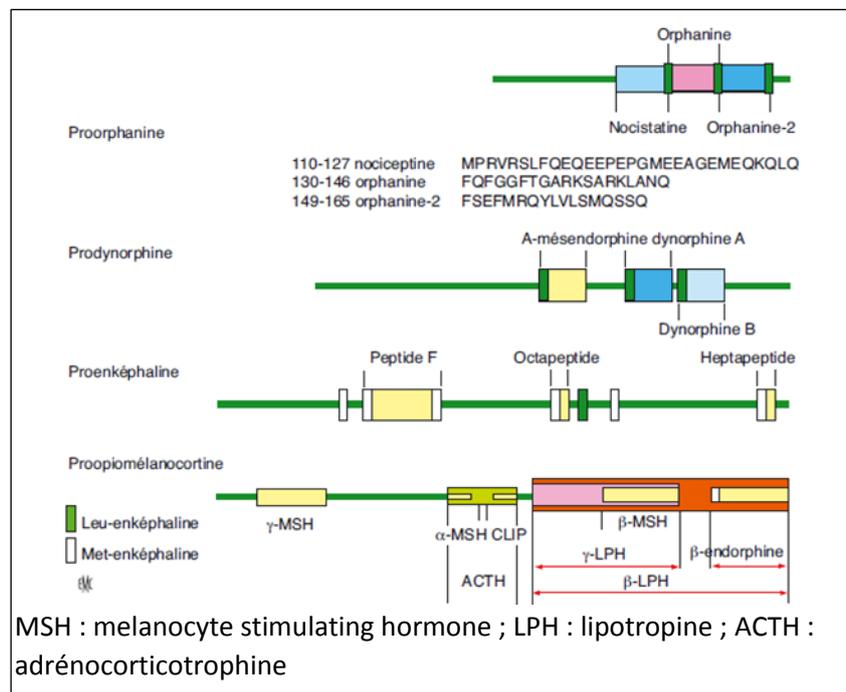


Figure 16 : Les précurseurs du système opioïde endogène

D'après la référence [16].

Dérivés de la proenképhaline	
met-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
leu-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
met-enképhaline-8	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu
met-enképhaline-Arg ⁶ -Phe ⁷	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
Dérivés de la prodynorphine	
α-néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β-néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
dynorphine A-(1-8)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile
dynorphine A-(1-17)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Trp-Asp-Asn-Gln
dynorphine B-(1-13)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
Dérivés de la POMC (pro-opiomélanocortine)	
β-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Gln

Figure 17: Séquences peptidiques des opiacés endogènes

D'après la référence [6].

Les différents peptides ont une sélectivité et une affinité particulière pour les récepteurs opioïdes (Tableau 5).

La bêta-endorphine manifeste une affinité préférentielle pour le récepteur mu, la met- et la leu- enképhaline montrent une meilleure affinité pour les récepteurs delta et les dynorphines et néoendorphines pour les récepteurs kappa. Puis enfin le peptide FQ/nociceptine se lie avec une forte affinité au récepteur ORL1.

	μ	δ	κ	ORL1
β-endorphines	+++	+++	+++	-
Leu-enképhaline	+	+++	-	-
Met-enképhaline	++	+++	-	-
Dynorphine	++	+	+++	-
Orphanine	-	-	-	+++
FQ/nociceptine				+++

Tableau 5: Affinité des endorphines sur les récepteurs aux opiacés

D'après la référence [16].

Le système opioïde endogène joue un rôle très important dans le contrôle physiologique des circuits cérébraux de récompense et dans la régulation de la transmission et du contrôle des messages douloureux.

Ces peptides endogènes sont synthétisés à différents endroits dans l'organisme et peuvent participer à la régulation d'autres grandes fonctions (régulation du système cardio vasculaire, respiratoire, la contractilité du tractus gastro intestinal...). [17]

5. Pharmacodynamie

5.1. Propriétés des agonistes opioïdes

Les opiacés miment les effets des opioïdes endogènes.

Outre les effets antalgiques et antitussifs recherchés, les opioïdes agissent aussi au niveau d'autres grandes fonctions de l'organisme et sont alors responsables de nombreux effets indésirables. [6], [16]

Sites d'action	Effets (Agoniste)
SNC (Système Nerveux Central)	Analgésie intense, constante, dose dépendante (pour les douleurs par excès de nociception et neuropathiques) Euphorie, sensation de bien-être ou au contraire dysphorie, angoisse et hallucinations Hyperalgésie Tolérance Addiction (altération du mécanisme de récompense) Convulsions (forte dose) Prurit (neurones spinaux)
Respiratoire	Diminution de façon dose-dépendante de la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Cet effet est indissociable de l'effet analgésique. <ul style="list-style-type: none"> - Dépression respiratoire (cause principale de décès lors d'intoxications) - Rigidité thoracique - Bronchoconstriction (histaminolibération) - Dépression de la toux (même à faible dose)
Cardio vasculaire	Bradycardie sinusale Vasodilatation artériolaire et veineuse dépendante de la dose.
Système digestif	Constipation (effet indésirable majeur en traitement chronique) Nausées et vomissements (environ 30 %)
Urinaire	Augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter vésical Diminution de la tonicité et de l'activité des fibres longitudinales par voie médullaire → Favorise alors la rétention urinaire
Oculaire	Action myotique par stimulation du noyau parasymphatique du nerf moteur oculaire commun
Sur le fœtus	Dépression respiratoire

Tableau 6: Effets des opioïdes

Parmi les effets des opioïdes sur le système nerveux central, trois mécanismes me semblent intéressants à développer. Tout d'abord le mécanisme de l'analgésie, puis celui de l'hyperalgésie et enfin celui de récompense pouvant conduire à l'addiction. Ce dernier circuit sera détaillé dans la seconde partie.

5.2. Mécanisme de l'analgésie

La codéine est un antalgique de palier II indiqué dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère. C'est un agoniste pur des récepteurs aux opiacés. [6], [16]

5.2.1. Effets aigus

Les récepteurs opioïdes sont couplés à des protéines G de type Gi/o et inhibent ainsi l'adénylate cyclase.

Cela entraîne :

- Une diminution du contenu intracellulaire en AMP cyclique.
- L'ouverture de canaux potassiques, conduisant à une hyperpolarisation cellulaire au niveau postsynaptique.
- Une inhibition de l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants, réduisant la libération de neurotransmetteurs au niveau présynaptique (substance P et glutamate).
- Une diminution du taux de phosphorylation de nombreuses protéines notamment les synapsines. Ce qui contribue ultérieurement à la diminution de la libération de neurotransmetteurs.
- Une inhibition de nombreux facteurs de transcription (exemple : Protéine CREB).

L'ensemble de ces effets conduit à une réduction de l'excitation neuronale.

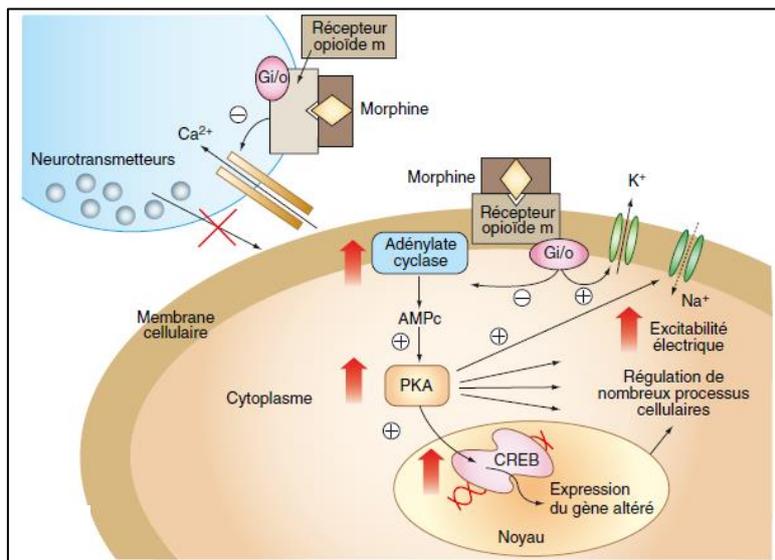


Figure 18 : Mode d'action des opioïdes au niveau cellulaire

AMPc : Acide monophosphorique cyclique ; PKA : Protein kinase AMPc-dépendante ; CREB : CAMP response element binding protein ; Ca : Calcium ; K : Potassium

Les récepteurs opioïdes peuvent se coupler à de multiples systèmes de seconds messagers comme les MAP kinases (Mitogen-activated protein kinases), ou la cascade de la phospholipase C, induisant la formation d'inositol phosphate diacylglycérol.

Malgré le nombre réduit de récepteurs par rapport au nombre potentiel d'agonistes, la diversité de la réponse repose sur le polymorphisme des récepteurs, la durée de l'action, les interactions avec des complexes de récepteurs, les caractéristiques de l'activation intracellulaire et le trafic intracellulaire de ces récepteurs.

5.2.2. Effets chroniques

La stimulation chronique des récepteurs aux opioïdes entraîne une série d'évènements cellulaires et déclenche des adaptations responsables de modifications importantes de l'activité neuronale aboutissant à une augmentation de l'excitabilité neuronale.

Comme indiqué plus haut la stimulation aiguë des récepteurs aux opiacés inhibe l'activité de l'adénylate cyclase. Lors d'une administration chronique cet effet diminue, entre autre, notamment par le découplage entre ces récepteurs aux protéines Gi/o.

Des phénomènes adaptatifs prennent place au niveau du neurone où la synthèse de nombreuses protéines est modifiée. On observe une diminution du nombre de récepteurs aux opiacés, une augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase et de la concentration en synapsine, alors que le nombre de récepteurs canaux lui, est diminué. La morphologie même des neurones est modifiée.

De plus la synthèse d'enképhaline est réduite. Il s'en suit alors une profonde altération de l'activité neuronale dans la plupart des voies centrales de contrôle de la douleur qui aboutit à une réduction de l'activité des systèmes analgésiques endogènes.

- ➔ Il est admis que les modifications au niveau du système mésolimbique (nucleus accumbens et ATV) sont responsables des phénomènes de **pharmacodépendance** alors que les phénomènes de **tolérance** prennent place au niveau du locus coeruleus.

La **pharmacodépendance** se définit selon l'ONU (Organisation des Nations Unies) comme : 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 ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments ».

La **tolérance** se caractérise par la diminution progressive d'un effet pharmacologique ou la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir le même effet. [20]

5.3. Mécanisme de l'hyperalgésie

Une exposition prolongée aux opioïdes se traduit par une augmentation de la sensibilité à la douleur, c'est-à-dire une hyperalgésie induite par les opioïdes. [16], [20]

Ce concept est apparu au début des années 2000. Il a pu être proposé grâce à l'identification de voies centrales de l'hyperalgésie induite par les opioïdes qui mettraient en jeu les récepteurs opioïdes de type μ , les récepteurs glutamatergiques NMDA, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ des voies descendantes issues du tronc cérébral, la dynorphine et le rôle des cellules microgliales.

Nous allons illustrer ce mécanisme sur un graphique (Figure 19).

On représente l'intensité de la douleur perçue en fonction de l'intensité du stimulus appliqué. On obtient alors une courbe sigmoïde : la courbe de sensibilité normale.

Cette courbe peut être décalée vers la gauche (courbe en pointillés) c'est-à-dire vers les intensités de stimulation plus faibles par un processus de sensibilisation centrale facilitant le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique. L'aire hachurée représente alors l'hyperalgésie.

La courbe de sensibilité normale peut être ramenée vers la droite à sa position normale par une « anti-hyperalgésie » (comme la kétamine), qu'il faut distinguer d'une « anti-nociception » classique (comme les opioïdes).

Les opioïdes peuvent activer des systèmes inhibiteurs anti-nociceptifs et des systèmes activateurs pro-nociceptifs. L'effet obtenu résulte de la balance d'un côté ou de l'autre.

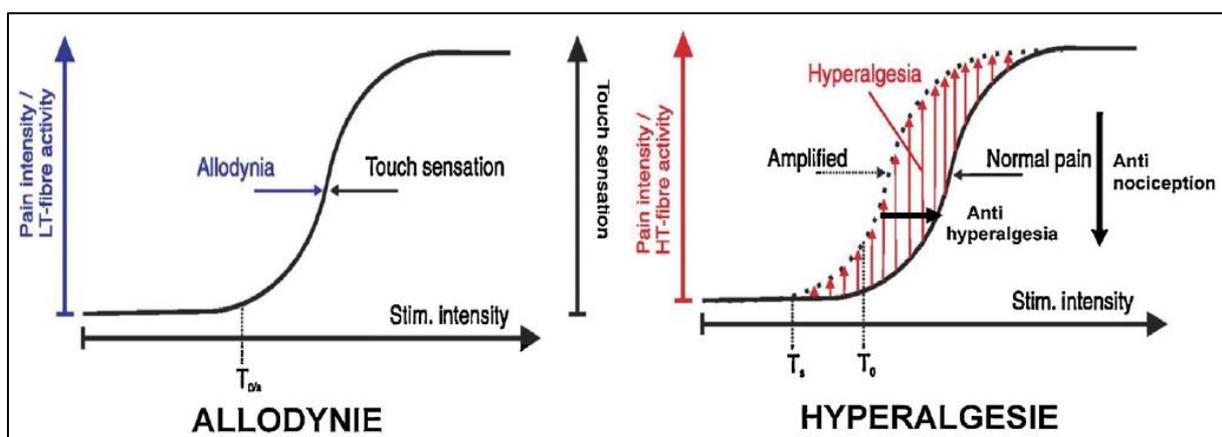


Figure 19: Relations entre l'intensité des stimulations et la sensation de douleur

D'après la référence [20].

C'est une notion à bien différencier de la tolérance. La tolérance peut être combattue par une augmentation de la dose de médicament, alors que dans l'hyperalgésie, la douleur est aggravée par une augmentation de la dose de l'opioïde, et est améliorée en la réduisant ou en supprimant l'opioïde. [20]

6. Pharmacocinétique de la codéine

La codéine est une prodrogue et ses propriétés analgésiques résident dans sa conversion en morphine et en morphine-6-glucuronide. [21]

6.1. Biotransformation de la codéine

En France, les spécialités à base de codéine sont destinées uniquement à une administration orale.

6.1.1. Absorption

L'absorption de la codéine par voie orale est bonne et permet d'obtenir un pic de concentration plasmatique en 1h. Elle est rapidement absorbée au niveau intestinal. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60 %.

6.1.2. Distribution tissulaire

La codéine se fixe faiblement aux protéines plasmatiques (25 %) et se distribue largement dans les tissus.

Elle traverse le placenta et diffuse également dans le lait maternel. Des précautions seront alors à prendre chez les femmes enceintes et/ou allaitantes.

6.1.3. Métabolisation

La codéine est principalement métabolisée au niveau hépatique et passe par des réactions de phase I et II (Figure 20). [22], [23]

Les réactions de phase I :

Nous avons une voie (*n°2*) qui aboutit à la formation de **norcodéine** par une N-déméthylation via le CYP450-3A4. Cela représente environ 10-15 %.

Ensuite nous avons une autre voie (*n°3*) qui aboutit à la formation de **morphine** par une O-déméthylation via le CYP450-2D6. Cette voie représente environ 8 à 15 %. Bien que quantitativement mineure celle-ci joue un rôle très important dans l'activité pharmacologique de la codéine.

Ces deux molécules vont ensuite subir une N-déméthylation pour la morphine et une O-déméthylation pour la norcodéine afin d'obtenir la normorphine.

La morphine et la norcodéine peuvent aussi subir une glucuroconjugaison. Ces réactions de conjugaison font partie de la phase II de métabolisation.

Les réactions de phase II :

La voie majeure du métabolisme de la codéine (*n°1*) correspond à une glucuroconjugaison en position 6 (60 %) via l'UGT2B7, on obtient alors la codéine 6-glucuronide.

Les glucuroconjugaisons de la morphine et de la norcodéine via l'UGT2B7 donnent respectivement de la morphine 3-glucuronide et de la morphine 6-glucuronide ainsi que de la norcodéine-glucuronide.

A la suite de ces réactions, seules la morphine et la morphine 6-glucuronide possèdent des propriétés analgésiques. Les autres métabolites seront éliminés sous forme inactive.

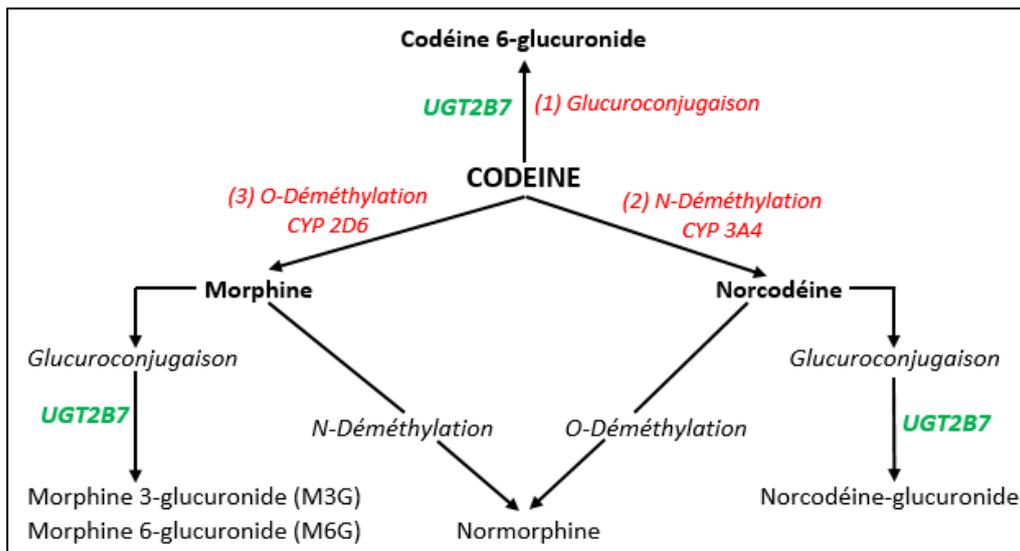


Figure 20: Principales voies métaboliques de la codéine chez l'Homme

D'après les références [21], [24].

6.1.4. Demi-vie

Elle est d'environ 3h et la durée d'action est d'environ 4 à 6h.

6.1.5. Elimination

L'ensemble des métabolites est retrouvé dans les urines en proportions variables. Cela dépend du délai entre la prise du médicament et le recueil des urines sachant que la morphine est éliminée plus lentement que la codéine et ses dérivés.

On retrouve 80 % de la dose administrée dans les urines 24h après l'administration et on considère que l'élimination est complète au bout de 48h.

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine.

Ces données sont issues de l'e-Vidal version 3, 2018.

6.2. Etude du CYP2D6 dans la métabolisation de la codéine

La codéine agit par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes avec une plus faible affinité que la morphine.

Les propriétés pharmacologiques de la codéine résultent principalement de sa transformation en morphine par le CYP2D6. Ce dernier présente un intérêt particulier puisqu'il intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments et que le gène codant pour cette enzyme est hautement polymorphique avec un nombre considérable d'allèles différents. Ce gène du CYP2D6 est cartographié sur le chromosome 22q13.1.

Actuellement plus de 50 mutations et 100 allèles pour ce cytochrome ont été découverts. Il en résulte alors une activité enzymatique très variable. [22]

Ainsi en fonction des phénotypes certains individus répondent mieux que d'autres.

6.2.1. Variabilité génétique

On considère qu'environ 7 à 10 % des caucasiens sont déficients en CYP2D6. Ainsi la conversion de la codéine en morphine est impossible. [22], [24]

Une personne avec 2 allèles du CYP2D6 non fonctionnels est considérée comme un métaboliseur **lent**. L'utilisation de codéine est alors à éviter en raison du manque d'efficacité. Est appelée métaboliseur **intermédiaire** une personne possédant 2 allèles réduits entraînant alors une activité de l'enzyme diminuée (Homozygote) ou possédant 1 allèle réduit et un non fonctionnel (Hétérozygote). Si l'efficacité de la codéine est insuffisante, il est alors recommandé d'utiliser un analgésique non opioïde.

Un métaboliseur **normal** est quelqu'un possédant 2 allèles fonctionnels ou alors 1 seul allèle défectueux et l'autre fonctionnel. Ce type de personne exprime des enzymes avec une activité normale et la réponse au médicament est celle attendue.

Et enfin quelqu'un avec des gènes dupliqués ou amplifiés est considéré comme un métaboliseur **ultra rapide** : la transformation de la codéine en morphine est plus rapide. Il en résulte des taux sanguins de morphine plus élevés augmentant ainsi le risque potentiel de toxicité et de surdosage. L'usage de codéine est alors à éviter.

Phénotype	Conséquences métaboliques	Recommandations concernant la codéine	Conséquences et Alternatives
Métaboliseur ULTRA-RAPIDE	Augmentation de la formation de morphine entraînant une augmentation de la toxicité	A éviter (toxicité élevée)	Molécules ne passant pas par le CYP2D6 : la morphine et les antalgiques non opioïdes <i>(Le métabolisme du tramadol, de l'hydrocodone et de l'oxycodone passe par ce cytochrome)</i>
Métaboliseur NORMAL	Formation normale de morphine	A utiliser selon les recommandations	-
Métaboliseur INTERMEDIAIRE	Formation de codéine diminuée	A utiliser selon les recommandations S'il n'y a pas de réponse, envisager un antalgique non opioïde	Utilisation du tramadol + Surveillance
Métaboliseur LENT	Formation de codéine très réduite Inefficacité de la codéine	A éviter (manque d'efficacité)	Molécules ne passant pas par le CYP2D6 : la morphine et les antalgiques non opioïdes <i>(Le métabolisme du tramadol, de l'hydrocodone et de l'oxycodone passe par ce cytochrome)</i>

Tableau 7: Recommandations d'usage de la codéine en fonction du phénotype du CYP2D6

D'après la référence [24].

6.2.2. Autres considérations

Le métabolisme de la codéine par le CYP2D6 peut être altéré chez un patient qui prend des médicaments qui inhibent l'activité de ce cytochrome.

Il faut noter aussi qu'une large proportion de codéine est métabolisée par le CYP3A4 ou subit des réactions de glucuroconjugaison.

Ainsi si un patient reçoit un inhibiteur, alors la proportion de codéine qui va passer par le CYP2D6 et par les phases de glucuroconjugaison sera plus importante.

L'action d'inhibiteurs ou d'inducteurs sur les enzymes, oriente vers certaines voies de métabolisations plus que d'autres et peut ainsi augmenter ou diminuer la quantité de métabolites actifs ou inactifs et entraîner une altération de l'activité de la codéine et créer potentiellement des effets indésirables.

D'après la référence [21] et de l'e-Vidal version 3, 2018.

Cytochrome	Inhibiteurs <i>(Augmentation de la concentration plasmatique du substrat)</i>	Inducteurs <i>(Diminution de la concentration plasmatique du substrat)</i>
CYP2D6	Les antiviraux Les antiarythmiques (Amiodarone, Propafénone, quinidine) Les antidépresseurs (Imipraminiques, Duloxétine, Fluoxétine, Paroxétine) Chloroquine Cimétidine Diphenhydramine Terbinafine	L'effet des inducteurs sur le CYP2D6 est faible voire insignifiant
CYP3A4	Les inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir/cobicistat Les antifongiques azolés Les macrolides Amiodarone Diltiazem Vérapamil Le pamplemousse (jus ou fruit)	Le millepertuis Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) Les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)

Tableau 8: Inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4 (liste non exhaustive)

7. Utilisation clinique

Cette partie s'appuie principalement sur des données de l'e-Vidal version 3, 2018 et de la banque de donnée en ligne Thériaque.

7.1. Indications

7.1.1. Effet analgésique

En France il n'existe pas de spécialités antalgiques à base de codéine seule, mais seulement des associations.

La codéine est un antalgique de palier II selon la classification des antalgiques de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). [25]

Utilisée en association avec l'acide acétylsalicylique et la caféine, le paracétamol, le paracétamol et la caféine, ou l'ibuprofène, la codéine est indiquée dans la prise en charge des douleurs d'intensité modérée à intense (Tableau 9).

7.1.2. Effet antitussif

La codéine peut être utilisée seule ou associée au cinéole, à l'érysimum, au serpolet, au benzoate de sodium, à la dexchlorphéniramine, à l'éthylmorphine, au gaiacol, au sulfogaiacol et au grindélia, ou à la terpine dans la prise en charge de toux sèches. (Tableau 10)

Le dextrométhorphan, la pholcodine, la noscapine et l'éthylmorphine sont des dérivés morphiniques ne possédant pas d'action analgésique mais couramment utilisés dans le traitement des toux sèches.

7.1.3. Effet antidiarrhéique

L'effet antidiarrhéique de la codéine n'est pas une indication première mais se rencontre notamment au niveau des effets indésirables.

Pourtant, Hippocrate avait déjà reconnu l'action constipante du pavot blanc. La Chine elle aussi utilisait l'opium pour « arrêter les dysentéries et traiter les diarrhées rebelles ».

Pendant très longtemps la poudre d'opium a été utilisée sous le nom d'Elixir parégorique dans les années 1880 pour le traitement de la diarrhée. Aujourd'hui cette poudre d'opium est remplacée par des morphiniques de synthèse comme le lopéramide visant à ralentir le transit intestinal. [1]

7.2. Posologies

Il faut être vigilant et tenir compte de l'ensemble des molécules associées à la codéine dans bons nombres de spécialités pour éviter un éventuel surdosage.

Chez l'adulte :

La dose usuelle est de 30 à 60 mg toutes les 4h soit un maximum de 180 mg par 24h.

La dose maximale est de 100 mg par prise et de 300 mg par 24h. [8]

Chez l'enfant : Depuis avril 2013 désormais, la codéine ne doit être prescrite que chez les enfants de plus de 12 ans après échec d'un traitement par du paracétamol et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). [26]

La dose usuelle est de 3 mg/kg par 24h à répartir en 4 à 6 prises.

La dose maximale est de 6 mg/kg par 24h.

On considère que 60 mg de codéine correspondent à 10 mg de morphine par voie orale (facteur de conversion 1/6). Ceci est intéressant à savoir lors du passage aux antalgiques de palier III. [25]

7.3. Effets indésirables

Les effets indésirables de la codéine pour des doses thérapeutiques sont comparables à ceux des autres opiacés.

On retrouve principalement des nausées, des vomissements, une constipation, une sensation de tête vide et des réactions cutanées allergiques.

Aux doses supra-thérapeutiques, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peuvent être observés chez l'utilisateur et chez le nouveau-né né de mère intoxiquée à la codéine.

7.4. Contre-indications

La codéine ne doit pas être utilisée en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Enfants âgés de moins de 12 ans
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6
- Insuffisance respiratoire, asthme
- Toux de l'asthmatique
- Insuffisance hépatique
- Suites d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie
- Allaitement

La codéine ne doit pas être associée à l'alcool, en raison de la majoration de l'effet sédatif.

7.5. Grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier de la codéine.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. De plus, durant les trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Donc l'utilisation de la codéine au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si cela s'avère nécessaire et de façon ponctuelle.

La codéine passe dans le lait maternel et quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses supra-thérapeutiques.

Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel. Toutefois, si la femme allaitante est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés de morphine peuvent être présents dans le lait maternel et peuvent entraîner des effets indésirables des opiacés pouvant être fatals pour le nourrisson.

Durant l'allaitement, le Padéryl[®] est contre-indiqué.

7.6. Interactions médicamenteuses

L'association de la codéine avec des agonistes-antagonistes morphiniques ainsi que d'autres dépresseurs du système nerveux central tels que les analgésiques morphiniques, certains antidépresseurs, les antihistaminiques H1 sédatifs, les barbituriques, les benzodiazépines, la clonidine et apparentés, les hypnotiques, les neuroleptiques et les anxiolytiques est contre indiquée.

Ces associations majorent la dépression centrale et entraînent une altération de la vigilance pouvant rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Cependant, l'association avec d'autres morphiniques et antitussifs opiacés et d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central est à prendre en compte. En effet l'effet sédatif entraîné par la codéine va être potentialisé.

8. Présentations galéniques

D'après la référence [10], les données tirées de l'e-Vidal version 3, 2018 et de la pharmacothèque d'Alliance Healthcare, voici les listes exhaustives des spécialités contenant de la codéine disponibles en France en 2018.

8.1. Spécialités antalgiques à base de codéine

Spécialités et présentations	Quantité de codéine base pour une unité de prise	Liste et remboursement
Association de codéine et de paracétamol		
Algicalm 400mg/25mg cp : 16 cps	18.40 mg	I NR
Algisédal cp : 16 cps	18.40 mg	I 65%
Claradol codéine 500mg/20mg cp sec : 16 cps	16 mg	I 65%
Codoliprane 400mg/20mg cp séc adulte : 16 cps	15.62 mg	I 65%
Codoliprane 500mg/30mg cp : 16 cps		I 65%
Codoliprane 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Dafalgan codéine cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Dafalgan codéine cp pelliculé : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Doliprane codéine 400mg/20mg cp séc : 16 cps	23.44 mg	I NR
Klipal codéine 300mg/25mg cp : 16 cps	15.62 mg	I 65%
Klipal codéine 600mg/50mg cp : 12 cps		I 65%
Lindilane 400mg/25mg cp : 16 cps	19.53 mg	I 65%
Paracétamol codéine arrow 400mg/20mg cp séc : 16 cps	39.06 mg	I 65%
	18.4 mg	I 65%
Paracétamol codéine arrow 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	15.62 mg	I 65%
Paracétamol codéine biogaran 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Paracétamol codéine cristers 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Paracétamol codéine EG 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Paracétamol codéine mylan 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
Paracétamol codéine sandoz 500mg/30mg cp eff séc : 16 cps	23.44 mg	I 65%
	23.44mg	I 65%
Association de codéine et d'ibuprofène		
Antarène codéine 200mg/30mg pelliculé : 20 cps	23.44 mg	I Remboursé à 65%
Antarène codéine 400mg/60mg cp pelliculé : 10 cps	46.88 mg	I Remboursé à 65%
Association de codéine, de paracétamol et de caféine		
Migralgine gélule : 12 cps	15.62 mg	I Non remboursé
Prontalgine : 18 cps	15.6 mg	I Non remboursé
Association de codéine, d'acide acétylsalicylique et de caféine		
Sédaspir cp : 10 cps	45.80 mg	I Non remboursé
Association de codéine, de paracétamol et d'acide acétylsalicylique		
Novacétol cp : 24 cps	8.05 mg	I Non remboursé

Tableau 9: Spécialités antalgiques à base de codéine en France en 2018

8.2. Spécialités antitussives à base de codéine

Spécialités et présentations	Quantité de codéine base par unité de prise	Liste et remboursement
Dinacode sirop adulte : 180mL <i>Codéine</i> <i>Serpolet (teinture de)</i> <i>Benzoate de sodium</i>	19mg (15mL)	II Non remboursé
Eucalyptine le brun sirop : 200mL <i>Codéine</i> <i>Cinéole</i>	18.3mg (15mL)	II Non remboursé
Euphon sirop : 300mL <i>Codéine</i> <i>Erysimum</i>	15mg (15mL)	II Non remboursé
Néo codion cp enrobés : 20 cps <i>Codéine</i> <i>Sulfogaïacol</i>	14.33mg (1 comprimé)	I Non remboursé
Néo codion sirop adulte : 180mL <i>Codéine</i>	15.4mg (15mL)	I Remboursé à 30%
Néo codion sirop enfant : 152 mL <i>Codéine</i>	3.3mg (5mL)	I Non remboursé
Padéryl 0.1% sirop : 150mL <i>Codéine</i>	16.12mg (15mL)	I Remboursé à 30%
Padéryl 19.50mg cp enrobés : 20 cps <i>Codéine</i>	15.22mg (1 comprimé)	I Remboursé à 30%
Poléry sirop adulte : 200mL <i>Codéine</i> <i>Erysimum</i>	11.8mg (15mL)	II Remboursé à 30%
Poléry sirop sans sucre : 200mL <i>Codéine</i> <i>Erysimum</i>		
Pulmosérum sol buvable : 200mL <i>Codéine</i> <i>Gaïacol</i>	12 mg (15mL)	I Non remboursé
Tussipax cp pelliculés : 15 cps <i>Codéine</i> <i>Ethylmorphine chlorhydrate</i>	12mg (15mL)	I Remboursé à 30%
Tussipax sirop : 200mL <i>Codéine</i> <i>Ethylmorphine chlorhydrate</i> <i>Espèces pectorales</i>	3mg (5mL)	II Remboursé à 30%

Tableau 10 : Spécialités antitussives à base de codéine en France en 2018

DEUXIEME PARTIE

Le mésusage de la codéine : exemple du Purple drank

1. Le Purple drank

1.1. Histoire de ce cocktail

Le Purple drank est un dangereux cocktail hallucinogène qui connaît une large diffusion auprès des adolescents notamment grâce aux rappeurs américains et aux réseaux sociaux.

Cette diffusion est aussi relayée par les médias y compris en France et particulièrement depuis 2013. Ce breuvage semble susciter un engouement chez les adolescents malgré les risques manifestes. [27]

C'est dans le sud des Etats-Unis (Houston, dans le Texas) que cette boisson est née dans les années 1960-1970 avant de devenir très populaire dans les années 1990-2000.

De nombreux rappeurs (Dj Screw, Eminem, Kanye West, Lil Wayne...) ont fait la promotion de ce cocktail dans leurs textes et leurs clips musicaux. Ils y vantent les vertus de ce breuvage de couleur violette. [28], [29]

1.2. Composition

La composition de ce cocktail est assez simple. Il comprend un sirop contre la toux à base de codéine et un antihistaminique la prométhazine (Phénergan®) mélangés avec un soda (traditionnellement du Sprite). (Figure 21 d'après la référence [28])

Aux Etats Unis, il existe un sirop contenant déjà un antihistaminique et de la codéine (10 mg de codéine et 6,25 mg de prométhazine pour 5 mL) communément appelé « Syzzurp ». Ensuite, ils rajoutent du soda (Sprite) et des bonbons « Jolly Rancher » pour la couleur et la texture. L'effet varie selon les personnes et le dosage est ainsi difficile à définir. Généralement il est nécessaire de mélanger 60 mL de « Sizzurp » pour 2 L de Sprite avec un bonbon. Le breuvage est prévu pour être bu sur une durée de plusieurs heures et il est recommandé de le « siroter » lentement. [30]



Figure 21: Composants du Purple drank

Cette boisson est aussi appelée : « Purple Jelly », « Drank », « Sizzurp », « Syrup », « Barre », « Texas tea », « Tsikuni », « Lean » en référence aux effets d'ébriété, « Codé », « Codé Sprite » ou « cocktail bleu ».

En France les spécialités suivantes sont fréquemment citées : Euphon®, Tussipax®, Tussidane®, Néocodion® sirop ou comprimés pour les médicaments codéinés puis Phénergan® sirop et comprimés et Rhinathiol® pour les médicaments antihistaminiques.

Nous allons voir deux témoignages permettant de comprendre la réalisation du Purple drank. [31]

« Deux ou trois bouteilles de dextrométhorphanes ou bien des fois c'est deux ou trois boîtes d'Ergix et là il faut ouvrir les capsules ensuite t'ajoutes de la grenadine. Des fois on fait aussi Euphon, Paderyl ou Tussipax avec de la prométhazine ou de l'oxomémazine, 1,5L de Canada Dry ou de Sprite, on enlève un peu les bulles et un peu de Sprite jusqu'à l'étiquette et on remplit : Euphon, Phenergan. » (Etudiante Bordeaux, 2016)

« Ils retirent un quart du liquide contenu dans la bouteille de Sprite, ajoutent 3 à 20 comprimés de Phenergan et attendent que le gaz monte. Un flacon d'Euphon est ajouté, ainsi que des bonbons-dragibus ou Jelly Ranch. » (Groupe focal sanitaire, Paris, 2016).

En plus des observations concernant la fabrication de ces cocktails, l'OFDT (Observatoire Français des drogues et des toxicomanies) a observé à travers son dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) à Bordeaux et à Marseille des pratiques d'extraction à froid de la codéine contenue dans des spécialités médicamenteuses associant du paracétamol. La réussite de cette méthode repose sur la différence de solubilité entre la codéine et le paracétamol à froid. Ce dernier est soluble dans l'eau chaude et peu soluble dans l'eau froide.

D'après des recherches sur des forums d'utilisateurs, l'extraction s'effectue en 5 étapes plutôt simples.

Il faut tout d'abord broyer les comprimés contenant de la codéine et du paracétamol en une poudre très fine en veillant à ne pas en perdre.

Ensuite il est nécessaire de dissoudre cette poudre dans un grand volume d'eau tiède et de laisser reposer à température ambiante une demi-heure.

Puis vient l'étape permettant la séparation des constituants. Pour cela il faut placer le récipient (généralement une bouteille en plastique) au réfrigérateur ou au congélateur en surveillant que l'eau ne congèle pas.

Ensuite à lieu l'étape de la filtration. Pour réaliser cela, l'usage d'un filtre à café suffit. Le paracétamol va rester dans le filtre tandis que la codéine dissoute sera présente dans le filtrat obtenu.

Ce dernier est très amer et c'est pour cela que les utilisateurs y rajoutent du soda et des bonbons afin de neutraliser l'amertume.

Cette méthode ne fonctionne pas pour les comprimés effervescents.

Les formules ne cessent de changer en fonction des goûts et des produits que les adolescents arrivent à se procurer. On retrouve parfois des cocktails à base de dextrométhorphanes, privilégiés pour son effet hallucinogène dissociatif. Le soda peut aussi être remplacé par des boissons énergisantes.

Les jeunes rajoutent de plus en plus de l'alcool et associent cette boisson à d'autres drogues (par exemple du cannabis) pour potentialiser l'effet « défonce », mais cela augmente les risques d'intoxication à l'issue parfois fatale.

1.3. Les principales substances actives rencontrées

1.3.1. La codéine

C'est un antalgique de palier II indiqué dans les douleurs d'intensité modérée à sévère et un antitussif utilisé dans la prise en charge des toux sèches. C'est un agoniste des récepteurs μ aux opiacés (description plus précise dans la première partie).

Il procure un effet sédatif et euphorisant modéré recherché dans le Purple drank.

1.3.2. La prométhazine

D'après les données issues de l'e-Vidal en ligne version 3, 2018 et la référence [31].

C'est un antihistaminique de 1^{ère} génération, de la famille des phénothiazines agissant par antagonisme au niveau des récepteurs H1 (bronches, vaisseaux, intestin) et modérément comme antagoniste des récepteurs muscariniques M1 et dopaminergiques D2.

Les antihistaminiques de 1^{ère} génération ont tous des effets sédatifs et anticholinergiques faibles. La prométhazine par son antagonisme sur d'autres récepteurs possède en plus un effet antiémétique.

Elle est utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (sirop et comprimés) et dans les insomnies occasionnelles (comprimés).

La forme « comprimé » est réservée à l'adulte tandis que le sirop est utilisable chez les enfants à partir de 1 an.

La prométhazine induit un certain nombre d'effets indésirables tels que : somnolence, hypotension orthostatique (effet adrénolytique périphérique), troubles de l'équilibre, vertiges, confusion mentale, hallucinations et crises convulsives.

Dans le Purple drank, la prométhazine est utilisée pour induire une sédation mais surtout pour contrer les effets indésirables engendrés par la codéine.

Elle est contre indiquée en cas d'hypersensibilité aux antihistaminiques, d'antécédents d'agranulocytose, de risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorprostatiques et de risque de glaucome par fermeture de l'angle.

L'association avec l'alcool est déconseillée par risque de potentialisation de l'effet sédatif.

L'utilisation concomitante avec la bétahistine est contre indiquée par un antagonisme des effets. L'association avec d'autres anticholinergiques et médicaments dépresseurs du SNC est aussi à prendre en compte à cause de l'augmentation de l'effet sédatif.

1.3.3. Le dextrométhorphan

D'après les données issues de l'e-Vidal en ligne version 3, 2018 et la référence [31].

C'est un antitussif d'action centrale possédant une structure proche de la morphine. C'est un antagoniste des récepteurs NMDA et il n'agit pas sur les récepteurs opioïdes.

Il induit des effets indésirables de type : vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation et réactions allergiques.

Le dextrométhorphan est contre indiqué en cas d'allergie à la substance, d'insuffisance respiratoire, d'allaitement ou d'association avec les agonistes antagonistes morphiniques ainsi

qu'avec les IMAO-A sélectifs et non sélectifs. Dans le dernier cas il existe un risque d'apparition de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels que : diarrhée, tachycardie, hyperthermie, sueurs, tremblements, mydriase, confusion voire coma.

La prise d'alcool est déconseillée à cause du risque de majoration de l'effet sédatif du dextrométhorphan et de l'altération de la vigilance.

D'autres associations sont à prendre en compte comme par exemple celle avec d'autres morphiniques et antitussifs opiacés pouvant entraîner une majoration de la dépression respiratoire. La prise concomitante de médicaments dépresseurs du système nerveux central entraîne une majoration de la dépression et altère la vigilance.

Il faut aussi éviter l'association aux inhibiteurs du CYP2D6 (la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine). Le dextrométhorphan est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut alors augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphan et il en résulte une augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables et d'un syndrome sérotoninergique.

Le dextrométhorphan est généralement utilisé en remplacement de la codéine dans le Purple drank afin de procurer un effet dissociatif.

1.4. Profil des consommateurs

Les premières études connues sur la consommation du Purple drank concernaient des échantillons de population Afro-Américaine résidant à Houston dans le Texas.

Mais en 2013 une étude a décidé de recueillir des données dans le cadre d'une enquête visant à explorer la consommation de substances et les comportements à risques élevés. Pour cela ils se sont intéressés à une population générale de jeunes adultes d'une grande université publique des Etats-Unis. L'échantillon était constitué d'hommes, de femmes, de blancs, d'Africains, d'Américains, d'Hispaniques et d'Amérindiens avec une moyenne d'âge de 20.5 ans. En tout 2349 étudiants ont répondu à un questionnaire.

Globalement 152 étudiants ont déjà bu du Purple drank et plus particulièrement les garçons (9.3%) que les filles (3.9 %) et déclarent aussi avoir bu de l'alcool au cours du dernier mois.

Ce sont les Hispaniques (5.6%) et les Amérindiens (16.7%) qui en consomment le plus souvent. On remarque aussi à travers l'étude que la consommation a lieu principalement dans les milieux urbains et cela se comprend étant donné l'association avec la culture hip hop. La consommation est aussi plus élevée chez les étudiants s'identifiant comme homosexuel, bisexuel ou transgenre. [32]

En France les récentes enquêtes d'addictovigilance conduites par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ainsi que l'OFDT à travers son dispositif TREND (8 sites à Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Paris, Rennes et Toulouse) ont permis de connaître le profil des consommateurs.

La consommation de Purple drank concerne majoritairement une population allant de 17 à 25 ans, mais certains sont mineurs et âgés seulement de 14-15 ans. D'après les observations dans des lycées de Marseille et de Bordeaux, il semblerait qu'il n'y ait « pas de différence de comportements d'usage entre les filles et les garçons » reporte l'OFDT.

L'adolescence est une période d'expérimentation pouvant conduire à des mises en danger conscientes ou non. Les jeunes sont curieux des nouvelles tendances et sont plus vulnérables. Les résultats d'enquêtes montrent que l'utilisation de cette boisson se fait lors de soirées privées « soirées entre potes » particulièrement en fin de semaine et dans les fêtes étudiantes dans un but récréatif et festif.

Les acteurs de la protection judiciaire de la jeunesse (CJJ) par exemple à Bordeaux qualifient la consommation de Purple drank comme « un challenge, des défis ». [31]

1.5. Les effets recherchés

Les jeunes recherchent essentiellement des effets tels qu'une sédation, une sensation de bien-être et de toute puissance, une altération des perceptions ainsi que des hallucinations. Les adolescents décrivent « *une impression de légèreté, comme de voler avec des fois des nausées et la tête qui tourne* » (Etudiante dentaire, Bordeaux, 2016) ; des « sensations d'ivresse » analogues aux effets de l'alcool. [31]

Les effets sont très variables et dépendent de la composition du cocktail et de l'individu car le métabolisme de la codéine ou du dextrométhorphan peut être très variable d'un sujet à l'autre. Ils apparaissent habituellement moins d'une heure après l'ingestion et durent en moyenne 6h. [27]

A court terme on observe une altération de la qualité du sommeil, des problèmes de transit et des démangeaisons. Des troubles de la vigilance (sommolence) ou du comportement (agitation, confusion...) ainsi que des crises convulsives généralisées sont fréquemment rencontrés lors des hospitalisations. [31]

A long terme, l'accoutumance et la tolérance induites par les opioïdes obligent au fur et à mesure des utilisations les jeunes à augmenter progressivement les doses pour retrouver les effets recherchés.

L'ajout de prométhazine au cocktail codéiné a pour but premier d'éviter les nausées et le prurit provoqués par les opioïdes et de potentialiser l'effet de la codéine. Mais en potentialisant les effets de la codéine, la prométhazine potentialise surtout les effets déprimeurs de celle-ci sur le système nerveux mais aussi ceux des produits parfois associés comme l'alcool ou les drogues.

Un autre mésusage de la codéine concerne les héroïnomanes qui l'utilisent en auto-substitution. Les dosages de codéine étant trop faibles, il est difficile d'obtenir une stabilisation. Les toxicomanes s'en servent plutôt pour atténuer les principaux effets de manque liés à l'arrêt de l'héroïne.

En France il existe 2 traitements de substitution officiels : la buprénorphine et la méthadone et deux officieux : la codéine et la morphine.

2. Stratégies de détournement de la codéine

2.1. Définition

Détourner un médicament de son usage, c'est l'utiliser « en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (définie par le résumé des caractéristiques du produit) ». [33] Le détournement concerne généralement les médicaments sur ordonnance. Mais il peut aussi impliquer des médicaments en vente libre s'ils sont utilisés non conformément aux indications précisées sur la notice comme c'est le cas ici avec la codéine. [34]

2.2. Les galéniques détournées

Les jeunes utilisent préférentiellement des sirops ou des comprimés à base de codéine ou de prométhazine seules. C'est le plus simple, ils sont déjà prêts à l'emploi et cela évite l'usage d'autres molécules potentiellement toxiques et permet d'éviter les étapes d'extraction réalisées de façon « artisanale » et dans des milieux peu adaptés.

2.3. Accès aux substances

Avant juillet 2017, il était possible d'acheter des médicaments à base de codéine sans ordonnance en officine. Il était alors difficile de contrôler et de différencier un mésusage d'un usage selon les recommandations.

Cependant quelques demandes suspectes et indices ont éveillé les soupçons. Principalement issus des pharmacies, les signalements pointent des ventes répétées ou en grandes quantités de ces médicaments à des jeunes. Pour éviter cela, les adolescents essaient de changer de pharmacie le plus possible et d'acheter les deux substances séparément afin d'échapper à des questions embarrassantes pouvant les démasquer.

« L'un va chercher un sirop pour la toux ; l'autre vient à la suite demander un antihistaminique prétextant une allergie » (Pharmacien, Marseille, 2016) [31]

Les adolescents portent aussi une importance à leur apparence avant de se présenter dans les pharmacies : *« faut bien se saper et se raser pour les collectes, avoir l'air d'un cadre dynamique, ça passe mieux »* témoigne un usager sur le forum PsychoActif.

La falsification des ordonnances contenant des antalgiques et des antitussifs codéinés n'est pas la façon la plus fréquente de s'approvisionner en codéine, mais les pharmaciens doivent rester vigilants d'autant plus que maintenant ces médicaments sont soumis à prescription médicale obligatoire.

La boîte à pharmacie familiale reste un accès facilité et une source privilégiée pour les premiers essais.

Lorsque le médicament est utilisé à des fins de recherche de sensation ou de « défonce » par les adolescents, les copains ou les pairs jouent un rôle très important dans l'accès aux produits. Internet joue aussi un rôle non négligeable dans l'approvisionnement des substances, mais surtout dans l'accès à l'information. En France on retrouve le site « PsychoActif » qui se présente comme un site de « partage » sur la thématique des usages de substances

psychoactives, et pour les anglo-saxons on retrouve le même style de site appelé « Erowid ». [33]

Le faible coût et la facilité d'accès (en officine) tout en évitant les dealers, sont des critères qui semblent intéressants pour les jeunes, et qui leurs donnent l'impression d'utiliser des produits moins dangereux et moins puissants que des drogues qu'ils se procureraient dans la rue. [31]

3. Surdosage et intoxication à la codéine

3.1. Symptomatologie

Les symptômes de l'intoxication à la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais plus modérés. On retrouve la triade caractéristique des opiacés :

- La dépression respiratoire (bradypnée) pouvant s'accompagner d'une cyanose responsable de troubles de la conscience
- Des troubles de la conscience comme la sédation pouvant aller jusqu'au coma
- Le myosis

On observe d'autres symptômes comme une bradycardie sinusale, une hypotension artérielle, des troubles digestifs (nausées et vomissements), un prurit, un érythème cutané et une bronchoconstriction (histamino libération).

Le principal risque d'un surdosage en codéine est le coma par dépression respiratoire.

L'intoxication est le plus souvent mixte, les doses mortelles étant très élevées (800 mg). La dose toxique pour un adulte est de 200 mg et de 2 mg/kg pour les enfants en prise unique. [35], [36], [37]

3.2. Diagnostic

Lors d'une suspicion d'intoxication à la codéine, il faut tout d'abord se baser sur les observations cliniques et l'interrogatoire du sujet ou de l'entourage.

Pour faire une recherche toxicologique et déterminer le type d'analyse à réaliser dans le milieu biologique approprié il faut s'intéresser à la pharmacocinétique de la molécule.

Le délai de détection dans les urines est de 24h (86 % d'élimination) à 48h (95 % d'élimination) et de 8h dans le sang. [19]

Les opioïdes ayant des symptômes cliniques similaires, pour poser le diagnostic avec certitude il est nécessaire de procéder à des analyses biologiques. [19], [38]

Dans un premier temps elles sont effectuées sur un recueil d'urine par immunochimie.

L'urine est le milieu de prédilection pour les tests de dépistage de substances d'abus.

Elle fournit un grand volume d'échantillons et des quantités élevées d'analytes, en raison de l'effet concentrateur des reins. Grâce aux concentrations élevées, l'urine se prête facilement à l'analyse sur site, notamment dans les services d'urgence.

Il faut cependant rester prudent lors de l'interprétation quantitative car il est difficile de calculer la dose et le délai de prise de la substance. L'urine permet donc de renseigner sur la présence ou non d'une exposition plus ou moins récente.

La recherche non ciblée des opiacés dans les urines est basée sur la présence d'un noyau morphinane et n'indique donc pas la nature de l'opiacé (codéine, morphine, héroïne, codéthyline...). Cette méthode ne reconnaît pas non plus la buprénorphine, la méthadone et le tramadol.

Lorsque l'analyse a lieu dans les 10-20 premières heures après ingestion de codéine, le rapport urinaire codéine/morphine est supérieur à 1 et la présence de norcodéine indique que la codéine a été prise en tant que première drogue.

Si c'est durant les 20-40 heures suivant la prise, le rapport devient inférieur à 1 et la norcodéine n'est plus détectable, il n'est alors plus possible de déterminer par l'analyse si la drogue absorbée était de la codéine ou de la morphine.

Si des substances sont détectées, un prélèvement sanguin est alors réalisé. Ce milieu biologique offre la meilleure corrélation entre les concentrations mesurées et les effets pharmacologiques. La demi-vie des médicaments dans le sang est relativement courte, les concentrations y sont faibles et l'analyse demande beaucoup de temps (Tableau 11).

L'examen sanguin comprend une chromatographie liquide/ou gazeuse couplée à un spectromètre de masse (LC/GC-MS). Il permet de confirmer les résultats de l'immunochimie, d'identifier de façon spécifique la molécule consommée et d'éviter les faux positifs. [38]

Substance	Gamme thérapeutique	Seuil de toxicité	Demi-vie d'élimination
Codéine	30-250 µg/L	500-1000 µg/L	3-4h

Tableau 11: Concentrations sanguines et demi-vie de la codéine par LC/GC-MS

D'après la référence [38].

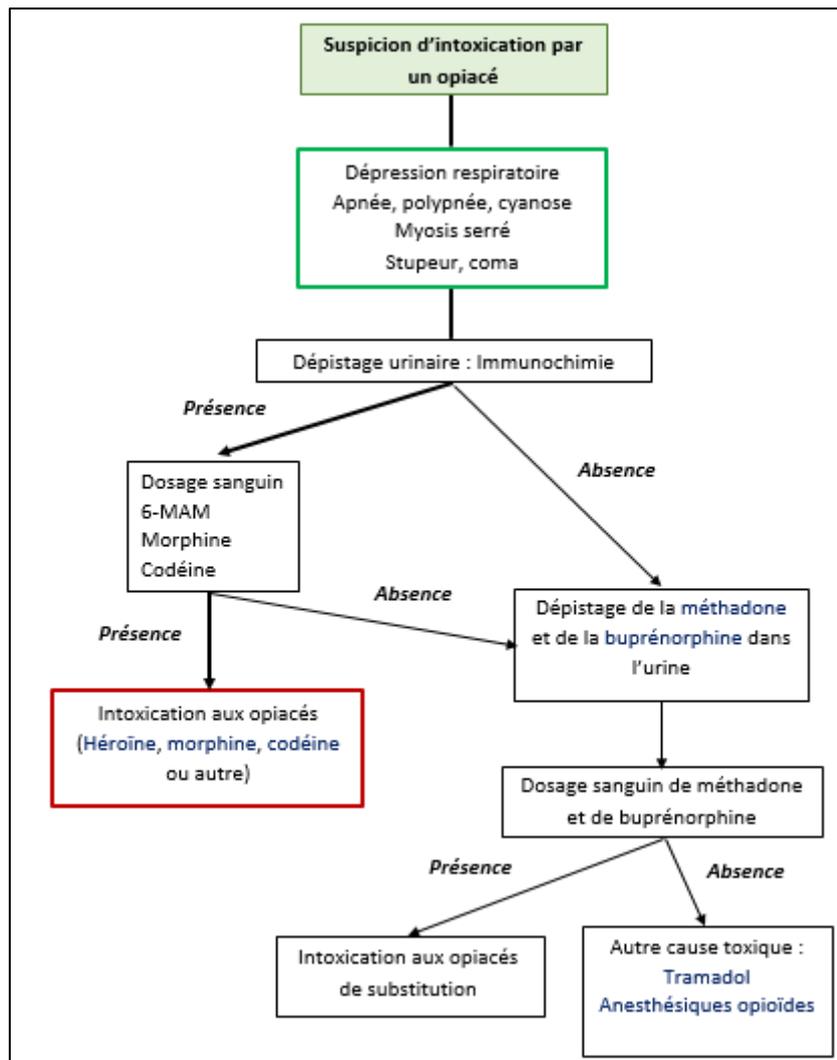


Figure 22: Arbre décisionnel du diagnostic d'une intoxication aux opiacés

Le 6-MAM = 6-monoacétylmorphine est l'un des trois métabolites actifs de l'héroïne. D'après la référence [19].

3.3. Prise en charge et traitement

L'overdose aux opiacés est une urgence vitale. L'objectif principal est de corriger la détresse respiratoire.

La prise en charge commence tout d'abord par un traitement symptomatique. Le patient est placé sous oxygénothérapie à l'aide d'un masque ou par intubation trachéale avec si nécessaire une assistance ventilatoire. Il faut ensuite prendre en charge le collapsus et les convulsions.

Le traitement spécifique repose sur l'utilisation d'un antidote la naloxone (Narcan®). C'est un antagoniste morphinique central pur, spécifique. Il bloque les récepteurs opioïdes à l'exception du récepteur ORL1. L'administration se fait préférentiellement par voie intra veineuse (IV) à raison de 0.4 mg puis 0.1 mg toutes les minutes jusqu'à obtention d'une ventilation efficace chez l'adulte et de 0.1 mg/kg chez l'enfant. Si cette voie ne peut être utilisée, le chlorhydrate de naloxone sera administré en intra musculaire ou en sous cutané.

Les effets de la naloxone arrivent en 1 à 3 minutes et atteignent leur maximum entre 5 et 10 minutes après l'injection IV. *D'après les données de l'e-Vidal version 3, 2018.*

Lors d'une ingestion importante de codéine le charbon activé (Carbomix®, Toxicarb®) semble être le traitement de choix. C'est une poudre noire insoluble, sans odeur ni saveur. Cette substance entraîne une diminution de la résorption intestinale par adsorption des toxiques et une accélération de l'élimination. Elle doit être administrée le plus tôt possible après l'ingestion à raison de 50 g chez l'adulte et de 1 g/kg chez l'enfant.

L'intérêt du lavage gastrique lui, n'est pas démontré. [39]

A ces dangers liés à la codéine lors de l'ingestion du Purple drank, s'ajoute une surexposition à d'autres molécules contenues dans certaines spécialités. Dans la majorité des cas, la codéine est associée au paracétamol. Lors d'un surdosage, ce dernier entraîne une toxicité hépatique. Il arrive parfois que la codéine soit associée à l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien, et dans ce cas, les risques sont la toxicité digestive et/ou rénale.

4. Surdosage et intoxication à la prométhazine

Pour appréhender le surdosage et la toxicologie de cette molécule il est nécessaire de connaître quelques données de pharmacocinétique.

La prométhazine est rapidement absorbée par voie orale avec un pic de concentration atteint en 2-3h. Sa biodisponibilité est comprise entre 13 et 40 %. Elle possède un volume de distribution élevé de par sa liposolubilité (15 L/kg). C'est une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques (75 à 80 %) et sa demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

Le métabolisme de la prométhazine passe par une sulfoxydation suivie d'une déméthylation et environ 1 % de la quantité administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

Il existe alors un risque d'accumulation chez l'insuffisant hépatique ou rénal.

D'après les données de l'e-Vidal version 3, 2018 et la référence [40].

4.1. Symptomatologie

On observe généralement : [36],[41],[42]

- Des signes neurologiques tels qu'un état de somnolence pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions et des signes extrapyramidaux
- Un syndrome anticholinergique (sécheresse de la bouche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intra oculaire, diminution de la sécrétion lacrymale, tachycardie, risque de rétention urinaire, et de glaucome aigu à angle fermé)
A forte dose cela peut aller jusqu'à un état d'excitation, une confusion mentale, des hallucinations et une hyperthermie
- Une hypotension orthostatique
- Des troubles cardiaques (torsades de pointes, arythmie ventriculaire)
- Une rhabdomyolyse

Les principaux risques d'un surdosage à la prométhazine sont la sédation profonde et les convulsions.

4.2. Diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur les observations cliniques et l'interrogatoire du sujet ou de son entourage.

Un surdosage aux antihistaminiques provoque un syndrome anticholinergique (atropinique). De plus le coma observé chez ces individus est un coma agité avec des hallucinations et une mydriase peu réactive.

Pour affirmer le diagnostic, des recherches sérologiques sont ensuite nécessaires.

4.3. Prise en charge et traitement

Lors d'une intoxication à la prométhazine il est nécessaire d'effectuer tout d'abord un traitement symptomatique. Pour cela il faut s'occuper de traiter les convulsions et l'hyperthermie par un enveloppement froid. Des benzodiazépines peuvent aussi être administrées si le patient est agité.

L'intérêt du traitement épurateur est ensuite à discuter au cas par cas et celui du charbon activé n'est pas formellement démontré. Cependant, s'il doit être utilisé, son administration en dose unique doit être précoce au mieux dans l'heure qui suit l'ingestion. [41]

L'association de la codéine et de la prométhazine potentialise les risques lors d'un surdosage ou d'une intoxication. Le risque principal est de plonger dans une sédation profonde pouvant conduire au coma. La combinaison des deux molécules majore les troubles de la conscience comme l'état de confusion, les hallucinations et les troubles cardiaques.

Tout cela rend le diagnostic plus difficile à réaliser et la prise en charge plus compliquée.

5. Etude de la consommation du Purple drank en France

Depuis 2014, des signalements concernant des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'intoxications dans le cadre d'une consommation de Purple drank ont été rapportés au réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et à l'ANSM.

Afin d'étudier la consommation de ce cocktail, nous allons nous intéresser à la description de quelques cas cliniques d'adolescents recueillis principalement auprès de services d'urgences. [43], [40]

Cas n°1 : « Un jeune homme de 17 ans est amené aux urgences en raison de troubles de l'état de conscience après avoir consommé de façon festive une boisson composée d'un sirop à la codéine avec du soda fabriquée par un tiers. Somnolent, il présente un myosis réactif bilatéral. Il n'existe pas de défaillance respiratoire (FR à 15/min et SaO2 à 98 %) et les examens biologiques sont sans particularité. Il regagne son domicile après une surveillance clinique simple. »

Cas n°2 : « Un jeune homme de 17 ans est découvert décédé dans sa chambre au domicile, à ses côtés une boisson rosâtre est retrouvée. Les données de l'enquête révèlent des achats multiples de sirops codéinés dans les pharmacies environnantes. Les constatations médico-légales (absence d'autopsie) sont en faveur d'un syndrome asphyxique (cyanose unguéale et faciale) compatible avec un décès toxique. »

Afin de déterminer les causes, un prélèvement sanguin a été réalisé à l'admission pour le cas n°1 et lors de l'examen de « levée de corps » pour le second cas. Des recherches d'éthanol, de principes actifs médicamenteux, de produits stupéfiants et d'autres toxiques sont réalisées dans les deux échantillons sanguins. Les opiacés et la prométhazine ont été dosés par LC-MS/MS (chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse).

Dans ces deux échantillons sanguins, seuls des opiacés et de la prométhazine ont été décelés. Les concentrations sanguines sont thérapeutiques voire supra-thérapeutiques tout en demeurant en deçà des concentrations habituellement observées lors de décès attribués à ces substances lors de mono-expositions.

Dans le premier cas on retrouve les effets indésirables procurés par la codéine comme les troubles de l'état de conscience, l'état somnolent et le myosis. Dans le second cas la codéine a même induit une détresse respiratoire entraînant alors le décès.

On retrouve aussi l'intention d'un usage festif et la façon de s'approvisionner en allant dans plusieurs officines.

Le fait que les concentrations sanguines des substances soient en dessous des doses létales pour les 2 cas montre bien la possibilité d'une synergie d'action sur les systèmes nerveux central et respiratoire.

Cas n°3 : « Une adolescente de 14 ans a été conduite au service d'accueil des urgences pédiatriques après avoir été trouvée dans un état de conscience fluctuant au domicile de son ami. A l'arrivée, l'interrogatoire n'était pas contributif. Il existait une franche alternance entre des périodes de somnolence et de courts épisodes d'hétéro-agressivité de quelques minutes. [...] la fréquence respiratoire était à 13/minute avec une auscultation normale. La fréquence cardiaque était à 122/min et la tension artérielle à 113/35 mmHg. Les pupilles étaient aréactives intermédiaires et il n'y avait pas de signes neurologiques de localisation. Les muqueuses buccales et oculaires étaient sèches [...]. A l'électrocardiogramme (ECG) il y avait une tachycardie sinusale.

Son ami âgé de 15 ans a été conduit le même soir par ses parents au service d'accueil des urgences pour adultes. Ils l'avaient découvert somnolent à leur retour au domicile.

Ils ont appris que les adolescents avaient ingéré à eux deux 1 flacon de 300 mL d'Euphon® (sirop antitussif à base de codéine 1mg/mL) 3 plaquettes de 10 comprimés de Phenergan® 25 mg (prométhazine), ainsi que des sodas et des boissons alcoolisées. Ils avaient aussi consommé 1 cigarette roulée de cannabis chacun.

A l'arrivée, l'adolescent était confus et agité, avec des hallucinations visuelles. L'examen clinique, notamment neurologique, était normal. [...]La recherche de toxiques urinaires s'est avérée positive pour les opiacés et les cannabinoïdes [...].

L'évaluation multidisciplinaire de ces deux adolescents, incluant un entretien psychiatrique individuel, a permis d'exclure une intentionnalité suicidaire. Ils avaient ainsi fait un essai de consommation de Purple drank pour imiter des rappeurs américains et connaître des sensations d'euphorie et d'anxiolyse, avec une méconnaissance totale du danger encouru. La jeune fille n'avait quant à elle pas ajouté d'alcool dans son cocktail. Il y avait par ailleurs eu une prise ponctuelle de cannabis sans consommation chronique déclarée. »

Chez l'adolescente on retrouve le syndrome anticholinergique avec la tachycardie sinusale et la sècheresse des muqueuses buccale et oculaire provoqué par la prométhazine.

Les adolescents présentaient tous deux un état somnolent, ce qui a évoqué des soupçons auprès de leurs proches.

Le jeune homme présente en plus un état confusionnel, une agitation et des hallucinations. Ceci étant dû à l'association des 4 substances (codéine, prométhazine, alcool et cannabis) qui a potentialisé les effets sur le système nerveux.

On retrouve aussi chez ces deux adolescents l'usage de cette boisson dans un but récréatif, afin d'oublier leur anxiété et d'imiter leurs célébrités préférées, avec une ignorance totale du potentiel toxique.

Cas n°4 : « *Un adolescent de 15 ans, atteint de drépanocytose, a été hospitalisé à l'occasion du bilan annuel. L'assistante sociale a rapporté un évènement qui s'était produit quelques semaines auparavant, au cours duquel le jeune homme avait été retrouvé errant dans une gare, incapable de donner son nom. Il avait passé la nuit dans un foyer de l'Aide sociale à l'enfance avant de retrouver un état de conscience normal. L'évaluation au sein de l'unité d'adolescents avait révélé une consommation aiguë de Purple drank. Les entretiens psychologiques ont permis d'apprendre que cet épisode s'inscrivait dans le cadre d'une intoxication chronique. En effet, la consommation initialement festive de ce cocktail était devenue pluriquotidienne : le matin avant d'aller en classe, en fin de journée avant le retour au domicile et le soir avant de s'endormir. L'adolescent fabriquait son cocktail dans une bouteille de 1 litre de soda en y ajoutant 1 flacon de 300 mL d'Euphon® (codéiné 1 mg/mL) et 10 comprimés de Phenergan® 25 mg (prométhazine). Il a expliqué avoir dû augmenter progressivement les doses pour continuer à ressentir les effets recherchés, jusqu'à 1 litre par jour avant l'hospitalisation. Aucune co-addiction n'a été mise en évidence. La prise en charge multidisciplinaire a permis de révéler les causes d'anxiété chez ce patient, et d'instaurer un suivi adapté. La consommation du cocktail s'est amendée progressivement. »*

A travers ce cas on retrouve les notions de perte de contrôle de soi et d'état confusionnel engendrés par la prise concomitante de codéine et de prométhazine.

On retrouve ici aussi la notion d'utilisation festive et récréative qui petit à petit est devenue chronique à cause de la tolérance induite par la codéine, obligeant ainsi l'adolescent à augmenter les doses et sa consommation journalière.

Ici aussi l'anxiété semble être le facteur déclenchant. On remarque à la fin de ce cas qu'un suivi psychologique adapté a permis un sevrage progressif.

En France les premiers signaux de mésusage ou d'abus de prométhazine en association avec la codéine sont apparus en 2013. De 2013 à 2014, 17 observations ont été notifiées auprès du réseau CEIP-Addictovigilance. Ces observations concernaient des notifications de mésusage, d'abus, de dépendance venant de la part des pharmaciens suite à des achats suspects et réitérés pour les mêmes spécialités (Euphon® et Phénergan®). [44]

Après avoir réalisé la première enquête du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014, un complément d'enquête a été mené en 2015 au niveau du réseau des CEIP pour observer l'évolution du phénomène sur huit mois supplémentaires (jusqu'au mois d'août).

Les données ont été recueillies auprès des laboratoires, des notifications des CEIP, des enquêtes spécifiques du réseau d'addictovigilance et de l'OFDT, de requêtes au niveau de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) et dans la base de l'OMS (VigiBase). Des données rapportées dans la littérature ont aussi été utilisées. [45]

En ce qui concerne les volumes de ventes, toutes les spécialités contenant de la prométhazine ont connu des baisses de chiffres, excepté le Phénergan® en comprimés et en sirop. Ces deux formes sont d'ailleurs les plus citées dans les signaux d'addictovigilance.

Les ventes d'Euphon® et de Néo-codion® sirop sont restées stables. [46]

Les données recueillies auprès des réseaux CEIP et dans la BNPV n'ont pas permis de détecter des signaux. Les 35 signaux reportés proviennent de notifications spontanées en provenance des pharmacies.

Dix-neuf notifications ont permis de constater que le Purple drank est majoritairement composé de prométhazine et de codéine (15 cas), mais aussi de dextrométhorphan et de prométhazine dans 2 cas, puis dans un cas de dextrométhorphan et de codéine et enfin un cas de codéine et de soda.

Sur les 15 signaux relatifs à la vraie recette du Purple drank, 10 concernaient des hommes et 5 des femmes, tous âgés de 12 à 25 ans.

Ces signaux rapportaient 3 cas d'abus sans hospitalisation, 2 cas de pharmacodépendance et 10 cas d'abus compliqués ayant entraîné des hospitalisations. [46]

Le complément d'enquête a en outre fait apparaître de nouveaux signaux tels que l'apparition de détournement de spécialités associant de la codéine au paracétamol, ou des demandes en pharmacie par de jeunes adultes ou adolescents de principes actifs pouvant entrer dans la composition du Purple drank comme la prométhazine seule, la codéine seule ou le dextrométhorphan seul.

Ceci pourrait évoquer soit des demandes dissociées dans différentes pharmacies ou alors de nouveaux styles de consommations. Ces types de demandes rendent le repérage du détournement plus difficile.

Depuis janvier 2017, 5 cas d'intoxications ont été répertoriés avec le Purple drank dont 2 décès.

Il semble que les conséquences sur l'organisme soient peu connues des jeunes consommateurs, en partie parce que les substances consommées sont des médicaments que l'on se procure en officine. Les jeunes consommateurs les perçoivent alors comme des produits de santé surs et inoffensifs.

6. Risques et conséquences liés à la consommation de Purple drank

6.1. Du mécanisme de récompense à l'addiction

6.1.1. Le circuit de récompense

Les altérations neurologiques provoquant les comportements addictifs se situent principalement au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique. [47]

Ce système est aussi appelé système de récompense et de punition, d'approche ou d'évitement, ou encore de plaisir et de souffrance. [48] Il est formaté dès l'enfance en fonction des expériences vécues et est indispensable à la survie de l'individu. Il nous apprend à reconnaître très tôt ce qui est bon ou mauvais, ce dont on peut s'approcher et ce qu'il faut éviter.

Le circuit mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques, situé dans le tronc cérébral, au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) qui projettent, via le faisceau médian, vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe (Figure 23). Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin.

Le réseau cortical inclut des projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il est impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et pour les drogues dans la recherche compulsive.

Ces deux circuits fonctionnent en parallèle et interagissent à la fois entre eux et avec d'autres aires par le biais de projections neuronales GABAergiques et glutamatergiques.

Dans l'addiction la substance remplace la récompense naturelle. [47]

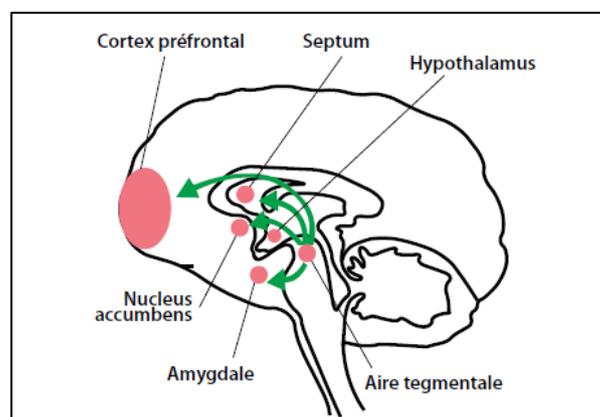


Figure 23: Localisation du système de récompense dopaminergique

D'après la référence [48].

6.1.2. Mécanisme neurobiologique de l'addiction

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. Les gratifications naturelles et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique en stimulant sa libération par les neurones de l'ATV qui se projettent au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal.

La sécrétion de dopamine est soumise à la notion de seuil dopaminergique : [48]

- Il augmente dans l'anticipation
- Il augmente encore lors de la récompense
- Il retourne à son état basal que lors de l'obtention de celle-ci
- L'absence de récompense malgré le signal annoncé fait que l'activité dopaminergique est en dessous de ce seuil, ce qui entraîne sur le plan clinique une sensation de mal-être, d'anxiété et d'irritabilité.

Pour les récompenses naturelles, la durée d'action de l'activité dopaminergique est très courte, quelques secondes. En revanche les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance augmentent la sécrétion de dopamine dans le nucleus accumbens, et ce pic d'augmentation survient en quelques minutes et dure 40 à 60 minutes. Pour les substances naturelles un phénomène d'habituation se met en place alors qu'avec les substances psychoactives chaque prise entraîne une libération de dopamine. Ainsi le système dopaminergique est sur-stimulé et conduit à une hyperdopaminergie.

Pour contrer cela, des systèmes de compensation sont activés : on parle alors de mécanismes opposants.

La sécrétion physiologique de dopamine est modulée par le système opioïde (sur lequel agissent les opiacés), par les neurones GABA et par les récepteurs à l'acétylcholine. Le système dopaminergique mésocorticolimbique est donc modulé en permanence par les neuromédiateurs endogènes agissant sur des récepteurs spécifiques. [47]

L'addiction au Purple drank est donc liée à un dérèglement du circuit de récompense. Les effets renforçant de la codéine (opiacés) sont induits par l'activation du système opioïde endogène au niveau du noyau Accumbens (Nac) et de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ainsi les opiacés augmentent la libération de dopamine dans le système limbique par l'activation des récepteurs μ et δ dans le Nac et par l'inhibition de l'activité GABAergique induite par les récepteurs μ au niveau de l'ATV. [17]

6.1.3. Modifications neurologiques

L'administration chronique de drogues entraîne à long terme des changements structuraux neuronaux au niveau du système de récompense comme une adaptation du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs dopaminergiques ou des modifications sur les membranes synaptiques. C'est ce que l'on appelle la plasticité neuronale.

Des travaux sur des animaux ont permis de mettre en évidence des phénomènes de dysrégulations neurobiologiques spécifiques impliquant le circuit de récompense. Ils ont aussi montré que les voies du stress impliquant l'axe corticotrope hypothalamo-hypophysaire

jouaient un rôle important dans l'installation de l'état motivationnel négatif retrouvé dans les processus addictifs. [47]

En situation normale, quatre circuits interagissent ensemble (Nora Volkow 2003) :

- Le circuit de récompense
- Le circuit de la motivation et du sens
- Les voies de la mémoire
- Le contrôle cortical et intellectuel

Dans l'addiction on assiste à un renforcement de la valeur du produit aussi bien dans la survalorisation du besoin, la motivation à s'en procurer et l'envahissement des circuits de mémoire et à une déconnexion, au moins partielle, du circuit de contrôle inhibiteur exercé au niveau du cortex préfrontal par des associations corticales. [47]

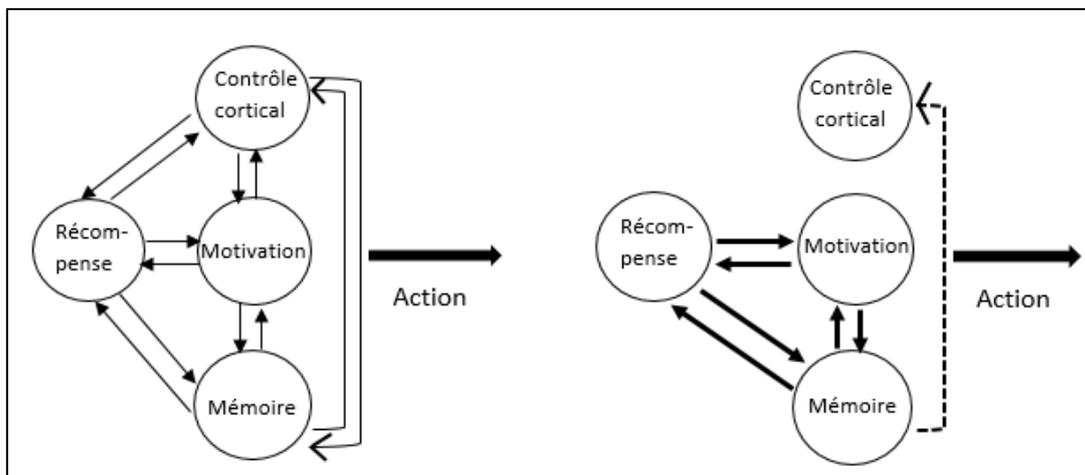


Figure 24: Le cerveau non addict (à gauche) et addict (à droite)

D'après la référence [47].

6.2. Conséquences pour l'utilisateur

Comme vu précédemment, la consommation du Purple drank entraîne d'importants effets indésirables pouvant être fatals pour les usagers. Mais ce breuvage engendre aussi des complications sociales, des modifications comportementales et des troubles psychiatriques.

6.2.1. L'abus

La **CIM-10** définit la notion d'utilisation nocive pour la santé comme « un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple : hépatite consécutive à des injections de substances psychoactives par le sujet lui-même) ou psychiques (par exemple : épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool). » [49]

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et souvent des conséquences sociales négatives.

La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic.

On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.

L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits. [50]

Le **CSP** dans l'article R5132-97, modifié par Décret n°2017-885 du 9 mai 2017 – art.6 caractérise l'abus comme : « un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ».

6.2.2. L'addiction

Le Purple drank contenant de la codéine, compte parmi les substances ayant un pouvoir addictif. Cependant l'addiction ne se résume pas à l'usage d'une substance. Il faut aussi analyser l'individu avec ses facteurs de vulnérabilité, et son environnement (social et familial). [51]

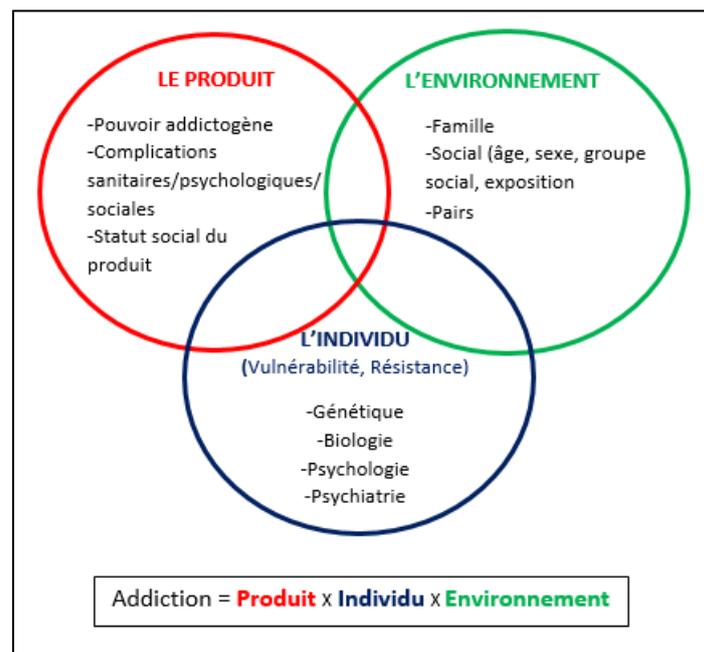


Figure 25: Les facteurs constitutifs de l'addiction

D'après la référence [51].

Le diagnostic de dépendance s'appuie sur des définitions médicales qui sont encore discutées. [52], [49]

Le **DSM-V** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^{ème} édition) n'emploie pas le terme de dépendance ni d'addiction mais utilise plutôt celui de « trouble d'utilisation ».

Pour chaque substance, il décrit les critères du trouble et ceux des troubles induits par l'usage de la substance (intoxication, sevrage...).

Nous allons nous intéresser au trouble d'usage aux opiacés. Il est défini selon le DSM-V comme un mode d'usage problématique conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période de 12 mois :

1	Les opiacés sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2	Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage d'opiacés
3	Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opiacés, à utiliser des opiacés ou récupérer de leurs effets
4	Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant d'utiliser les opiacés
5	Usage répété d'opiacés conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6	Usage continu d'opiacés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit
7	Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage d'opiacés
8	Usage répété d'opiacés dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9	L'usage d'opiacés est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par les opiacés
10	Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : a. Besoin de quantités notablement plus fortes d'opiacés pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b. Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité d'opiacés
11	Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : a. Syndrome de sevrage caractéristique des opiacés (cf les critères A et B du sevrage d'un opiacé) b. Les opiacés (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Spécification de la sévérité :

La présence de 2 à 3 critères correspond à un trouble LEGER.

La présence de 4 à 5 critères correspond à un trouble MOYEN.

La présence de 6 critères ou plus correspond à un trouble GRAVE.

La dépendance est définie selon la **CIM-10** (Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10^e révision) comme : la persistance de certains symptômes du trouble au moins un mois ou la survenue de façon répétée sur une période prolongée. Il est nécessaire d'observer au moins trois manifestations suivantes en même temps au cours de la dernière année.

1	Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
2	Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance
3	Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
4	Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
5	Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets
6	Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives

Dans le **CSP** (Code de la Santé Publique), article R5132-97, modifié par Décret n°2017-885 du 9 mai 2017 - art. 6 : On entend par : « Pharmacodépendance, l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique ».

Le CSP aborde aussi la notion de la pharmacodépendance grave ou de l'abus grave de substance psychoactive comme « soit léthal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale ».

Résumé :

Les définitions du DSM-V et du CIM-10 se ressemblent énormément. On retrouve notamment les notions de tolérance, de craving, de syndrome de sevrage et d'abandon progressif des activités sociales, professionnelles et des autres sources de plaisir.

Cependant, la définition selon le DSM-V met l'accent sur la notion d'usage répété dans plusieurs critères diagnostiques. En parlant de « trouble d'usage » le DSM-V rassemble les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance auparavant séparés dans le DSM-IV. Cette dernière version permet aussi de caractériser le trouble de : léger, modéré ou grave en fonction du nombre de critères.

Dans la définition du CSP on retrouve la notion de désir obsessionnel abordée dans celles du DSM-V et de la CIM-10, mais par contre celles de tolérance et de syndrome de sevrage ne sont pas évoquées.

La codéine contenue dans le Purple drank entraîne à la fois une **dépendance physique, psychique**, une **tolérance** et un **syndrome de sevrage** à l'arrêt.

6.2.3. Le syndrome de sevrage

Une fois la prise en charge et le traitement de l'intoxication au Purple drank effectués, il est nécessaire d'orienter la personne vers des spécialistes afin de lui apporter un soutien psychologique lui permettant d'envisager l'arrêt de la consommation du produit.

Le sevrage aux opiacés est défini selon le **DSM-V** comme : [52]

A	L'une ou l'autre des circonstances suivantes : 1-Arrêt (ou réduction) d'un usage d'opiacés qui a été massif et prolongé (c.-à-d. au moins plusieurs semaines). 2-Administration d'un antagoniste opiacé après une période de l'usage d'opiacés.
B	Au moins trois des manifestations suivantes se développant de quelques minutes à quelques jours après le critère A : 1-Humeur dysphorique 2-Nausées et vomissements 3-Douleurs musculaires 4-Larmolement ou rhinorrhée 5-Dilatation pupillaire, piloérection, ou transpiration 6-Diarrhée 7-Bâillement 8-Fièvre 9-Insomnie
C	Les signes et symptômes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
D	Les signes et symptômes ne sont pas dus à une affection médicale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication par une autre substance.

La **CIM-10** définit le syndrome de sevrage comme un « Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon prolongée. La survenue et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la catégorie et de la dose de la substance psychoactive consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. Le syndrome de sevrage peut se compliquer de convulsions. » [49]

Résumé :

La définition du DSM-V est plus précise et permet de poser le diagnostic de syndrome de sevrage plus facilement.

Le syndrome physique de sevrage débute en général 24 heures après l'arrêt de la consommation, atteint un pic entre 48 et 72 heures et disparaît après une semaine environ. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques.

Il peut être limité par une diminution progressive des doses et par un accompagnement psychologique. Ce dernier est nécessaire pendant et surtout après le sevrage afin de ne pas « replonger » dans ses anciens travers.

TROISIEME PARTIE
Règlementation de la dispensation officinale de codéine

1. En France

Comme vu précédemment, le Purple drank est un cocktail très en vogue chez les adolescents et les jeunes adultes mais il n'est pas sans risques et possède notamment un pouvoir addictif problématique.

Nous allons donc nous intéresser dans cette dernière partie aux autorités sanitaires en charge de la lutte contre le mésusage des médicaments et voir quels sont leurs rôles en matière de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

1.1. Rôles des autorités sanitaires dans la lutte contre le mésusage

1.1.1. Définition de l'addictovigilance

L'addictovigilance se définit comme : 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 (hormis l'alcool éthylique et le tabac). Elle repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer ces cas. Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre des mesures adaptées pour préserver la santé publique et pour informer les autorités sanitaires, les professionnels de santé et le grand public. [53]

L'addictovigilance se traduit par :

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

1.1.2. Description des autorités sanitaires impliquées et de leurs missions

Les données nécessaires à la description des autorités sanitaires ont été tirées respectivement des sites internet de l'ANSM, de l'OFDT et de l'Ordre des pharmaciens.

➤ **L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)**

Elle a pour mission d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance. Ce dernier s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments.

La veille sanitaire repose sur :

- Le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels
- Le recueil, l'exploitation et l'évaluation de toute information concernant le risque d'effets indésirables
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments

- La mise en place d'actions nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance
- La prise de mesures correctives ou préventives

L'ANSM évalue toutes les déclarations d'effets indésirables qui lui parviennent et informe les professionnels de santé des procédures et des recommandations établies. Mais elle coordonne aussi l'activité des centres régionaux de pharmacovigilance et met en place des groupes de réflexion scientifique et méthodologique.

Au niveau de l'ANSM une commission consultative nous intéresse particulièrement c'est la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (**CNSP**). Elle est chargée de donner un avis collégial et consultatif à la demande du directeur général de l'ANSM chaque fois qu'un dossier nécessite un avis complémentaire concernant :

- L'évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments ou autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 du CSP et leurs conséquences pour la santé publique
- L'évaluation des substances ou médicaments psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, ainsi que les conditions de prescription et de délivrance de tels médicaments
- La réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments psychoactifs
- La mise en place ou la modification des plans de gestion des risques des médicaments psychoactifs

➤ ***Les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)***

La création d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990. Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT). Il repose sur le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

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

Les CEIP et leurs correspondants ont chacun une zone géographique d'activité bien définie. Tous les cas d'abus et de pharmacodépendance graves doivent être déclarés au CEIP sur le territoire où le cas a été observé.

Sous la direction de l'ANSM le réseau des CEIP est chargé de remplir 3 grandes missions : [33]

- Le recueil et l'évaluation des données cliniques concernant les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives
- Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives

- La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives

➤ **L'Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie (OFDT)**

Créé en 1993, c'est un groupement d'intérêt public ayant pour objectif d'éclairer les pouvoirs publics, les professionnels du champ et la population sur le phénomène des drogues et des addictions.

Il rassemble, fait l'analyse et la synthèse des données relatives, provenant de plusieurs sources, sur les substances licites comme illicites. Il renseigne et documente de multiples questions dans le domaine des substances psychoactives et des dépendances.

L'OFDT est l'un des relais nationaux de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT).

➤ **L'Ordre national des pharmaciens**

C'est une institution qui regroupe tous les pharmaciens exerçant leur art en France Métropolitaine ou dans les départements et collectivités d'Outre-mer. Il est chargé par la loi de remplir des missions de service public.

Ses missions définies selon l'article L.4231-1 du CSP sont :

- D'assurer le respect des devoirs professionnels
- D'assurer la défense de l'honneur et de l'indépendance de la profession
- De veiller à la compétence des pharmaciens
- De contribuer à promouvoir la santé publique et la qualité des soins, notamment la sécurité des actes professionnels

Le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens est le défenseur de la légalité et de la moralité professionnelle (article L.4231-2 du CSP).

Nous allons nous focaliser principalement sur les enquêtes et études d'addictovigilance concernant la codéine et ses dérivés utilisés dans la réalisation du Purple drank.

1.2. Outils nécessaires au recueil d'informations

L'objectif des autorités sanitaires est de surveiller et d'évaluer la consommation de drogues et de substances psychoactives possédant de potentiels effets addictifs.

Pour cela elles disposent de nombreux outils indispensables au recueil et au traitement d'informations. [54]

1.2.1. L'enquête DRAMES (*Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances*)

Cette étude a été mise en place pour obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas de décès survenant lors d'usage de substances psychoactives dans le cadre d'abus ou de pharmacodépendance.

Elle doit permettre l'identification des substances impliquées dans les décès des personnes faisant un usage abusif de substances psychoactives (médicamenteuses ou non) et le recueil de données quantitatives (dosages sanguins) sur les substances en cause.

Elle doit donc permettre d'établir une estimation précise du nombre de décès liés aux drogues en France.

Résultats : Les enquêtes depuis 2012 montrent une stabilité du nombre de décès par opioïdes licites. Par exemple en 2012, la codéine était impliquée dans 6 décès (prédominante dans 3 et co-dominante dans 3).

1.2.2. L'enquête OPPIDUM (*Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicale*)

Les maîtres d'œuvres sont l'ANSM et les CEIP.

L'objectif est de surveiller la consommation de substances psychoactives chez des sujets présentant une pharmacodépendance, de décrire les caractéristiques de ces patients et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de chaque médicament.

L'étude s'intéresse alors à toute personne dépendante ou abusant des substances psychoactives vues dans les centres d'enquêtes (« en demande de traitement »). Elle englobe un panel de structures et de professionnels susceptibles d'assurer la prise en charge de ces personnes. Les CEIP ont sélectionné 206 structures en 2016 (Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), centres antipoison, unités d'hospitalisation pour toxicomanes, unités de psychiatrie, services d'accueil des urgences, équipes de liaison, centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues et médecins libéraux) dans le but d'assurer une bonne représentativité du programme.

Chaque année l'enquête se déroule en octobre et dure 4 semaines.

La couverture au niveau des CSAPA est bonne mais le problème se situe essentiellement au niveau des médecins généralistes. Pour pallier à cela l'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) a été mise en place.

Résultats : Quatre cas de consommation de dextrométhorphanne chez de jeunes usagers ont été rapportés en 2016 alors qu'une seule avait été décrite depuis les années 1995. Une des consommations a même été décrite dans un contexte d'abus associée à de la codéine.

1.2.3. L'enquête OPEMA (*Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire*)

C'est une enquête multicentrique, nationale, réalisée auprès des médecins généralistes organisés en réseau autour des CEIP. Elle a lieu tous les ans en novembre et dure 4 semaines. Ce programme soutenu et financé par l'ANSM vise à recueillir des informations valides et régulières en médecine ambulatoire.

Ce dispositif doit permettre une amélioration des connaissances et du suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de drogues illicites, ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire. Elle permet de mieux connaître leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et de leurs pathologies somatiques associées.

Résultats : L'enquête de 2015 montre que la codéine fait partie des opiacés les plus détournés et les plus consommés (20 %) hors traitement substitutif aux opiacés.

1.2.4. Le dispositif TREND (*Tendances récentes et nouvelles drogues*)

Ce dispositif mis en place par l'OFDT, s'intéresse essentiellement aux groupes de consommateurs de produits psychoactifs. En termes de produits, il est orienté en priorité sur des substances illicites ou détournées à faible prévalence d'usage, lesquelles échappent généralement aux dispositifs d'observation classiques en population générale. [55]

Six thématiques principales ont été définies et structurent les stratégies de collecte et d'analyse des informations :

- les groupes d'usagers de produits
- les produits
- les modalités d'usage de produits
- les dommages sanitaires et sociaux associés à la consommation de drogues
- les perceptions et les représentations des produits
- les modalités d'acquisition de proximité

Coordonné par l'OFDT en France, le projet I-TREND (Internet Tools for Research in Europe on New Drugs) implique 4 autres partenaires européens : les Pays-Bas, la Pologne, la République tchèque et le Royaume-Uni.

L'objectif général est de développer des outils d'observation adaptés au suivi du développement rapide de l'offre de nouveaux produits de synthèse sur internet et à la diffusion de leur consommation.

Le projet I-TREND repose sur 5 volets et croise différentes sources d'informations :

- Un premier volet permet de recueillir et d'analyser sur un plan quantitatif et qualitatif le contenu des forums d'usagers.
- Un autre vise à élaborer des outils permettant d'analyser et de surveiller la disponibilité des substances, la structuration de l'offre en ligne ainsi que les stratégies commerciales mises en œuvre.
- Une enquête menée en ligne directement auprès des usagers des nouveaux produits de synthèse, en majorité des usagers dits « cachés », doit permettre de mieux cerner leurs motivations et profils.
- Un axe se concentre sur l'analyse de substances vendues en lignes et l'amélioration de la coopération entre laboratoires d'analyses européens pour accroître leur capacité d'identification des nouvelles substances.
- Enfin, un dernier volet permettant de déterminer quelles sont les substances les plus populaires à partir des sources disponibles et de construire des fiches d'informations.

Ces données viennent compléter celles issues du dispositif de collecte de données ethnographiques TREND.

Résultats : Nous allons nous intéresser aux résultats d'enquêtes sur le site de Bordeaux.

En 2014, l'OFDT a fait part à travers ses observations d'un recul des drogues de rue au profit des médicaments de la famille des opiacés. Les usages de codéine non prescrite sont de plus en plus rapportés par les professionnels de l'addictologie notamment chez les personnes âgées ayant des problèmes de dépendance à la suite d'une mauvaise utilisation. Mais l'arrivée du Purple drank montre que l'usage peut aussi toucher les jeunes.

En 2016, une augmentation des usages de médicaments codéinés, seuls ou en association et dilués pour former du Purple drank a été observée parmi les 17-25 ans.

1.2.5. Le dispositif SINTES (*Système d'identification national des toxiques et substances*)

C'est un composant du dispositif TREND, opérationnel depuis 1999. Il vise à apporter une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites à travers un volet observation, un volet veille et en s'appuyant de manière privilégiée sur son réseau SINTES.

Il permet donc de fournir des informations sur le contenu des substances circulantes et d'identifier rapidement tous les nouveaux produits psychoactifs apparaissant sur le marché illicite en France. Il documente aussi le contexte de consommation de chaque échantillon, à l'aide d'un questionnaire, soumis à l'usager, portant sur le produit (*prix, forme, voie d'administration*), sur l'usager (*âge, sexe*) et sur son usage (*produits consommés en association, effets recherchés et ressentis, fréquence*). [56]

Les motifs de collecte sont variés : un effet secondaire inhabituel ressenti et rapporté par un usager, le caractère rare ou nouveau d'un produit, une commande de l'OFDT ou une non reconnaissance du produit par la technique d'analyse CCM (chromatographie sur couche mince). La collecte est élargie à toute personne travaillant en contact avec les usagers (directeur de CAARUD, médecin spécialisé en addictologie) et qui fait la demande à l'OFDT.

Ce dispositif est donc un lieu d'échange d'informations et d'alertes sur les nouvelles drogues entre les trois partenaires essentiels du réseau : les coordinateurs régionaux et les collecteurs, les laboratoires d'analyses à qui sont adressés les échantillons collectés par les acteurs socio-sanitaires et les services répressifs pour la transmission des résultats d'analyses des produits saisis.

1.2.6. L'enquête ESCAPAD (*Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense*)

Depuis les années 2000, l'OFDT interroge régulièrement, avec le soutien de la Direction du Service National, les jeunes français lors de la Journée Défense et Citoyenneté (JDC). [57]

Le questionnaire de l'enquête porte sur la santé de ces jeunes (garçons et filles) âgés de 17 ans, ainsi que sur leurs consommations de produits psychoactifs.

L'enquête a lieu tous les 3 ans (depuis 2005) au mois de mars sur 1 à 2 semaines. Elle se déroule dans tous les centres actifs de la JDC. Les jeunes présents répondent à un questionnaire auto-administré.

L'objectif de l'enquête est de renseigner sur la consommation de substances psychoactives pour cette population-là. Elle a aussi pour but d'étudier certaines caractéristiques individuelles souvent associées aux comportements de consommations de produits psychoactifs.

La répétition de ce dispositif depuis l'année 2000 assure par ailleurs un suivi précis et fiable de l'évolution des comportements.

Résultats : Le neuvième exercice d'ESCAPAD a eu lieu du 13 Mars 2017 au 25 Mars 2017. Plus de 40 000 jeunes ont participé à cette enquête. Les premiers résultats sont attendus pour le début de l'année 2018 et seront publiés dans la revue Tendances de l'OFDT.

1.2.7. L'enquête ENa-CAARUD (*Enquête nationale auprès des Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues*)

Cette enquête exhaustive se déroule parmi l'ensemble des structures CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues) de France. [58] Elle permet de suivre les caractéristiques des usagers de drogues fréquentant ces structures ainsi que leurs consommations et d'objectiver l'émergence de nouveaux phénomènes.

Elle a été menée pour la première fois en 2006 et se répète tous les 2 ans. Elle a lieu au cours d'une semaine donnée dans l'ensemble des CAARUD (métropole et départements d'outre-mer compris). Cette étude consiste à répondre à un questionnaire en face à face avec un intervenant du centre. Les questions portent sur la consommation (fréquence, âge de début d'usage, mode d'administration), les comportements de consommation (injection, partage de matériel, etc.), les dépistages (VIH, VHB et VHC) et la situation sociale (couverture sociale, logement, niveau d'éducation, entourage, etc.).

Résultats : L'enquête de 2012 montre que la codéine est principalement utilisée par voie orale par les usagers (92 %). Sur les 2906 sujets, 73 % ont déclaré avoir consommé des opiacés, et la codéine représente 7 % des consommations.

Au cours de l'enquête il a été demandé à chaque usager interrogé d'identifier le produit consommé au cours des 30 derniers jours qui, selon lui, lui posait le plus de problèmes. Les usagers ont répondu à 46 % les opiacés dont 3 % concernaient la codéine.

Suite à la demande de l'ONU et de l'OMS de participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de la pharmacodépendance, la France a mis en place un dispositif reposant essentiellement sur les CEIP (Figure 26). Ces CEIP sont très bien répartis sur le pays, leur conférant ainsi une proximité avec les professionnels de santé et une place stratégique pour le recueil de l'information. Ceux-ci peuvent envoyer des Nots (notifications spontanées) aux centres de leurs régions. Les pharmaciens ont une possibilité supplémentaire de faire remonter des données grâce à l'OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) et les médecins aussi par l'intermédiaire de l'étude OPPIDUM.

Au niveau national, ces CEIP transmettent leurs données à la commission nationale des stupéfiants et psychotropes qui les évaluent. Des avis sont ensuite envoyés au directeur général de l'ANSM. L'OFDT est ancré dans ce système national grâce à ses dispositifs de veille et d'observation continue mis en place (SINTES et TREND).

Tous ces organismes collaborent ensemble afin d'évaluer et surveiller la consommation de drogues et toxiques possédant des propriétés psychoactives et addictives.

Ce système d'addictovigilance se positionne aussi au niveau européen où l'OFDT est un relai pour l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) et l'ANSM un relai pour l'European medicines agency (EMA).

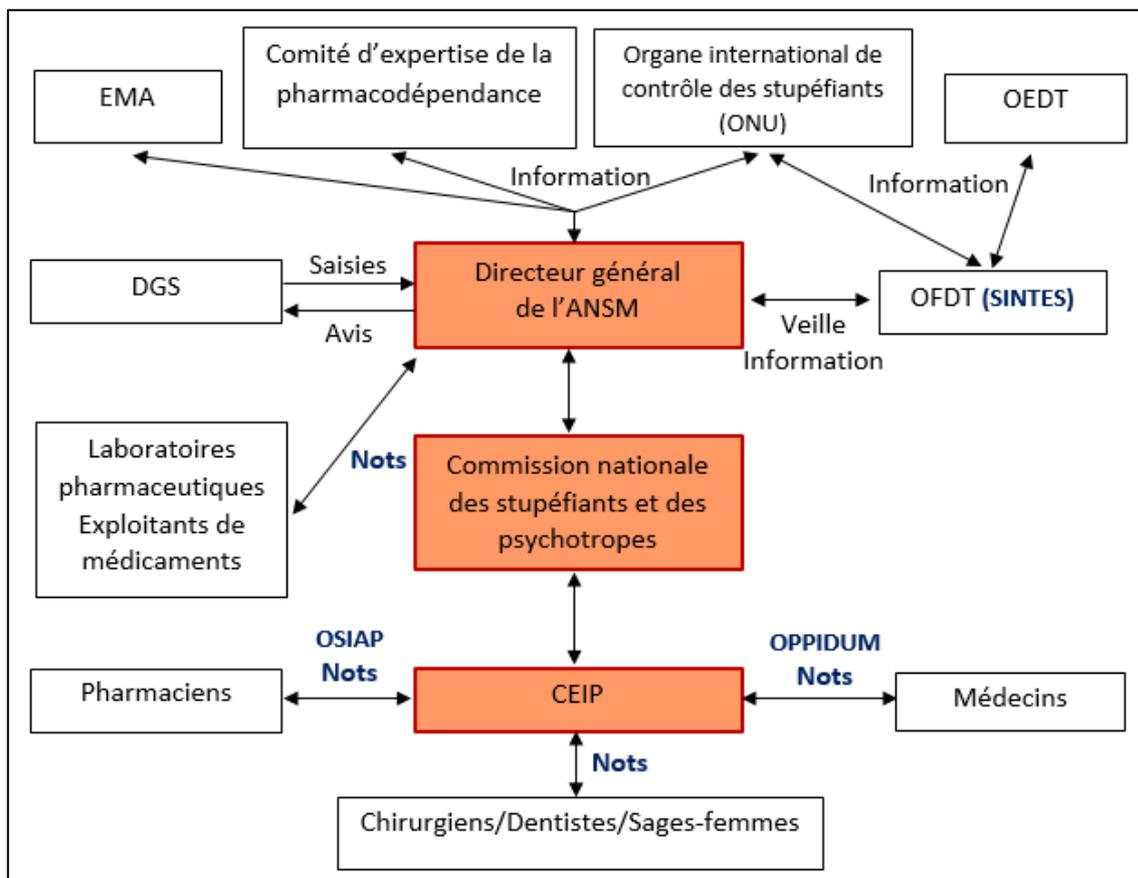


Figure 26: Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance

D'après la référence [33].

Pour résumer, l'évaluation de la pharmacodépendance s'effectue en 4 étapes clés : [33]

- ✓ Le signal
- ✓ L'évaluation du signal
- ✓ La mise en place de mesures
- ✓ L'évaluation des mesures

1.3. Les actions mises en œuvres et l'évolution de la réglementation

Nous allons étudier l'évolution de la réglementation des médicaments codéinés au fil des lettres de mise en garde et alertes des autorités sanitaires luttant contre le détournement et le mésusage de ces substances.

Tout d'abord revenons sur l'arrêté du **22 février 1990** portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. [59]

Les données du tableau sont extraites du site Légifrance sur la réglementation en vigueur à cette époque-là.

Nom des substances vénéneuses	Voies d'administration ou formes pharmaceutiques	Non divisés en prises Concentration maximale % (en poids)	Divisés en prises Doses limites par unité de prise (en grammes)	Quantité maximale de substance remise au public (en grammes)
Liste I				
Codéine et ses sels (<i>méthylmorphine</i>)	Toutes formes	0.10	0.02	0.30
Dextrométhorphane (bromhydrate de)	Préparations destinées à être administrées par voie orale à l'exception de celles constituant des associations avec une ou plusieurs substances stupéfiantes	0.30	0.03	0.40
Liste II				
Catiorésinate de codéine : association de codéine avec une résine catiosulfonique contenant 85% de résine	Voie orale	1.12	0.20	1.60
Codéine	Sirop	-	-	150

Tableau 12: Exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine selon l'arrêté du 22 février 1990

Les spécialités contenant jusqu'à 20 mg de codéine par unité de prise et jusqu'à 300 mg de quantité totale remise au public bénéficiaient d'une exonération et il en était de même pour les formes sirop jusqu'à 150 g.

C'est en **2013** que sont apparus les premiers signalements au réseau d'addictovigilance de l'ANSM. Ces signaux faisaient part d'une augmentation des achats de spécialités contenant de

la codéine et des dérivés (antalgiques ou antitussifs) sans ordonnance, de leur utilisation dans la préparation de cocktails par des adolescents ainsi que des cas d'hospitalisations liés à la consommation de ces boissons.

En **septembre 2014**, l'ANSM met en garde les médecins généralistes et pédiatres concernant l'usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance peuvent être utilisés à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Le jeune âge des usagers et les effets hallucinogènes du dextrométhorphan font de celle-ci une substance potentielle d'initiation à la toxicomanie.

L'ANSM recommande alors aux prescripteurs d'être vigilants face à des demandes suspectes, de vérifier qu'il n'y ait pas d'antécédents d'abus ni de dépendance et de déclarer tout effet indésirable aux CEIP dont ils dépendent. [60]

L'ANSM a aussi chargé le CEIP de Lille de conduire une enquête d'addictovigilance sur les spécialités pouvant entrer dans la composition du Purple drank. [45] Après avoir réalisé la première enquête de 2009 à 2014, un complément sur 8 mois (de janvier à août) a été mené en 2015 au niveau des CEIP pour observer l'évolution du phénomène.

Les premiers signalements de mésusage ou d'abus de prométhazine en association avec la codéine sont apparus en 2013. Ils ont ensuite augmenté nettement avec des achats suspects puis des cas de mésusages simples et compliqués ayant nécessité une hospitalisation chez de jeunes adultes.

Sur la période de janvier 2009 à décembre 2014, 17 signalements de Purple drank ont été répertoriés. Ces signaux ont permis de constater qu'il est essentiellement composé de codéine et de prométhazine ou encore de dextrométhorphan et de prométhazine ou de dextrométhorphan et de codéine. L'âge des usagers allait de 12 à 25 ans.

Sur la période de janvier à août 2015, 18 signalements de Purple drank ont été enregistrés. De nouveaux signalements ont émergé avec l'apparition de détournement de spécialités associant de la codéine avec du paracétamol puis des demandes en pharmacie par des adolescents de prométhazine seule, de codéine seule ou encore du dextrométhorphan seul. [45]

Le Purple drank est un sujet d'intérêt au plan mondial depuis plusieurs années. Depuis 2011 en France, il fait l'objet de nombreuses recherches sur internet et de discussions sur les forums.

Pour les autorités sanitaires il paraît alors nécessaire de :

- Maintenir la surveillance des spécialités à base de codéine, de prométhazine et de dextrométhorphan
- D'informer les services d'urgences pédiatriques, les professionnels de santé au contact des collégiens et des lycéens
- De sensibiliser les CARRUD et les CJC de ces pratiques
- De réduire l'accès de ces spécialités à l'officine en informant les pharmaciens de cet usage avec éventuellement l'appui des CROP (Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens) et CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens)

En **avril 2015**, c'est l'ordre national des pharmaciens qui consacre un cahier thématique à la lutte contre le mésusage du médicament. Dans ce document une grande part était consacrée à l'usage récréatif du médicament. Un focus a été réalisé sur l'usage détourné du dextrométhorphan et des antitussifs opiacés chez les adolescents. [33]

Le **10 mars 2016**, l'ANSM met à nouveau en garde sur l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes, qui ne cesse d'augmenter depuis les premiers signalements de 2013. [61]

L'agence nationale demande aux professionnels de santé d'être « vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous semblerait suspecte, en particulier si elle émane de jeunes adultes ». Elle recommande aux pharmaciens ainsi qu'aux médecins de « vérifier qu'il n'y a pas d'antécédents d'abus ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné » et de refuser la prescription ou la dispensation « lorsque l'intérêt pour la santé du patient leur paraît l'exiger ». Elle rappelle aussi qu'il est obligatoire pour les professionnels de santé de déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance portés à leur connaissance aux CEIP dont ils dépendent.

En **juin 2016**, le CEIP de Bordeaux met en garde sur le Purple drank dans sa lettre d'addictovigilance n°13. [62] Il rappelle que ce cocktail peut entraîner des hospitalisations et des cas d'addictions. Le CEIP demande alors aux pharmaciens d'être vigilants lors de demandes de sirops par des mineurs et les incite à ne pas en délivrer si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger. A travers cette lettre, le CEIP fait aussi état d'une augmentation de détournement de dextrométhorphan.

Au mois de **mai 2017**, la mère d'une jeune fille décédée par overdose au Purple drank lance une pétition nommée : « médicaments avec de la codéine : interdisons la vente libre de la nouvelle drogue des ados » demandant l'interdiction de la vente libre de substances à base de codéine. Cette dernière a recueillie plus de 51 000 signatures. La pétition a ensuite été remise à M^e Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé ainsi qu'à la directrice adjointe de l'ANSM, M^e Nathalie Richard.

Le **29 juin 2017** la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a rendu un avis favorable concernant la prescription médicale obligatoire pour les spécialités à base de codéine, de dextrométhorphan, d'éthylmorphine et de noscapine. De plus elle a approuvé le plan de communication proposé par l'ANSM vis-à-vis des professionnels de santé, des professionnels intervenant auprès des adolescents et du grand public. [63]

Le **11 juillet 2017**, l'OFDT publie une note sur les abus de la codéine et le profil des consommateurs à travers les observations récentes du dispositif TREND. [31]

Puis le **12 juillet 2017**, dans un communiqué de presse on apprend qu'Agnès Buzyn ministre des Solidarités et de la Santé vient de signer un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les

médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance. La vente sur internet est alors interdite quel que soit le dosage du dérivé morphinique. (Annexe n°2)

La décision prise en lien avec le directeur général de l'ANSM fait suite aux nombreux cas d'abus et d'usages détournés de ces médicaments jusqu'à présent disponibles sans ordonnance. Depuis 2015, 30 cas graves liés au Purple drank et 23 cas graves liés au dextrométhorphan avaient été recensés par les autorités. Puis c'est au début de l'année 2017 que le Purple drank a provoqué le décès de deux adolescents.

L'arrêté portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses est paru au JORF (Journal Officiel de la République Française) n°0165 du **16 juillet 2017** (Texte n° 5).

Article 1 « Les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant les substances suivantes, telles qu'elles résultent de l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant exonérations à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine, sont supprimées pour :

- la codéine et ses sels ;
- l'éthylmorphine et ses sels ;
- le dextrométhorphan et ses sels ;
- la noscapine et ses sels. »

Dès le lendemain, le **17 juillet 2017**, les spécialités renfermant ces substances actives nécessitaient une prescription médicale obligatoire pour être délivrées. (Annexe n°1)

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- Les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop sont sur liste II, et ceux sous une autre forme sont passés sur liste I.
- Les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique sont dorénavant sur liste I.

D'après les observations du dispositif TREND mis en place par l'OFDT au cours de ces années, le faible coût et la vente de ces substances en officine étaient des motivations régulièrement citées par les consommateurs. L'objectif de cette évolution de réglementation est alors d'entraver l'accès aux substances par les adolescents et les jeunes adultes en ajoutant l'obligation d'avoir une ordonnance médicale et d'aller donc consulter un médecin.

Cette nouvelle réglementation impacte aussi sur les adultes qui s'automédiquent et chez lesquels la codéine peut aussi entraîner des cas d'abus, de mésusage et de dépendance.

Donc l'intérêt quel que soit la génération est de protéger la population d'éventuels mésusages et de surveiller et limiter les phénomènes d'addictions.

La réglementation de la dispensation de la prométhazine, elle, n'a pas évolué et il est toujours possible de s'en procurer sans ordonnance.

1.4. Les rôles du pharmacien d'officine

Certaines conduites, abus et usages détournés ne font plus du médicament un support curatif. En effet 2 % des adolescents de 4^e et de 3^e ont déclaré avoir consommé des médicaments pour se droguer et 7 % des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool selon les données de l'OFDT de 2010. De plus 41 % des jeunes de 17 ans déclarent avoir pris au moins un médicament psychotrope au cours de l'année selon l'enquête ESCAPAD, OFDT 2011. [33]

Contribuer au bon usage du médicament est une des missions du pharmacien, elle prend là toute son importance. Nous allons surtout nous intéresser à l'usage détourné du médicament dans un but volontaire chez les adolescents comme c'est le cas pour la codéine contenue dans le Purple drank.

1.4.1. Lors de la dispensation

Le pharmacien doit être particulièrement vigilant lors de la dispensation de médicaments non soumis à prescription obligatoire. Les propriétés pharmacologiques et psychotropes de certains médicaments en font la cible idéale des jeunes consommateurs à la recherche de sensations extrêmes lors d'usage récréatif. Ce sont essentiellement les antitussifs opiacés et les antihistaminiques dont les jeunes abusent.

Le pharmacien a un devoir de conseil lors de la délivrance, particulièrement lorsqu'il s'agit d'un médicament sans ordonnance et il doit alors s'attacher à poser les bonnes questions.

Ce qui doit alerter ce sont : l'âge du patient, un état de santé en inadéquation avec les produits demandés, des réponses évasives lors de l'interrogatoire, des antécédents d'abus, de dépendance ou un éventuel comportement qui pourrait supposer un usage détourné, ou encore des achats fréquents et en grandes quantités. [33]

Il doit aussi faire preuve de la plus grande vigilance lors de la dispensation de médicaments présents sur une ordonnance.

Le critère de suspicion le plus fréquent est la falsification (ordonnances photocopiées, scannées ou fabriquées à l'ordinateur). Dans notre cas ici, le pharmacien doit être attentif aux ordonnances concernant les antalgiques et antitussifs opiacés d'autant plus que depuis 2017 leur accès est limité et soumis à une prescription médicale obligatoire.

Si la demande semble suspecte ou que l'ordonnance n'est pas conforme, le pharmacien a le devoir de refuser la vente : « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament » Article R.4235-61 du CSP.

1.4.2. Dans le suivi

Le pharmacien est aussi impliqué dans le fonctionnement des CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance) et joue un rôle important d'informateur dans l'addictovigilance. Pour cela il dispose de deux outils principaux pour le recueil d'informations : l'OSIAP (ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible) et les Nots (notifications spontanées). [33]

- L'OSIAP est un dispositif permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes, falsifiées ou volées qui sont présentées en officine. Il permet aussi de déterminer chaque année le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux de pharmaciens sentinelles bénévoles.
- Nots est une base de données recueillant les notifications spontanées. Elle permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

En pratique, les pharmaciens d'officine effectuent généralement leurs signalements de surconsommation de psychotropes ou de suspicion de nomadisme auprès de leur ARS (Agence Régionale de Santé). Cette dernière doit ensuite transmettre ces signalements au CEIP ainsi qu'au service médical de l'Assurance maladie.

Dans le domaine de l'addictovigilance, le pharmacien est un maillon essentiel de la remontée d'information en raison de sa proximité avec le patient et de ses connaissances sur le bon usage du médicament. Le CSP rend obligatoire la déclaration de certains cas d'abus et de pharmacodépendance (article R.5219-3114). (Annexe n°3)

La lutte contre le mésusage est une « vigilance de tous les instants ».

2. Dans l'Union européenne

2.1. Rôles des autorités sanitaires dans la lutte contre le mésusage

Les politiques de pharmacovigilance et d'addictovigilance de chaque nation s'insèrent dans une démarche européenne gérée essentiellement par deux autorités sanitaires : l'EMA et l'OEDT. Cette politique est sous le contrôle d'autorités internationales telles que l'ONU, l'OMS et l'OICS.

- **L'EMA (Agence Européenne du médicament) :** [64]

C'est une agence décentralisée de l'Union européenne (UE) fondée en 1995 et située à Londres (à la suite du Brexit, l'EMA déménagera à Amsterdam et part du principe que le Royaume-Uni deviendra un pays tiers au 30 mars 2019).

Son objectif est de promouvoir l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, au bénéfice de la santé publique dans l'UE. Pour cela, l'EMA facilite le développement et l'accès aux médicaments, évalue les demandes d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), fournit des informations aux professionnels de la santé et aux patients, puis surveille la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

Pour veiller à la sécurité des médicaments l'EMA :

- Elabore des lignes directrices
- Coordonne le suivi du respect par les entreprises pharmaceutiques de leurs obligations en matière de pharmacovigilance

- Contribue aux activités internationales de pharmacovigilance
 - Informe le public sur la sécurité des médicaments et coopère avec les représentants des patients et les professionnels de la santé.
- **L'OEDT (*Observatoire européen des drogues et des toxicomanies*) ou EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*)** : [65]

C'est une agence indépendante de l'UE, dont la mission est d'apporter « des informations objectives, fiables et comparables au niveau européen sur le phénomène des drogues et des toxicomanies et leurs conséquences ».

L'objectif est de fournir des données permettant l'élaboration de politiques et orientant les initiatives en matière de lutte contre les drogues.

Pour cela l'OEDT :

- Surveille le phénomène de la drogue et les nouvelles tendances
- Assure le suivi des solutions apportées
- Fournit des informations sur les bonnes pratiques dans les pays de l'UE et encourage leur partage
- Évalue les risques liés aux nouvelles substances psychoactives
- Gère un système d'alerte précoce sur les nouvelles substances psychoactives
- Élabore des outils et instruments pour aider les États membres de l'UE à suivre et évaluer leurs politiques nationales et la Commission à suivre et évaluer les politiques de l'UE

L'OEDT mène ses activités sur la base de programmes de travail pluriannuels et annuels.

La majeure partie des données de l'OEDT proviennent du réseau « Reitox » constitué des centres de surveillance des 28 États membres de l'UE, de la Norvège, de la Turquie et de la Commission européenne.

2.2. Règlementation en vigueur

Chaque pays membre de l'Union européenne possède sa propre réglementation concernant la dispensation de codéine et il est difficile d'imaginer une possible réglementation unique dans les années à venir. [66]

Afin de limiter le mésusage et les risques engendrés par la vente libre de médicaments codéinés certains pays limitent la taille des emballages et restreignent la quantité de codéine pouvant être vendue en une seule transaction. D'autres nations spécifient des informations à inclure sur l'étiquetage, les emballages ou les brochures d'informations destinées aux patients, ou limitent la publicité.

Actuellement, 14 pays de l'Union européenne n'autorisent pas la vente de spécialités contenant de la codéine en OTC (Over-the-Counter).

Pays	Vente de spécialités contenant de la codéine en OTC	Autorité sanitaire compétente	Quantité maximale de codéine par unité de prise	Recommandations
Allemagne	Non	Federal Agency for Drug and Medical Devices		
Autriche	Non	Austrian Agency for Health and Food Safety		
Belgique	Non	Federal Agency for Medicine and Health products		
Bulgarie	Oui	Bulgarian Drug Agency	30 mg	-Avertissement sur la pharmacodépendance
Chypre	Oui	Ministry for Health	12.5 mg	- Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Publicité interdite
Croatie	Non	Agency for medicinal products and medical devices of Croatia		
Danemark	Oui	Danish Health and Medical Authority	9.6 mg	-Limitation sur la quantité de vente -Âge de restriction pour la vente
Espagne	Non	Spanish agency for medicines and health products		
Estonie	Oui	State Agency of Medicines	8 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien
Finlande	Non	Finnish medicines agency		
France	Non	ANSM		-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Uniquement sur ordonnance (juillet 2017)
Grèce	Non	National organisation for medicines		

Hongrie	Oui (Toux)	National Institute for pharmacy	0.044 g / 200mL	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien
Irlande	Oui	Health Products Regulatory Authority	12.8 mg 15 mg / 5mL	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Publicité interdite -Limitation sur la quantité de vente -Avertissement sur la pharmacodépendance -Conseil lors de la vente -Âge de restriction à la vente
Italie	Non	Italian Medicines Agency		
Lituanie	Oui	The State Medicines Control Agency of Lithuania	8 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien
Lettonie	Oui	State Agency of Medicines of the Republic of Latvia	8 mg 3 mg / 5mL	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Limitation sur la quantité de vente -Avertissement sur la pharmacodépendance -Conseil lors de la vente
Luxembourg	Non	Ministry of Health		
Malte	Oui	Medicines Authority of Malta	10 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien
Pays-Bas	Oui (Toux)	Medicines Evaluation Board	2.5 mg / 5 mL	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien
Pologne	Oui	Main Pharmaceutical Inspectorate	15 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Publicité interdite
Portugal	Non	National Authority of Medicines and Health products		
République tchèque	Non	State Institute for drug control		
Roumanie	Oui	National agency for medicines and medical devices	12.5 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien

Royaume-Uni	Oui	MHRA (Medicine and health care products regulatory authority)	12.8 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Limitation sur la quantité de vente -Avertissement sur la pharmacodépendance -Conseil lors de la vente -Âge de restriction pour la vente
Slovaquie	Non	State Institute for drug control		
Slovénie	Oui	Agency for medicinal products and medical devices of the Republic of Slovenia	10 mg	-Vente sous la responsabilité d'un pharmacien -Publicité interdite -Limitation sur la quantité de vente -Conseil lors de la vente
Suède	Non	Medical products agency		

Tableau 13: Vente de médicaments contenant de la codéine en OTC dans l'Union européenne

D'après la référence [66].

A travers ce tableau nous remarquons que les trois restrictions les plus fréquentes sont :

- la vente de spécialités contenant de la codéine s'effectuant uniquement sous la supervision d'un pharmacien
- l'interdiction de faire de la publicité de médicaments codéinés
- la limitation du nombre de comprimés vendus en un seul achat

Parmi les pays autorisant la vente de codéine sans ordonnance, la Bulgarie est celui possédant l'autorisation de vendre la quantité de codéine la plus élevée soit 30 mg par unité de prise. Et le Danemark apparaît comme le seul pays de l'Union européenne à pouvoir vendre des spécialités à base de codéine en dehors des pharmacies.

Conclusion

La codéine est une prodrogue et ses propriétés découlent essentiellement de sa conversion en morphine. Jusqu'en juillet 2017 il était possible de s'en procurer en officine sans ordonnance. Son activité analgésique lui confère une place privilégiée dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère. Grâce à ses propriétés antitussives, elle est aussi indiquée dans le traitement des toux sèches.

Mais la codéine n'est pas dénuée d'effets indésirables. Lors d'une prise chronique et à des doses supérieures à celles recommandées, elle peut entraîner une dépendance physique, psychique et un syndrome de sevrage à l'arrêt.

Les adolescents utilisent la codéine ou ses dérivés pour l'élaboration d'un cocktail très populaire : le Purple drank. Ce dernier contient en plus de la prométhazine, du soda et des bonbons. La codéine est recherchée pour son effet sédatif et euphorisant alors que la prométhazine est principalement utilisée pour contrer les effets indésirables digestifs et cutanés de la codéine. Bien que consommée à des fins récréatives, cette boisson a néanmoins occasionné des troubles et des cas d'hospitalisations à l'issue parfois dramatique. Le risque principal étant le coma par dépression respiratoire.

Au fil des années, les autorités sanitaires en charge de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance ont mené des enquêtes afin de recueillir des données permettant de mieux comprendre ce nouveau phénomène. Depuis 2013, les signalements de mésusage de spécialités à base de codéine (ou de dérivés) et d'antihistaminiques par les adolescents n'ont cessé d'augmenter. Il a alors été demandé au pharmacien d'officine d'être vigilant lors de la délivrance de ces spécialités à des jeunes adultes et de refuser la délivrance si l'intérêt du patient lui paraît l'exiger.

Au début de l'année 2017, le décès de deux jeunes adolescents par overdose au Purple drank a été signalé en France. Les actions mises en œuvre et les plans de lutte contre cette nouvelle pratique se sont alors accélérés amenant M^e Agnès Buzyn à signer un arrêté portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. Depuis, les spécialités contenant de la codéine ou ses dérivés sont soumises à prescription médicale obligatoire et la vente sur internet est interdite. L'objectif étant d'entraver l'accès à ces substances, mais le problème se pose alors avec les pharmacies familiales.

Le passage de la codéine et ses dérivés sur prescription médicale obligatoire prive aussi une part de la population de l'efficacité de ces produits en automédication et le pharmacien se retrouve un peu désemparé lors de ses conseils face à des douleurs modérées ou des toux sèches.

En Europe, la réglementation concernant la dispensation de codéine est propre à chaque nation et il est difficile de penser qu'un jour une réglementation unique puisse exister. Il est alors possible d'imaginer qu'un adolescent qui veut vraiment s'approvisionner puisse sortir des frontières.

Bibliographie

- [1] C. Le Marec, « Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium », *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.*, vol. 5, n° 2, p. 83-98, avr. 2004.
- [2] « Opiates & Opioids (Francopia) - CEPiA ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.cepia-sanofi.com/web/api_intermediates_supplier/opiates_opioids_francopia. [Consulté le: 14-déc-2017].
- [3] *Narcotic drugs: estimated world requirements for 2015 (statistics for 2013)*. New York: United Nations Publicatio, 2015.
- [4] United Nations Office on Drugs and Crime, « Afghanistan Opium Survey 2017 Cultivation and Production », nov. 2017.
- [5] United Nations, *World drug report 2015*. United Nations Pubns, 2015.
- [6] M. Schorderet, Éd., « Opianalgésiques et peptides endogènes », in *Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, 3. éd., Entièrement rev., Et augm., Paris: Frison-Roche [u.a.], 1998, p. 337-353.
- [7] R. Milcent et F. Chau, *Chimie organique hétérocyclique: structures fondamentales, chimie et biochimie des principaux composés naturels*. Les Ulis: EDP sciences, 2003.
- [8] J. Bruneton, *Pharmacognosie: phytochimie et plantes médicinales*. Cachan: Lavoisier, 2009.
- [9] A.-É. (1806-1880) A. du texte Baudrimont, *Traité de chimie générale et expérimentale : avec les applications aux arts, à la médecine et à la pharmacie. Tome 2 / par A. Baudrimont,...* Paris: J.-B. Baillière, 1844.
- [10] Par Marie FABRE, « DETOURNEMENT DE MEDICAMENTS A PROPOS DE LA CODEINE ET DU NEO-CODION® Données des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance », UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1, 2012.
- [11] Small, LF et Lutz, R.E, « Supplement No. 103 To the Public Health Reports », in *Chemistry of the Opium Alkaloids*, 1932.
- [12] P. M. Dewick, *Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry*. John Wiley & Sons, 2013.
- [13] Randy B Barber et Henry Rapoport, « Conversion of Thebaine to Codeine », in *Journal of Medecinal Chemistry*, vol. 19, No 10, p. 1178-1180.

- [14] « Camphosulfonique (acide) - Acadpharm ». [En ligne]. Disponible sur: [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Camphosulfonique_\(acide\)#p-search](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Camphosulfonique_(acide)#p-search). [Consulté le: 19-janv-2018].
- [15] P. Kintz, « Opiacés et opioïdes », in *Toxicologie et pharmacologie médico-légales*, Paris: Elsevier, 1998, p. 335-430.
- [16] D. Fletcher, « Pharmacologie des opioïdes », *EMC Elsevier Masson SAS Paris - Anesth.-Réanimation*, n° 36-371-A-10, 2011.
- [17] R. Maldonado, « Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 68, n° 1, p. 3-11, janv. 2010.
- [18] J. C. M. Brust, « Chapitre 3 - Les opioïdes », in *Aspects neurologiques de l'addiction (2e édition)*, Paris: Elsevier Masson, 2007, p. 53-127.
- [19] M. Chèze, « Opiacés, opioïdes et produits de substitution : toxicologie », *EMC-Biol. Médicale*, vol. 11, n° Article 90-50-0125, 2015.
- [20] B. Calvino, « L'hyperalgésie induite par les opioïdes », *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.*, vol. 14, n° 5, p. 226-233, oct. 2013.
- [21] K.-H. Le Quan Sang, M. Levacher, et J.-C. Thalabard, « Liens métaboliques entre la codéine et la morphine », *Sci. Sports*, vol. 20, n° 4, p. 218-221, août 2005.
- [22] Z. Zahari et R. Ismail, « Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) Polymorphisms on Pain Sensitivity and Clinical Response to Weak Opioid Analgesics », *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 29, n° 1, p. 29-43, janv. 2014.
- [23] N. K. Sekhri et M. F. Cooney, « Opioid Metabolism and Pharmacogenetics: Clinical Implications », *J. Perianesth. Nurs.*, vol. 32, n° 5, p. 497-505, oct. 2017.
- [24] K. R. Crews *et al.*, « Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 95, n° 4, p. 376-382, avr. 2014.
- [25] J.-L. Montastruc, « Les antalgiques de palier 2 en pratique », *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.*, vol. 6, n° 6, p. 347-354, déc. 2005.
- [26] ANSM, « Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux : Lettre aux professionnels de santé », 21-déc-2015.

- [27] G-Jeanne, D. Purper-Ouakil, H. Rigole, et N. Franc, « Nouveaux styles de consommation de produits psychoactifs chez les adolescents en France », *L'Encéphale*, vol. 43, n° 4, p. 346-353, août 2017.
- [28] « Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. », *Addictovigilance Paris*, 12-août-2014. .
- [29] N. Bonnet, « État des lieux de la consommation des opiacés et offre de soins », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 569, p. 18-22, oct. 2017.
- [30] « HiP-HoP : Le sirop de la rue (part1) | ASUD ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.asud.org/2012/12/01/hip-hop-le-sirop-de-la-rue/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [31] Agnès Cadet-Taïrou et Maitena Milhet, « Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes -Les observations récentes du dispositif TREND- Note de synthèse n°2017-03 ». juill-2017.
- [32] Laura E. Agnich, John M. Stogner, Bryan Lee Miller, et Catherine D. Marcum, « Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures », *Addict. Behav.*, vol. 38, n° 9, p. 2445-2449, sept. 2013.
- [33] « La lutte contre le mésusage du médicament - Communications - Ordre National des Pharmaciens ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>. [Consulté le: 08-févr-2018].
- [34] C. Thoër, J. Pierret, et J. Lévy, « Quelques réflexions sur des pratiques d'utilisation des médicaments hors cadre médical », *Drogue Santé Société*, vol. 7, n° 1, p. 19-54, 2008.
- [35] « Tox'in - Syndrome opiacé - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/toxin/syndrome/opiace/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [36] J. M. Burns et E. W. Boyer, « Antitussives and substance abuse », *Subst. Abuse Rehabil.*, p. 75-82, nov. 2013.
- [37] K. R. Olson, I. B. Anderson, et California Poison Control System, *Poisoning and drug overdose*. New York etc.: McGraw-Hill, 2004.
- [38] N. Widmer, T. Buclin, et M. Augsburger, « Dépistage des substances d'abus », *Pharma-Flash*, vol. 35, n° 2-3, 2008.

- [39] « Tox'in-Opiacés », *e-Vidal version 3, 2018*. [En ligne]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/toxin/drogues/monograp/opiaces/opiace0/#ancre63673>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [40] L. Garcin, M. L. Roch, C.-A. Agbessi, J.-B. Lobut, A. Lecoeur, et G. Benoist, « Purple drank : un dangereux cocktail à connaître - Archives de Pédiatrie », vol. 23, n° 1, p. 1165-1168, oct. 2016.
- [41] « Tox'in - Antihistaminiques H1 - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/toxin/protocol/antih/antih0/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [42] C. B. Page, S. B. Duffull, I. M. Whyte, et G. K. Isbister, « Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal », *QJM Int. J. Med.*, vol. 102, n° 2, p. 123-131, févr. 2009.
- [43] S. Deheul *et al.*, « "Purple drank" : un cocktail dangereux », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 29, n° 2, Supplément, p. S33, mai 2017.
- [44] Comité technique des Centre d'addictovigilance PACA-Corse, « Soyons vigilants avec les médicaments antitussifs en automédication ». 2015.
- [45] Marie-Anne COURNE, « Ordres du jour /comptes-rendus archivés des anciennes instances - Comités techniques », ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, CT022015043, sept. 2015.
- [46] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Ordres du jour /comptes-rendus archivés des anciennes instances- Commissions des stupéfiants et psychotropes », Séance 13, déc. 2015.
- [47] M. Reynaud, D. Bailly, J.-L. Vénisse, et 2004 Congrès International sur les Addictions. <6 Paris>, *Médecine et addictions: peut-on intervenir de façon précoce et efficace?; VI congrès international sur les addictions ...*, Paris, 2004. Paris: Masson, 2005.
- [48] C. Chevalier, A. Nguyen, I. Nougier, et P. Villéger, « Comprendre le phénomène de l'addiction », *Actual. Pharm.*, vol. 54, n° 544, Supplément, p. 1-5, mars 2015.
- [49] « CIM-10 FR 2017 à usage PMSI | Publication ATIH ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2017-usage-pmsi>. [Consulté le: 08-févr-2018].
- [50] HAS : Haute Autorité de Santé, « Annexe à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence » ». oct-2014.

- [51] F. Pillon, « Notions de base en addictologie », *Actual. Pharm.*, vol. 48, n° 483, p. 10-12, mars 2009.
- [52] American psychiatric association, M.-A. Crocq, J.-D. Guelfi, P. Boyer, C.-B. Pull, et M.-C. Pull-Erpelding, *Mini DSM-5®: critères diagnostiques*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2016.
- [53] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0). [Consulté le: 08-févr-2018].
- [54] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes - ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>. [Consulté le: 10-janv-2018].
- [55] « Observation des phénomènes émergents TREND/ SINTES - Objet de l'observation - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/trend/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [56] « Système d'identification des substances SINTES - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [57] « Enquête ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense) - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/escapad/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [58] « ENa-CAARUD - OFDT ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/ena-caarud/>. [Consulté le: 09-févr-2018].
- [59] Legifrance, « Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000022235855>. [Consulté le: 05-déc-2017].
- [60] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphanes chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information », sept-2014.
- [61] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes », mars-2016.

[62] Amélie Daveluy, « Lettre d'addictovigilance n°13 : Purple Drank : un cocktail à la mode ? Centre d'addictovigilance Service de pharmacologie médicale-Hôpital Pellegrin-CHU de Bordeaux », juin-2016.

[63] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Commission des stupéfiants et des psychotropes-relève de décisions 18/07/2017 ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/(offset)/3). [Consulté le: 14-févr-2018].

[64] « European Medicines Agency - About Us - About us ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=. [Consulté le: 14-févr-2018].

[65] « EMCDDA | Mission ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/about/mission>. [Consulté le: 08-févr-2018].

[66] M. Foley *et al.*, « The availability of over-the-counter codeine medicines across the European Union », *Public Health*, vol. 129, n° 11, p. 1465-1470, nov. 2015.

Annexes

Annexe n°1 : Liste des spécialités contenant de la codéine ou ses dérivés dorénavant sur ordonnance



Liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine disponibles uniquement sur ordonnance

Les médicaments suivants, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitent à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017) :

Dans la toux

ATUXANE, sirop	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE 15 mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol	HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE CODETHYLIN 0,1 % SANS SUCRE, solution buvable	HUMEX ENFANTS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	NEO-CODION, comprimé enrobé
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE ADULTES, sirop	NEO-CODION ADULTES, sirop
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR CENT, solution buvable édulcorée à la saccharine	NEO-CODION ENFANTS, sirop
DEXTROCIDINE 0,3 %, sirop	NODEX ADULTES, sirop en récipient unidose
DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5 mg/ml, sirop	PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobe
DEXTUSSIL 0,2 %, sirop	PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop
DINACODE ADULTES, sirop	POLERY ADULTES, sirop
DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ADULTES 15 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide	POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium
DRILL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE ENFANTS 5 mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au maltitol liquide	PULMODEXANE 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
ERGIX 20 mg TOUX SECHE, gélule	PULMODEXANE 30 mg, comprimé pelliculé
ERGIX ADULTES TOUX SECHE, sirop	PULMOSERUM, solution buvable
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop	SIROP PETER'S 0,049 POUR CENT, sirop
EUPHON, sirop	THIOPECTOL ADULTES, sirop
EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au sorbitol	TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé sécable
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique	TUSSIDANE 1,5 mg/ml, sirop
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide	TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
	TUSSISEDAL, sirop
	TUSSIPAX, comprimé pelliculé
	TUSSIPAX, sirop
	VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg ADULTES MIEL, pastille
	VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE MIEL, sirop
	VEGETOSERUM ADULTES, sirop

Dans la douleur (et fièvre)

ALGISEDAL, comprimé	LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé
ALGICALM, 400 mg/25 mg, comprimé	MIGRALGINE, gélule
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé	NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé
CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable
COMPRALGYL 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PRONTALGINE, comprimé
GAOSEDAL CODEINE, comprimé	SEDASPIR, comprimé
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé	

Les médicaments suivants contenant de la codéine, indiqués dans la douleur, nécessitent déjà une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017) :

Dans la douleur (et fièvre)

ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg, comprimé pelliculé
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé
DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable
DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg, comprimé sécable
KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé
PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Dans la toux

Aucune spécialité concernée

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses

NOR : SSAP1720470A

La ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, L. 5132-6, L. 5132-7, R. 5132-1 et R. 5132-2 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant inscription sur les listes I et II des substances vénéneuses définies à l'article L. 5132-6 du code de la santé publique ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant exonérations à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date 4 juillet 2017,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les exonérations à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant les substances suivantes, telles qu'elles résultent de l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant exonérations à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine, sont supprimées pour :

- la codéine et ses sels ;
- l'éthylmorphine et ses sels ;
- le dextrométhorphan et ses sels ;
- la noscapine et ses sels.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 12 juillet 2017.

AGNÈS BUZYN

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :	Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :
Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :	Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :

(1) y compris traitements de substitution

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

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

(4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...

(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début

(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

Gravité / Evolution:

<input type="checkbox"/> (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...	<input type="checkbox"/> décès : le .../.../...
<input type="checkbox"/> incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> autre :
<input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital	

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr
- dans le dictionnaire VIDAL®

La codéine à l'officine : usages et mésusages

Résumé :

L'adolescence est une période d'expérimentation pour les jeunes. Ils sont curieux et vulnérables, à la recherche de limites et certains peuvent être amenés à se mettre en danger. Un cocktail venu des Etats Unis, le Purple drank est arrivé en France depuis 2013. Il se popularise de plus en plus dans les soirées privées et les fêtes étudiantes. Composé de substances médicamenteuses, ce cocktail n'est pas dénué d'effets indésirables et de conséquences à plus ou moins long terme pour les usagers.

Les signalements de mésusages ont progressivement amené les autorités sanitaires en charge de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance à prendre conscience de ce phénomène.

Au travers de cette thèse l'objectif est de comprendre pourquoi les jeunes ont détourné l'usage de la codéine et comment nous en sommes arrivés depuis juillet 2017 à régler la dispensation de cette molécule uniquement sur ordonnance.

Mots clés :

Codéine, Purple drank, Mésusage, Dépendance, Addiction, Détournement, Officine, Règlementation.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

L'adolescence est une période d'expérimentation pour les jeunes. Ils sont curieux et vulnérables, à la recherche de limites et certains peuvent être amenés à se mettre en danger. Un cocktail venu des Etats Unis, le Purple drank est arrivé en France depuis 2013. Il se popularise de plus en plus dans les soirées privées et les fêtes étudiantes. Composé de substances médicamenteuses, ce cocktail n'est pas dénué d'effets indésirables et de conséquences à plus ou moins long terme pour les usagers.

Les signalements de mésusages ont progressivement amené les autorités sanitaires en charge de la pharmacovigilance et de l'addictovigilance à prendre conscience de ce phénomène.

Au travers de cette thèse l'objectif est de comprendre pourquoi les jeunes ont détourné l'usage de la codéine et comment nous en sommes arrivés depuis juillet 2017 à régler la dispensation de cette molécule uniquement sur ordonnance.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Adolescence is a period of experiment for young people. They are curious and vulnerable, always in search of limits and some of the teenagers can be brought to put themselves in danger.

A cocktail came from the United States, the Purple drank arrived in France since 2013. It is becoming more and more popular in private and student parties. Composed of drug substances, this cocktail is not devoid of side effects and more or less long-term consequences for users.

The reports of misuse have gradually led the health authorities in charge of pharmacovigilance and addictovigilance to become aware of this phenomenon.

Through this thesis the objective is to understand why the young people diverted the use of the codeine and how we came since July, 2017 to regulate the dispensation of this molecule only on prescription.

MOTS CLES :

1 CODEINE
2 PURPLE DRANK
3 MESUSAGE
4 DEPENDANCE

5 ADDICTION
6 DETOURNEMENT
7 DISPENSATION
8 REGLEMENTATION