



**HAL**  
open science

## Le purple drank

Agnès Miranda

► **To cite this version:**

| Agnès Miranda. Le purple drank. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01845365

**HAL Id: dumas-01845365**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845365v1>**

Submitted on 20 Jul 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.

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2018

Thèse N° 68

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MIRANDA Agnès

Née le 07 Août 1990 à Bayonne (64)

Le 06 Juillet 2018 à Bordeaux

# LE PURPLE DRANK

Directeur de thèse

Dr. PASSAGNE Isabelle

Jury

Dr. FORFAR Isabelle

Maître de conférences

Président

Dr. PASSAGNE Isabelle

Maître de conférences

Directeur

Dr. CHABAN Mazen

Docteur en pharmacie

Assesseur

---

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord je voudrais remercier Isabelle PASSAGNE d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de m'avoir suivi jusqu'à la fin malgré une rédaction qui s'est éternisée.

Je tiens aussi à remercier Isabelle FORFAR d'avoir accepté d'être présidente du jury.

Je remercie également, Mazen CHABAN, d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail et le remercie de m'avoir tout simplement formée au métier de pharmacien.

Je tiens à remercier plus largement l'équipe de la pharmacie des Capucins qui m'a énormément appris aussi bien techniquement qu'humainement et qui a largement contribué à la récolte des données qui ont permis de poser les bases de cette thèse. Que ce soit les irréductibles, Mr KAROUT, Mimi, Ali, Céline, Carole, Jessica, les nouveaux, Marion, Laurine, les étudiants, Sébastien, Hugo, Abdé, Malaurie et même ceux qui sont déjà partis, Brigitte, Céline 2, Chadi, et Alexandre.

Je voudrais aussi remercier, mon meilleur ami, Dimitri CHAZEAU et sa compagne Emma HUET, pour leurs encouragements et leurs tentatives ratées pour me faire avancer plus vite.

Je remercie aussi ma fan numéro un, Bernadette MIRANDA, qui dans toute son objectivité, a été d'un soutien sans faille, ainsi que ma cousine Edith MIRANDA pour sa relecture.

Enfin je remercie mon conjoint, Sébastien BERNARD, qui a su me soutenir, me supporter et m'encourager dans mes moments de doutes.

# SOMMAIRE

---

## PURPLE DRANK : LA NOUVELLE DROGUE DES JEUNES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>7</b>
I- Les opiacés.....	11
I.1- Alcaloïdes de l'opium .....	12
a. Les alcaloïdes de type phénanthrène .....	12
b. Les alcaloïdes de type benzylisoquinoléiques .....	14
c. Les alcaloïdes de type phthalideisoquinoléique .....	14
d. Les alcaloïdes de la famille de la protopine.....	15
I.2- Dérivés et succédanés de la Morphine .....	15
II- Méusage des opiacés et Purple Drank .....	19
II. 1- Purple Drank : la recette des usagers .....	20
a. Ingrédient principal : l'opiacé .....	22
b. Deuxième ingrédient : les antihistaminiques .....	30
II. 2- Profils des usagers.....	32
III- Pharmacocinétique .....	36
III. 1- Codéine.....	36
a. Absorption .....	36
b. Distribution .....	36
c. Métabolisation .....	36
d. Elimination.....	38
e. Facteurs influençant le métabolisme .....	38
III. 2- La prométhazine .....	42
a. Absorption .....	42
b. Distribution .....	42
c. Métabolisation .....	42
d. Elimination.....	42
III. 3.- Le dextrométhorphan .....	43
a. Absorption .....	43

b.	Distribution .....	44
c.	Métabolisation .....	44
d.	Elimination.....	44
IV-	Pharmacologie.....	46
IV. 1-	Les opiacés.....	46
a.	Les endorphines : les opiacés endogènes.....	46
b.	Récepteurs des opiacés .....	47
c.	Interaction récepteurs/ligands .....	49
d.	Effet biologique .....	50
e.	Effets recherchés lors d'un usage détourné.....	54
IV. 2-	Les antihistaminiques.....	55
a.	Les antihistaminiques H1.....	55
b.	Effets biologiques .....	56
c.	Effets recherchés lors d'un usage détourné.....	58
V-	Toxicité .....	61
V. 1-	Toxicité aigue.....	61
a.	La codéine.....	62
b.	Le Dextrométhorphane .....	63
c.	La prométhazine .....	65
d.	Purple drank .....	65
V. 2-	Toxicité chronique.....	67
a.	La codéine.....	68
b.	Le dextrométhorphane.....	71
c.	La prométhazine .....	72
d.	Purple drank .....	72
VI-	Etat des lieux actuel.....	75
VII. 1-	Une expansion problématique .....	75
VII. 2-	Changement de statut.....	76
VII. 3-	Premier bilan .....	77
VII-	Rôle du pharmacien.....	79
VIII. 1-	Identification de consommateurs de purple drank.....	79
VIII. 2-	La démarche Acropole.....	81
VIII. 3-	Structures spécialisées.....	82
	<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>85</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>87</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>92</b>

---

# LISTE DES FIGURES

*Figure 1 : cocktail « Purple Drank »*

Figure 2 : Papaver somniferum ; (A et C) Sommités florales, (B) Fruit (pavot)

Figure 3 : Représentation chimique opioïdes

Figure 4 : page d'information sur internet

*Figure 5 : les différentes étapes de l'extraction de la codéine à l'eau par le froid*

Figure 6 : Exemple T-shirt à l'effigie purple drank

Figure 7 : Métabolisation de la codéine

Figure 8 : Voies de métabolisation prométhazine

Figure 9 : Voies de métabolisation dextrométhorphan

Figure 10 : les différentes signalisations intracellulaires induites par les récepteurs opiacés

Figure 11 : Affinité des endorphines pour les récepteurs opiacés

Figure 12 : Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes

*Figure 13 : Représentation schématique de l'activation du système dopaminergique suite à la stimulation des récepteurs opioïdes*

Figure 14 : Sondage PsychoActif après l'arrêté du 12 juillet 2017

---

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : *Tableau non exhaustif des spécialités à base de codéine*

Tableau 2 : *Tableau non exhaustif des spécialités à base de dextrométhorphan*

Tableau 3 : *Tableau non exhaustif des spécialités à base de prométhazine*

Tableau 4 : *Prévalence polymorphisme CYP2D6 parmi les différents groupes*

Tableau 5 : *Inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 2D6 et 3A4*

Tableau 6 : *Effet biologique de l'activation des récepteurs Histamine*

Tableau 7 : *Tableau non exhaustif des principales spécialités détournées*

Tableau 8 : *Tableau non exhaustif spécialités disponibles non sédatives*

# INTRODUCTION GENERALE

---

Le purple drank est une boisson violette largement consommée dans le milieu du rap américain. Cette boisson également appelée lean, drank, barre, purple jelly, Texas tea ou sizzurp est un mélange associant un sirop pour la toux, un soda ou des boissons énergisantes, des anti-histaminiques et éventuellement des bonbons « chimiques » comme les Jolly Rancher pour le goût et la couleur.

Les sirops utilisés sont généralement à base de codéine mais de façon plus marginale, la boisson peut être préparée avec un sirop à base de dextrométhorphan. Les anti-histaminiques notamment la prométhazine sont ajoutés pour potentialiser l'effet de la codéine ou du dextrométhorphan et pour contrer certains effets indésirables de la codéine à haute dose, comme le prurit. Les diluants utilisés sont pour les plus populaires, du Sprite, du Mountain dew ou du Red bull (figure 1).



**Figure 1 : cocktail « Purple Drank »**

*<https://www.openminded.com/2017/08/24/le-purple-drink-pas-si-bon-delire-que-ca.html>*



On appelle ce cocktail « Purple Drank » car la recette originelle, qui nous vient des Etats unis, est formulée à partir d'un sirop sans nom, appelé « Sizzurp » dans l'équivalent de l'argot américain, reconnaissable par sa teinture violette. Ce Sizzurp contient un mélange de 10 mg de codéine et 6.25 mg de prométhazine (un antihistaminique sédatif) pour 5 ml de sirop. Il a été commercialisé pendant des années par Alpharma USPD Inc. qui a été racheté par Actavis en 2007. [1]

Cet inquiétant cocktail s'est fait connaître dans les années 1960-1970 à Houston au Texas. A cette époque la recette est très consommée par les accros au crack qui souffrent de manière chronique de problèmes de toux. Elle a ensuite été populaire dans les années 1990 auprès des adolescents qui avaient grandi en voyant leurs aînés en consommer. Grâce à son prix largement accessible, elle s'imposa rapidement à Houston comme la "drogue du pauvre".

C'est à ce moment-là qu'entre en scène la culture Hip-Hop qui entretient un rapport ambivalent avec les produits psychoactifs, mais attention, pas tous les produits. Comme l'a chanté Raggasonic dans Poussière D'Ange, « pas d'héro, pas de coke, pas de crack », que l'on pourrait traduire par « pas de drogues dures ». Pour cela, deux explications : d'un côté, les rappeurs « conscients » qui ont un discours social et engagé, pour qui ces produits sont responsables du ravage de la communauté et des quartiers. De l'autre, les rappeurs « gangstas » qui se revendiquent de l'entrepreneuriat illicite et dont la règle est de ne pas taper dans sa marchandise « Don't Get High With Your Own Supply », Notorious BIG, [Te défonce pas avec ta propre marchandise]. Mais d'un côté comme de l'autre, consommer des drogues « dures », c'est mal vu.

En 2005, une étude basée sur 279 chansons du Top américain révèle que 77% des chansons de rap font référence aux drogues et à l'alcool. C'est pour cela que le purple drank est particulièrement plébiscité dans la culture Hip-Hop, car il se fond parfaitement avec le mode de consommation de ce mouvement. [2]

L'histoire évoque le rappeur DJ Screw qui aurait, grâce au purple drank, « inventé » le style de musique « screwed and chopped », consistant à ralentir le rythme d'un vinyle pour donner un « son » grave et profond. La Screwed et le Purple sont tellement intriqués que les albums remixés façon « Screwed & Chopped » ont la même couverture que l'original mais violette. [1]

Le purple drank connaît une véritable expansion dans les années 2000 grâce à de nombreux rappeurs qui participent à la popularité de cette boisson, à travers les paroles de leurs chansons qui en vantent la vertu à l'exemple de Three 6 Mafia avec son single « Sippin' on Some Syrup » en juin 2000, et d'autres grands noms du rap américains comme Eminem, Ludacris, The Diplomats, Three Six Mafia, T.I., ASAP Rocky, Drake, Mac Miller, Kreyshaw et Nicki Minaj. [3]

Le plus grand défenseur du purple drank est le rappeur Lil Wayne qui revendique fièrement dans les médias la prise régulière de cette boisson depuis ses 16 ans malgré son combat contre son addiction. Il y fait référence dans de nombreuses chansons : « I'm not a rookie, I'm a pro..methazine friend » (Throw Some D's) [Je ne suis pas un débutant, je suis un pro ... méthazine addict] , « I'm used to promethazine, in two cups, I'm screwed up » (Phone Home) [Je suis habitué à la prométhazine, dans deux verres je suis défoncé], « Keep a bandanna like the Ninja Turtles, I'm like a turtle, when I sip the purple » (Kush) » [Je garde un bandeau comme les Tortues Ninjas, je suis comme une tortue quand je sirote la purple.].

Lil Wayne est l'un des plus gros vendeurs, si ce n'est LE plus gros vendeur de disques sur la scène Hip-Hop à l'heure actuelle. D'où une large promotion de la pratique.

Mais si ces sirops sont très faciles d'accès sans ordonnance, ils n'en restent pas moins dangereux. Cette boisson serait d'ailleurs impliquée dans le décès des rappeurs américains Pimp C, DJ Screw, ainsi qu'ASAP Yams. [4] DJ Screw serait mort d'une overdose de purple drank associé à de l'alcool en 2000. Certains rappeurs décrivent des dépressions respiratoires lors de surdosages.

En France, l'intérêt pour le terme « purple drank » surgit début 2013. Il n'a jamais été aussi haut qu'aujourd'hui. Le purple drank suit le chemin du rap américain et devient une drogue pas chère pour des amateurs en demande de sensations plus fortes que le joint.

*« Le Purple drank, lean, c'est les 17 à 19 ans. Ils en ont entendu parler dans les chansons de hip hop c'est plus les lycéens que les collégiens. » (Observateur espace urbain, Bordeaux, 2016)*

Épargné par les stéréotypes collant à l'héroïne grâce à son statut légal et à son mode de consommation, il s'agit pourtant d'un produit potentiellement addictif et mortel. Avec des conséquences sanitaires (et l'éventuelle escalade vers des opiacés plus puissants) impossibles à prévoir, comme sa diffusion sur le territoire français. D'ailleurs, en réaction à ce mésusage de plus en plus répandu, Actavis, le fabricant américain du sirop le plus utilisé, a décidé d'en arrêter la production déclarant que l'image du produit dans les médias a « rendu glamour l'usage illicite et dangereux du produit, qui est contraire à son indication initiale ». [5] Cette décision entraîne déjà une augmentation des prix du sirop dans la rue aux États-Unis et pourrait favoriser le trafic et la contrefaçon. De plus, certains observateurs s'inquiètent de la reconversion de ses consommateurs qui pourraient se tourner vers des produits plus risqués notamment des opiacés majeurs.

En France un autre problème se pose, l'association codéine/prométhazine n'existant pas, les utilisateurs créent eux-mêmes leurs mélanges avec des recettes et des dosages différents pour se rapprocher au mieux du cocktail américain entraînant d'autres inquiétudes : dosage aléatoire, présence d'autres molécules (paracétamol...).

Des recettes circulent déjà sur des forums francophones et le réseau des CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) fait état de plusieurs cas d'intoxications au cocktail depuis le début 2014. Depuis début 2017, cinq cas d'intoxications à la codéine ont été signalés chez des jeunes, dont deux sont décédés, indique l'Agence du médicament (ANSM).

En France, le purple drank intéresse surtout les adolescents du fait de son prix peu élevé et de sa promulgation par le milieu du rap. De plus, il répond parfaitement aux besoins des adolescents d'obtenir des sensations fortes et repousser ses limites et s'inscrit comme une nouvelle tendance parmi d'autres pratiques actuelles que sont le binge drinking, les jeux d'asphyxies ou l'inhalation de colle. Il est donc nécessaire de prendre connaissance du phénomène afin de pouvoir se renseigner, informer et faire de la prévention.

# I- LES OPIACES

Selon l'ODFT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), les opiacés constituent une famille de produits obtenus à partir de l'opium. L'opium est un produit sédatif d'origine naturelle provenant de la scarification des capsules de *Papaver somniferum* (figure 2).

Le terme opioïde regroupe tous les alcaloïdes naturels comme la morphine et la codéine et substances semi-synthétiques, dérivés de l'opium comme l'héroïne (diacétylmorphine). Les opiacés sont utilisés depuis très longtemps pour leurs propriétés analgésiques et psychoactives.



**Figure 2 : *Papaver somniferum* ; (A et C) Sommités florales, (B) Fruit (pavot)**

<http://www.theses.fr/2012PA05P617.pdf>

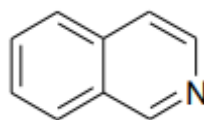
*Papaver somniferum* est très souvent utilisé pour obtenir l'opium. En effet, c'est une variété de pavot blanc à forte concentration en alcaloïde. C'est l'une des plus anciennes espèces connues. Toute la plante secrète un latex blanc riche en alcaloïde, mais c'est surtout la capsule ou la tête de pavot qui en contient en grande quantité. La récolte du latex se réalise par temps sec, sur des capsules après perte des fleurs. Les capsules jaunies sont incisées à l'aide d'un couteau. Un suc laiteux va s'écouler des incisions. Le suc se dessèche, s'oxyde à l'air et prend alors une couleur brunâtre.

Cette substance donne l'opium qui contient environ 10% de morphine. Les effets pharmacologiques de l'opium sont principalement dus à sa teneur en morphine mais aussi de petites quantités de codéine, de thébaïne et de papavérine. En médecine, les opioïdes sont une catégorie de médicaments qui dépriment le système nerveux central et on les utilise principalement comme analgésiques afin de réduire ou supprimer la douleur.

## I.1- Alcaloïdes de l'opium

La composition de l'opium est très complexe. On y trouve plusieurs alcaloïdes de teneurs très variables selon la région d'origine, les variétés de pavots et les procédés de cultures.

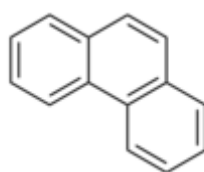
Dans la famille des alcaloïdes isoquinoléiniques, les morphiniques définissent un groupe de molécules spécifiques des pavots et de l'opium. Celui-ci contient en effet quelques quarante alcaloïdes, soit sous forme libre, soit sous forme de sels d'acides, tels que les acides fumarique, lactique et méconique. A ces alcaloïdes s'ajoute un mélange complexe de protéines, de sucres, de lipides et de substances mucilagineuses de sorte que les principes actifs ne représentent qu'environ 10 à 20% en poids de l'opium [6].



Noyau isoquinoléine

Les alcaloïdes morphiniques peuvent être classés en quatre groupes :

### a. Les alcaloïdes de type phénanthrène



On y trouve :

- La morphine, qui représente 3 à 23% du poids de l'opium, la valeur moyenne généralement admise étant de l'ordre de 12%.

Elle est employée à l'état de plusieurs sels, pour ses propriétés analgésiques.

La production de morphine par précipitation sélective de l'opium extrait du pavot reste la méthode la plus rentable, bien que des synthèses chimiques existent.

En raison de la complexité de la composition de l'opium et de la ressemblance des produits qui le composent, on retrouve certains autres alcaloïdes systématiquement dans la morphine qui sont considérés comme des impuretés. Leur teneur dans la morphine est limitée à 1 %.

La morphine se trouve dans diverses spécialités pharmaceutiques. Par voie orale, on ne trouve que des dérivés sulfate : L'Actiskenan®, le Moscontin®, l'oramorph®, le Sevredol® et le Skenan®. Par voie parentérale, les deux sels sont disponibles : le chlorhydrate et le sulfate de morphine.

- La codéine (ou méthylmorphine), représente entre 0,2 et 3,5% du poids de l'opium.

Elle est utilisée surtout comme sédatif de la toux, elle peut être aussi utilisée comme antalgique mais principalement en association avec paracétamol, ibuprofène ou acide acétylsalicylique.

Bien que la codéine puisse être extraite de sources naturelles, la source primaire pour un usage pharmaceutique est un procédé semi-synthétique consistant en une O-méthylation de la morphine, beaucoup plus abondante dans le pavot. Dans l'organisme, environ 10% de la codéine est déméthylée et transformée en morphine.

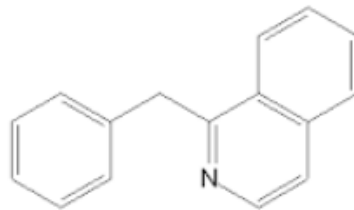
Les spécialités contenant que de la codéine en principe actif sont : le Codenfan®, le Paderyl®, le Neo-codion®, l'Euphon®.

Notons le cas particulier du Tussipax®, qui est une association de codéine et d'éthylmorphine.

- La thébaïne, représente entre 0.2 et 1% du poids de l'opium.

C'est un alcaloïde narcotique mais aussi convulsivant donc non employé en thérapeutique. Mais elle est souvent utilisée en intermédiaire pour créer les dérivés semi-synthétiques, comme l'oxycodone et la naloxone.

### b. Les alcaloïdes de type benzyloquinoléiques



Le plus important est la papavérine, qui représente 0.5 à 1.3% du poids de l'opium, et quelques autres alcaloïdes mineurs comme la laudanine.

La papavérine, dont les propriétés analgésiques sont moindres que celles de la morphine, est très employée pour son action antispasmodique et son pouvoir dilatateur des vaisseaux cérébraux.

Elle est donc utilisée pour traiter des affections très variées : les déficiences intellectuelles d'origine vasculaire, dans certaines affections otorhinolaryngologiques et ophtalmologiques, après la survenue d'un accident vasculaire cérébral de type ischémique, en cas d'artériopathie aboutissant à un apport insuffisant de sang des membres inférieurs, en cas de spasmes de l'appareil digestif (vésicule biliaire) ou de l'appareil urinaire. En dehors de ces indications, la papavérine peut éventuellement être administré en injections à l'intérieur du pénis, plus précisément dans le corps caverneux, lentement, pour tenter de traiter l'impuissance.

### c. Les alcaloïdes de type phthalideisoquinoléique

Ils représentent entre 2 et 12% du poids de l'opium, on y trouve la narcéine et la noscapine.

#### d. Les alcaloïdes de la famille de la protopine

La proportion de ces alcaloïdes est relativement faible et ils ne présentent pas d'activité analgésique. Nous n'en parlerons donc pas.

### I.2- Dérivés et succédanés de la Morphine

Pour renforcer l'action analgésique de la morphine et surtout pour réduire ses effets secondaires gênants, sa formule a été modifiée. Cela a permis la création de nouveaux corps semi-synthétiques, dont les plus importants sont l'héroïne (acétylation de la morphine) et l'oxycodone (à partir de la thébaïne), mais on trouve aussi l'hydromorphone, la nalbuphine, la buprénorphine et la pholcodine. Nous n'aborderons pas ici les autres molécules semi-synthétiques, non commercialisées en France.

Pour les mêmes raisons et dans le dessein de se libérer de la nécessité de partir de l'opium, on a créé des corps entièrement synthétiques, qui tendent à se substituer aux produits naturels : ce sont la péthidine, le fentanyl, le sufentanyl, le tramadol, le dextrométhorphan et la méthadone.

Il existe deux molécules antagonistes entiers morphiniques : le naltrexone (Revia®) et le naloxone (en association avec la buprénorphine dans le Suboxone®) (figure 3).

- L'hydromorphone, ses effets pharmacologiques ne diffèrent pas de façon notable de ceux de la morphine. Il est utilisé dans la prise en charge de douleurs cancéreuses. Il n'existe qu'une spécialité, la Sophidone®.
  
- La pholcodine, est utilisée en antitussif d'action centrale. Son action dépressive sur les centres respiratoires est moindre que celle de la codéine. Elle est utilisée seule dans le Biocalyptol® ou le Dimetane® ou en association à l'érysimum dans le Polery®, ou à la chlorphénamine et au biclotymol, dans l'Hexapneumine®.



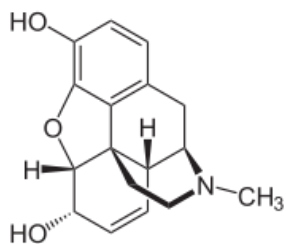
- La nalbuphine, est un agoniste partiel morphinique. Elle a une activité analgésique équivalente à celle de la morphine. Elle est utilisée dans la prise en charge de douleurs intenses ou rebelles.
- La buprénorphine, est un agoniste partiel morphinique. Elle est utilisée, seule ou en association à la naloxone, dans la prise en charge de dépendances aux opiacés. Les spécialités sont le Subutex® et le Suboxone® pour l'association.
- La péthidine, synthétique, est employée en chirurgie et contre les douleurs violentes ou paroxystiques.
- Le fentanyl, présente un effet analgésique rapide et de courte durée d'action. Il possède un effet analgésique bien supérieur à celui de la morphine. Les spécialités sont Durogésic®, Effentora®, Recivit®, Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Instanyl®, Pecfent® et Matrifen®.
- L'héroïne (ou diacéthylmorphine), qui était utilisée sous forme de chlorhydrate, est une poudre cristalline blanche, de saveur amère. Elle possède des propriétés analgésiques et dépressives identiques à celles de la morphine, mais sous une forme plus brutale, et sa toxicité est également plus grande. Son emploi thérapeutique est maintenant interdit, car il provoque une toxicomanie aux effets désastreux.
- L'oxycodone (ou dihydroxycodéinone), est un antalgique puissant, souvent préféré à la morphine, car moins vomitif et moins nauséux. On trouve les spécialités oxycontin®, oxynorm® et oxynormoro®.
- Le sufentanyl, est un analgésique morphinomimétique très puissant. Il est utilisé dans la prise en charge des anesthésies et la sédation en unités de soins intensifs. Non disponible en officine.

➤ Le tramadol, son efficacité est liée à la synergie d'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type  $\mu$ , et d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale.

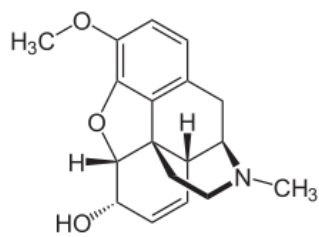
Il est utilisé seul ou en association au paracétamol, dans la prise en charge de douleurs modérées à intenses. Les spécialités sont Contramal®, Topalgic®, Takadol®, Monoalgic®, Monocrixo®, Monotramal®, et pour l'association Ixprim® et Zaldiar®.

➤ Le dextrométhorphan, est l'isomère dextrogyre du méthorphan, un opiacé de synthèse. Il possède une activité antitussive mais aux doses thérapeutiques, n'a pas d'effet analgésique, dépresseur respiratoire ou psychomimétique et ne présente qu'un faible potentiel de dépendances. La spécialité principalement utilisée est le Tussidane®.

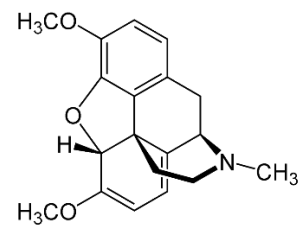
➤ La methadone, au même titre que la buprénorphine est utilisée dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Mais il s'agit cette fois d'un agoniste entier et non partiel.



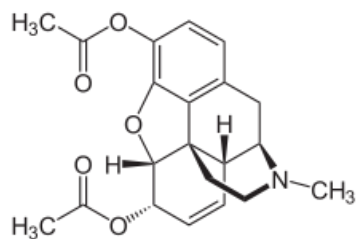
**Morphine**



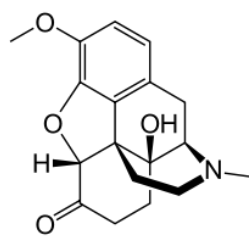
**Codéine**



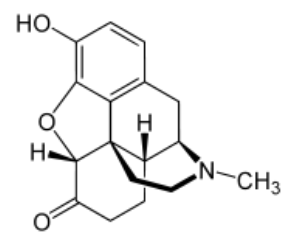
**Thébaïne**



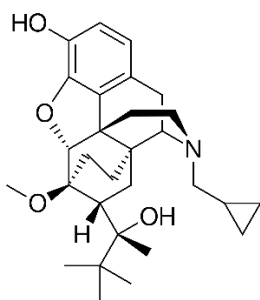
**Héroïne**



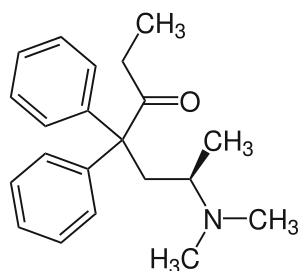
**Oxycodone**



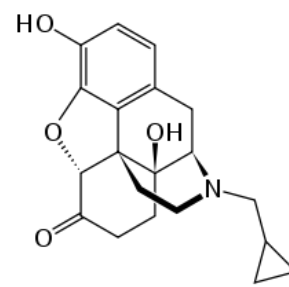
**Hydromorphone**



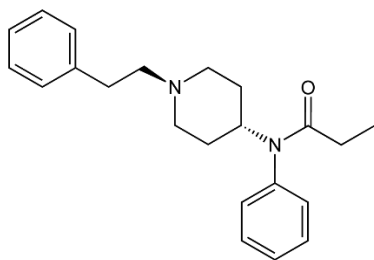
**Buprénorphine**



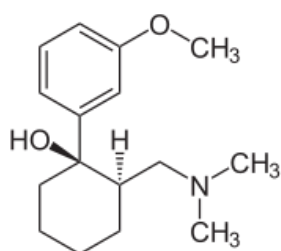
**Methadone**



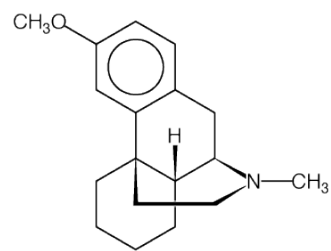
**Naltrexone**



**Fentanyl**



**Tramadol**



**Dextromethorphan**

**Figure 3 : Représentation chimique opioïdes**

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

## II- MESUSAGE DES OPIACES ET PURPLE DRANK

Le mésusage des médicaments opiacés demeure un véritable problème de santé publique. Les premières observations de mésusage remontent au XIXe siècle avec la morphine. Le mésusage est défini comme l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (article R. 5121-152 du code de la santé publique, CSP). Les modalités de prescriptions permettent de restreindre les mésusages et notamment de restreindre l'accès aux opiacés les plus toxicomanogènes. Les effets les plus recherchés sont souvent liés à la forte affinité pour les récepteurs  $\mu$ , leur bonne biodisponibilité et leur rapidité d'action. Bien entendu les toxicomanies médicamenteuses concernent les médicaments de la douleur comme le sulfate de morphine mais aussi des composés moins actifs comme la codéine. [7]

L'utilisation de médicaments par la population adolescente n'est pas une problématique nouvelle d'autant que cette population est particulièrement vulnérable et se trouve largement exposée. [8] Il semble que les acteurs de terrains constatent une recrudescence de la consommation de psychotropes à visée récréative chez l'adolescent. Ceci concerne surtout les anxiolytiques et les hypnotiques. Selon OFDT, 41% des jeunes de 17 ans déclarent avoir pris au moins un médicament psychotrope au cours de l'année. L'âge de début des consommations se situe aux alentours de 15 ans et le nombre de prises est de plus de dix à l'année chez 30% des consommateurs. Selon OFDT, 7% des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcools « pour planer ou se défoncer ». Le tabac, l'alcool et le cannabis restent les trois produits majoritairement les plus expérimentés mais le mésusage de la codéine s'est développé également ces dernières années. [9] Ces médicaments peuvent être facilement accessibles car souvent présents dans les armoires à pharmacie familiales. Ce phénomène est arrivé en France depuis 2013 mais a été aussi observé dans d'autres pays avec différentes variantes notamment en Suisse et en Chine. [10][11]

En 2016, l'Observatoire français des drogues et des toxicomanes (OFDT) alerte les pouvoirs publics sur la consommation inquiétante de médicaments par les jeunes pour un usage récréatif.

Le Purple drank est mis en cause. Ce cocktail, de par son aspect coloré et son goût sucré, semble inoffensif. Chez des adolescents, l'usage détourné de médicaments nécessite une vigilance renforcée des professionnels de santé car elle constitue une voie potentielle vers l'addiction. Il ne faut pas oublier qu'en plus de la consommation de sirop codéiné avec le Purple Drank, d'autres sirops médicamenteux sont employés à visée récréative. C'est le cas du dextrométorphan qui est utilisé seul pour ses propriétés hallucinogènes. En 2014, le site Internet PsychoActif, qui est un « l'espace solidaire entre les consommateurs de substances psychoactives », alerte sur l'augmentation de posts au sujet du dextrométorphan avec une augmentation de 700%, loin devant les posts sur cannabinoïdes de synthèse (+ 195%).

## II. 1- Purple Drank : la recette des usagers

La recette de fabrication du purple drank, popularisée dans les années 1990 aux États-Unis, a connu une diffusion par le biais d'Internet. La recette la plus simple est un sirop contre la toux à base de codéine et un antihistaminique (prométhazine) mélangés avec un soda, traditionnellement du Sprite. En France, on ne retrouve pas qu'une seule recette mais on peut sur le net retrouver des recettes très variées. Ceci, contrairement aux États Unis où la recette est plus ou moins la même, car le sirop commercialisé par Actavis est une des seules préparations codéinées disponibles sans ordonnance et où le mélange est déjà fait. En France, cette association n'est pas commercialisée et les médicaments opioïdes antitussifs et antihistaminiques sont donc combinés par les consommateurs. Du coup, les sites francophones regorgent de préparations culinaires pour tous les goûts et tous les effets !

*« La "vraie recette" des US se fait avec un sirop violet de là-bas où sont mélangés codéine et prométhazine, des bonbons de chez eux (Jolly Rancher) et des glaçons. En France on se sert des sirops Euphon® (c'est le sirop "de base") ou Néo-codion®, Tussipax®, Padéryl®, ainsi que de Phénergan®, en sirop ou en cachets écrasés pour*

*l'effet antihistaminique. Tous ces sirops et comprimés sont accessibles sans ordonnance, ce qui les rend accessibles assez facilement, malgré certains regards de travers quand on demande du Néo parfois... On met entre 150 et 400ml de sirop selon la tolérance de chacun dans une grande cup rouge à l'américaine (ou grand verre du même genre), on ajoute 2 cas de Phénergan en sirop ou 2 cps écrasés de Phénergan, on remplit le reste de la cup de Sprite ou autre boisson gazeuse, on met des glaçons, on mélange, et on boit. » (un internaute sur le site PsychoActif)*

*« Deux ou trois bouteilles de dextrométhorphanes ou bien des fois c'est deux ou trois boîtes d'Ergix et là 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, 1,5 litre 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. » (Étudiante, 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 » (sic). Un flacon d'Euphon est ajouté, ainsi que des bonbons –dragibus ou Jelly Ranch. » (Groupe focal sanitaire, Paris, 2016)*

*« En soirée, de plus en plus de lycéens ou d'étudiants (même si ça n'est pas encore énormément populaire) ramènent leurs sirops et font des mélanges. Avec de l'alcool aussi parfois (même si je trouve personnellement que l'alcool dénature l'effet de la codéine). C'est un moyen facile et plus "festif" qu'avec les cachets de se mettre "bien" en petite soirée avec des potes. » (Un internaute sur le site PsychoActif)*

À Rennes et à Lyon, une diversification des recettes est bien observée avec l'ajout d'alcool.

A Marseille, du cannabis est parfois ajouté au mélange. Le purple drank consommé avec du cannabis ou à d'autres drogues se fait avec pour objectif, une potentialisation des effets psychotropes. Mais il ne faut pas oublier que cela augmente les risques liés à cette consommation, avec notamment des détresses respiratoires et des comas.

*«J'ai donc enchaîné la soirée... un joint très peu garni. C'est à ce moment-là que je ne me suis senti pas bien du tout, en effet 30 secondes après avoir fini mon bedo je vais m'asseoir à la table et puis j'ai des vertiges et de fortes nausées je vais donc aux toilettes mais sur le chemin du toilette je m'effondre sur le sol, quasiment inconscient...Je reste donc aux toilettes 20 minutes par peur de vomir et ensuite je vais mieux je vais rejoindre les autres. Voilà c'est la fin de mon histoire, j'aurai dû lire ton message avant le début de soirée. Quant à mon pote, lui a pris autant d'euphon que moi mais pas de joint, et n'a ressenti aucun effet. » (Thomas, PsychoActif)*

### a. Ingrédient principal : l'opiacé

L'opiacé le plus largement plébiscité pour le fameux cocktail maison est donc la codéine, voire plus rarement de la codéine associée au paracétamol. La plupart des usagers conseillent de l'utiliser seule avant de se lancer dans un éventuel mélange avec des antihistaminiques. Les internautes conseillent de commencer entre 60 et 100 mg de codéine base à absorber en 15-20 min pour la première fois afin d'appréhender ses propres limites.

Attention, ce dosage est valable si la personne a déjà testé des doses de codéine au dosage thérapeutique afin d'être sûre de ne pas être un sujet à risque (cf Polymorphisme génétique). En effet, comme nous le verrons plus tard, l'effet de la codéine va varier d'une personne à l'autre. Il faudra augmenter le dosage d'une expérience à l'autre et dans un second temps introduire des antihistaminiques, soit pour compenser les effets indésirables de la codéine à fortes doses, soit pour potentialiser l'effet de celle-ci, si cet antihistaminique est aussi dépresseur du système nerveux central.

L'usage détourné de codéine n'est pas récent. En effet, avant l'arrivée des traitements de substitution, ces médicaments ont été traditionnellement consommés par des toxicomanes aux opiacés, notamment à l'héroïne, comme "produits de soupape" leur permettant de réduire leur consommation.

Si la consommation de tels médicaments comme le Néocodion® avaient diminué avec l'arrivée des traitements de substitution, elle s'est déplacée ces dernières années, vers une population plus jeune et sans antécédents connus d'addiction.

D'après le rapport de l'OFDT, Les médicaments régulièrement cités pour la préparation de ces cocktails sont Euphon® sirop, Tussipax®, Tussidane®, Klipal® et Néocodion® pour la codéine (figure 4). Selon OFDT, la garantie "vente en pharmacie" rime avec "produit inoffensif", pour le consommateur, contrairement aux produits obtenus dans la rue par des revendeurs. L'image inoffensive complique la tâche d'informations des professionnels quant à la dangerosité de tels cocktails.



**Figure 4** : page d'information sur internet

<https://vl-media.fr/detournement-de-medicaments-a-base-de-codeine-adolescents-inquiete/>

« Dans les discussions avec les jeunes qui avaient pris les médocs, il y avait aussi le côté : ne pas passer par des dealers et puis l'accès à la pharmacie, c'est safe, on sait ce qu'on prend ! » (Observateur espaces festifs, Rennes, 2016)



La codéine est disponible sous différentes formes (comprimés, sirop), seule ou en association et à différents dosages (tableau 1). Au départ, les formes liquides étaient moins susceptibles d'abus en raison de leur mauvais goût. Cependant, sous forme de cocktail, elles sont plus utilisées car en association avec des sodas et des confiseries.

**Tableau 1 : Tableau non exhaustif des spécialités à base de codéine**

(Cp : comprimés ; Sp : sirop, c.a.s : cuillère à soupe ; Codéine ph.hh : Codéine phosphate hémihydrate ; Codéine b : Codéine base ; Codéine ph : codéine phosphate ; Codéine cam : codéine camsilate (camphosulfonate))

Nom commercial	Forme	Principe(s) actif(s)	Dosage (Pour 1 cp ou 1 c.a.s)	Prix	Avantages	Inconvénients
Codoliprane®	Cp (16)	Codéine ph.hh (Codéine base) Paracétamol	20 mg <b>15,62</b> mg 400 mg	2,61€	Pas cher	Paracétamol
Klipal®	Cp (16)	Codéine ph.hh (Codéine base) Paracétamol	25 mg  300 mg	2,52 €	Pas cher	Paracétamol
Lindilane®	Cp (16)	Codéine ph.hh (Codéine base) Paracétamol	25 mg <b>18,4</b> mg 400 mg	2,61 €	Pas cher	Paracétamol
Paderyl®	Sp 150 ml	Codéine ph.hh (Codéine base)	21,9 mg <b>16,12</b> mg	3,43 €	Codéine seule	Sucré Alcool
Paderyl®	Cp (20)	Codéine ph.hh (Codéine base)	19,5 mg <b>15,22</b> mg	2,75 €	Codéine seule	
Codedrill®	Sp 200 ml	Codéine ph.hh (Codéine base)	19,2 mg <b>15</b> mg	3,56- 6,16€		Cher
Polery®	Sp 200 ml	Codéine base Erysimum	<b>11,8</b> mg 443 mg	2,87 €		Beaucoup Erysimum

Nom commercial	Forme	Principe(s) actif(s)	Dosage (Pour 1 cp ou 1 c.a.s)	Prix	Avantages	Inconvénients
Néo-codion®	Sp 180 ml	Codéine cam (Codéine base)	25,8 mg <b>15,4 mg</b>	2,89 €	Codéine seule	Sucré Alcool
Néo-codion®	Cp (20)	Codéine cam (Codéine base) Sulfogaïacol Grindélia	25 mg <b>14,93 mg</b> 100 mg 20 mg	3,84 – 6,10 €		Sulfogaïacol et grindélia
Euphon®	Sp 300 ml	Codéine base Erysimum	<b>15 mg</b> 45 mg	4,15 €		Sucré Alcool
Pulmoserum®	Sp 200 ml	Codéine base Gaïacol	<b>12 mg</b> 75 mg	4,60- 6,88 €		Gaïacol
Tussipax®	Sp 200 ml	Codéine base Ethylmorphine base Espèces pectorales	<b>9 mg</b> 7,74 mg 540 mg	3,16 €		Espèces pectorales
Tussipax®	Cp (15)	Codéine base Ethylmorphine base	<b>10 mg</b> 8,6 mg	2,67 €	Codéine seule	

Le Sulfogaïacol est un expectorant et le grindélia une plante à visée antitussive.  
L'éthylmorphine, alcaloïde de l'opium, est utilisée dans le traitement des toux sèches.

De façon anecdotique, on peut aussi remplacer la codéine par du Dextrométhorphan, mais les effets ressentis sont différents et le breuvage a nettement moins de succès auprès des usagers (tableau 2). Les expressions familières qui font référence à l'utilisation de dextrométhorphan comprennent « prendre de la robo », « un trip de robo », et « Tussine ».

Bien que le dextrométhorphan est dérivés des opiacés, son activité principale n'est pas liée à une interaction avec les récepteurs opioïdes mais à une activité antagoniste des récepteurs NMDA de son métabolite principal. Le blocage des récepteurs NMDA peut produire de l'euphorie, de l'hyperactivité et de la psychose.

Son action antitussive provient de sa grande affinité avec les récepteurs  $\sigma$  (sigma) considérés un temps comme des récepteurs aux opiacés mais qui n'en font plus parti car ils ne sont pas antagonisés par la naloxone.

Cependant, l'utilisation du dextrométhorphan reste marginale dans le purple drank. En France, 51 cas de mésusage ont été notifiés par le CEIP de 2003 à 2013.

**Tableau 2 : Tableau non exhaustif des spécialités à base de Dextromethorphan**

Nom commercial	Forme	Principe(s) actif(s)	Dosage (Pour 1 cp ou 1 c.a.s)	Prix	Avantage	Inconvénient
Pulmodexane®	Sp 150 ml	Dextrométhorphan	15 mg	2,80€		Sucré
Pulmodexane®	Cp (12)	Dextrométhorphan	30 mg	2,63 €		
Tussidane®	Sp 250 ml	Dextrométhorphan	22,5 mg	3,08 €		
Tussidane®	Cp (12)	Dextrométhorphan	30 mg	2,60 €		

Enfin, dans le cas des comprimés contenant une association de paracétamol et de codéine, ils doivent être travaillés afin d'éviter une souffrance hépatique due à une ingestion massive de paracétamol. En effet, sinon aux dangers liés à la codéine s'ajoutent ceux du paracétamol, avec un risque hépatique.

*« Le but est de virer le paracétamol qui est toxique pour le foie (qui peut être de manière irréversible dans certains cas) pour ne conserver que la codéine (il reste toujours un peu de paracétamol, mais pas suffisamment pour te tuer ton foie).*

*Tu obtiens à la fin un liquide très (très très) amer avec un goût désagréable qui persiste en bouche.*

*Ce liquide peut tout à fait être mélangé à du Sprite (ou un autre soda) ainsi qu'avec le phenergan (qui est à utiliser à doses thérapeutiques)... Ou un autre antihistaminique. Par contre, je ne sais pas si le breuvage va être bon à siroter. Mais il devrait faire l'effet de ce pour quoi il a été fait. » (Recklinghausen, PsychoActif)*

Il existe une technique artisanale d'extraction de la codéine décrite ci-dessous.

### **Technique artisanal d'extraction de la codéine [12]** (figure 5)

- Broyer les comprimés jusqu'à obtenir une fine poudre ou laisser les comprimés se dissoudre dans de l'eau tiède.
- Mettre la poudre dans une petite bouteille remplie d'eau déjà froide (pour gagner du temps de pause).
- Mettre la bouteille au frigo pendant 40-45 min ou au congélateur pendant 20 min en mélangeant de temps en temps. La codéine est plus soluble dans l'eau froide que le paracétamol.
- Filtrer le liquide avec un voire deux filtres à café. Une bonne partie du paracétamol va rester au fond de la bouteille, il faut donc verser le liquide dans le filtre et arrêter avant d'arriver au « marc de paracétamol ».
- Jeter les filtres, et récupérer le liquide contenant la codéine. Si la solution est encore trouble, répéter l'expérience.
- On obtient une solution de codéine très amère.

Etape 1 : Pliez la feuille de papier et écraser le contenu avec une tasse



Etape 2 : Utilisez l'eau tiède, surtout pas bouillante



Etape 3 : Verser la poudre et mélanger



Etape 4 : Mettre au froid pour solidifier le paracétamol (ne pas laisser congeler)



Etape 5 : Filtrer soit avec un filtre à café ou avec un rouleau de cuisine standard doublé. Ne pas filtrer la boue de paracétamol



**Figure 5** : les différentes étapes de l'extraction de la codéine à l'eau par le froid

<http://cold-water-extraction.com/how-to-cold-water-extraction-in-image/>

La méthode basique de « cold water » s'arrête là mais il est possible de purifier un peu plus la préparation avec d'autres techniques.

- Faire chauffer la solution codéinée à feu doux (pas d'ébullition) et éliminer progressivement le paracétamol qui va cristalliser plus vite que la codéine. Puis récupérer le dépôt de codéine lorsque l'évaporation est complète.

Avec cette méthode d'extraction artisanale, on perd forcément un peu de codéine par rapport à la concentration initiale et on ne peut pas purifier à 100% la solution. En effet, suivant la méthode et les connaissances du chimiste, il restera plus ou moins de paracétamol dans la solution. Paracétamol qui est responsable de la toxicité hépatique à fort dosage.

Enfin, le mélange obtenu est réputé pour son très mauvais goût et passerait mieux avec une dose de grenadine.

En résumé, cette méthode permet d'extraire une certaine quantité de codéine à moindre coût mais à des dosages totalement aléatoires que ce soit pour la codéine ou le paracétamol entraînant un risque supplémentaire pour l'utilisateur.

### b. Deuxième ingrédient : les antihistaminiques

La consommation de codéine à fortes doses va entraîner divers effets secondaires dont une libération d'histamines responsables d'un prurit intense très gênant pour l'utilisateur. Pour pallier ce problème, il est conseillé de prendre un antihistaminique 30 min avant l'ingestion de la codéine. Mais dans sa quête du toujours plus de sensation, l'utilisateur a vite compris que le coupler avec un antihistaminique dépresseur du système nerveux central pouvait potentialiser l'effet ressenti par la prise de codéine. C'est d'ailleurs le cas avec l'antihistaminique phare, retrouvé dans le sirop américain, la prométhazine.

En France, la prométhazine est très utilisée avec le Phenergan® et le Rhinathiol®. En dehors de ce cadre d'usage associé aux opioïdes, il existe peu de signaux d'abus avec la prométhazine en France.

L'enquête du CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) à partir de bases de données (VigiBase) de l'OMS sur le mésusage d'opioïdes et de prométhazine a permis d'identifier de nombreux cas. Pour la prométhazine seule, 18 cas d'abus ou de dépendance sont répertoriés.

Des effets gênants sont rapportés comme la sédation et des hallucinations persistantes mais l'utilisation de prométhazine seule entraîne le plus souvent des résultats mineurs dont moins de 20% nécessite une hospitalisation. [13]

Au niveau mondial, la prométhazine reste majoritairement associée à la codéine. Il faut relever que de nombreux cas de décès (environ 90) ont eu lieu en association à la méthadone.

Plusieurs antihistaminiques sont disponibles sans ordonnance :

- ➔ Ceux utilisés à dose usuelle juste pour éviter le prurit :
  - La Cétirizine 10 mg (Zyrtec®), boîte de 7 comprimés. Prix : De 3€ à 6€.
  - La Loratadine 10 mg (Clarityne®), boîte de 7 comprimés. Prix : De 3€ à 6€.
  
- ➔ Ceux utilisés pour potentialiser l'effet de la codéine à des doses supratherapeutiques sont :
  - La Promethazine (tableau 3)

**Tableau 3 : Tableau non exhaustif des spécialités à base de promethazine**

Nom commercial	Forme	Principe actif	Dosage pour 1 cp ou 1 c.à.s	Prix
Phenergan®	Sp (150 ml)	Promethazine	15 mg	4 – 7 €
Phenergan®	Cp (20)	Promethazine	25 mg	1,87 €
Rhinathiol®	Sp (200 ml)	Promethazine Carbocistéine	7,5 mg 300 mg	3 – 7 €



- La Dexchlorpheniramine 2 mg (Polaramine®), boîte de 20 comprimés. Prix : De 5€ à 6€.
- La Doxylamine 15 mg (Donormyl®), boîte de 10 comprimés. Prix : 2€ à 6€.
- La Bromphéniramine 12mg (Dimegan®), boîte de 10 gélules. Prix : 3.37€

D'après l'enquête de l'ANSM, Les volumes de ventes des spécialités à base de prométhazine ne sont pas importants (environ 500 000 unités/an). Toutes les spécialités ont connu des baisses de chiffres de ventes, excepté Phenergan® comprimés et sirop. Ces deux formes de Phenergan® sont les spécialités les plus citées dans les signaux d'addictovigilance. Sur les 32 spécialités citées, contenant de la prométhazine, le Phenergan® revient 25 fois (12 pour la forme « comprimés » et 11 présentations non précisées).

## II. 2- Profils des usagers

On distingue deux grands groupes d'usagers de la codéine. Un groupe qui va utiliser les dérivés codéinés en substitution opiacée, soit dans l'attente d'une autre dose ou soit en traitement d'auto-substitution. De manière générale, les usagers de l'auto-substitution vont préférer la forme « comprimé », sans d'autres molécules ou l'extraction codéine des associations paracétamol/codéine.

L'autre groupe est un groupe plus jeune et festif qui va utiliser le purple drank comme un moyen de plus pour trouver des sensations. L'association à l'alcool est régulièrement constatée. Contrairement au premier groupe, ce groupe a un penchant marqué pour la forme sirop et le mélange bling-bling américain.

*« Oui les sirops moi je trouve qu'il y a un côté magique de se dire qu'on peut se défoncer avec deux sirops alors que les pills c'est beaucoup moins classe, sinon je surkiffe l'odeur du Néo codion » (Shermanncodeinecrazy PsychoActif)*

Selon l'enquête du CEIP afin de mieux cerner les consommations et de mieux identifier les profils d'utilisateurs, l'usage détourné concerne les deux sexes. L'âge moyen des patients est de 15 ans.

La population majoritaire est les adolescents et les jeunes adultes (moins de 25 ans). Un cas aurait été signalé chez un sujet de 12 ans. Selon les observations récentes issues du dispositif TREND, il n'y a pas de profil spécifique notamment en fonction du cursus scolaire. La consommation de cocktails codéinés est observée dans la filière générale comme dans celle professionnelle. Néanmoins, dans le milieu étudiant, on observe aussi une consommation avant les examens, pour favoriser la détente.

Le public de consommateurs identifié avec le dispositif TREND montre comme l'enquête du CEIP que ce sont surtout les 17-25 ans. D'après les intervenants en milieu scolaire, les collégiens se montrent intéressés par le sujet et posent de nombreuses questions mais hormis quelques cas, la consommation ne débute pas avant le lycée.

*« On n'en voit pas en teuf. Mais on le voit dans d'autres cercles de connaissances qui ne sont pas drogue dure, se faire un purple drank, ça passe, c'est acceptable. Ce sont des gens qui ne sont pas des gens qui sont dans les consommations (...) ce sont souvent des jeunes, des fumeurs de cannabis et c'est le seul autre stupéfiant qu'ils vont s'autoriser. »* (Observateur espace festif, Rennes, 2016)

En revanche, contrairement à d'autres drogues, la consommation des cocktails codéinés se fait plutôt dans le cadre de fêtes privées et non pas dans de grandes soirées festives.

*« Un jeune de 18-19 ans skateur, intégré, qui vit chez ses parents m'expliquait que leur délire en ce moment, c'était ça, de choper des sirops codéinés... Il faisait ça en soirée privée avec ses potes, quasi toutes les semaines, apparemment. »* (Observateur espace urbain, Lille, 2016)

Néanmoins quelques consommations ont été observées en espaces festifs à Bordeaux, Lille et Lyon.

D'après le dispositif TREND, les intervenants scolaires disent ne pas repérer de différences de comportements d'usage entre filles et garçons, à Bordeaux. Une étude réalisée aux Etats Unis a montré néanmoins que l'utilisation est significativement plus fréquente chez les garçons que chez les filles.

La proportion des garçons est deux fois plus élevée (9,3% contre 3,9%). Cette étude révélait que 6.5% des étudiants américains avaient déjà consommé du purple drank. L'utilisation est plus importante chez les Hispaniques (15,6%) et les Amérindiens (16,7%) que chez les Américains d'origine asiatique (5,1%), les Afro-Américains (5,4%) et les « Blancs » (6,1%). Ceux qui ont grandi dans des environnements urbains consomment plus (12,2%) que ceux issus des zones rurales (4,0%). [14]

Il reste difficile d'établir un profil de l'utilisateur actuellement, devant le peu de recul. En effet, c'est seulement depuis peu que le dispositif TREND s'est attaché à mener une observation de ces usagers. Il faut noter que le site TREND Paris souligne qu'à travers cet usage de codéine, certains cherchent à soulager leur mal-être. En effet, certains consommateurs de ce produit sont en proie à une grande difficulté psychique ayant parfois entraîné une hospitalisation en pédopsychiatrie. Un contexte familial difficile est parfois retrouvé d'où la vigilance à avoir vis-à-vis de ses pratiques.

De plus, un certain nombre d'utilisateurs sont fortement influencés par les phénomènes de mode qui véhiculent une image tendance. [15] Devant l'expansion du purple drank, des créateurs de mode ont même lancé des lignes de vêtements dédiées à celui-ci, qui sont largement plébiscitées par les adolescents, participant à sa large diffusion (figure 6).



**Figure 6 : Exemple T-shirt à l'effigie purple drank**

*<https://www.teepublic.com/t-shirts/drank>*

# III- PHARMACOCINETIQUE

Dans cette partie, nous nous intéresserons à la pharmacocinétique des différentes substances utilisées pour le purple drank. En effet, la détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament permet de prédire l'apparition ou la durée des effets et de comprendre les éventuelles différences interindividuelles.

## III. 1- Codéine

### a. Absorption

La codéine est absorbée assez rapidement au niveau gastrointestinal. L'absorption de la codéine au niveau du tube digestif est quasi-complète avec un taux d'absorption à  $94\% \pm 4\%$ . Ceci explique que le début d'action se produit rapidement après administration orale, soit dans les 30 à 45 minutes. [16]

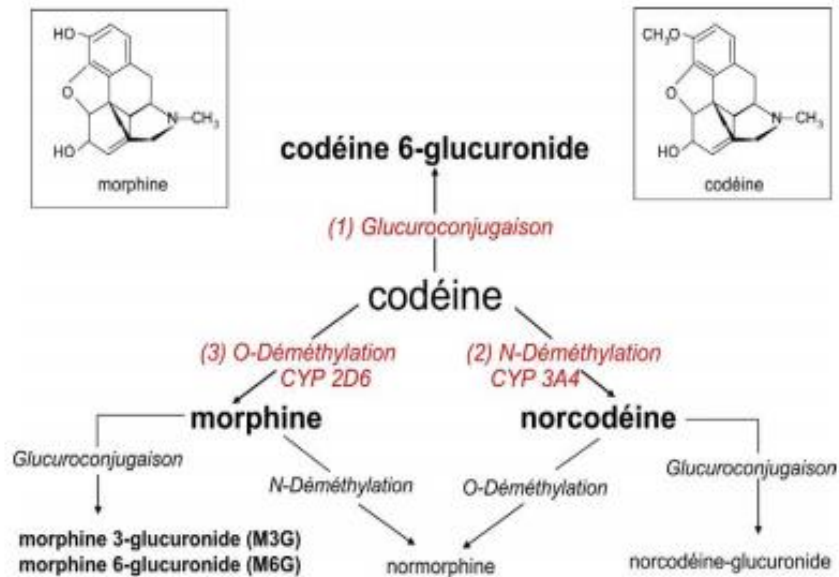
### b. Distribution

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes. Le volume de distribution est de 3,6 L / kg, ce qui indique une distribution étendue du médicament dans les tissus. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 heures (chez l'adulte). La liaison aux protéines plasmatiques est faible, environ 7% -25%.

### c. Métabolisation

Son métabolisme s'effectue surtout au niveau hépatique selon trois voies (figure 7) :

- 60 % par glucuroconjugaison pour obtenir la codéine-6-glucuronide
- 20 % par N-Déméthylation pour obtenir normorphine et norcodéine
- Et seulement 10 % par O-Déméthylation ayant comme résultat la formation de morphine.



**Figure 7 : Métabolisation de la codéine**

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

Même si des études récentes parlent du rôle analgésique du métabolite principal de la codéine, la codéine-6- glucuronide, les propriétés pharmacodynamiques de la codéine seraient surtout dues à sa transformation en morphine. De façon similaire au dextrométhorphan, la codéine est une pro-drogue. C'est un agoniste opioïde inactif, nécessitant une bioactivation par le CYP2D6 en morphine afin d'obtenir les effets recherchés dans le purple drank. Cette voie représente une voie métabolique mineure pour la codéine. Majoritairement, on observe une inactivation. La N-déméthylation suivie d'une glucuronoconjugaison est une voie plus importante mais elle produit des métabolites inactifs.

Ce métabolisme varie en fonction de facteurs génétiques, entraînant ainsi une différence de réponses à la consommation de codéine. On étudie souvent l'influence du génotype sur la variabilité de la réponse de chaque individu à un médicament. Ceci explique la variabilité des effets observés chez les consommateurs de purple drank.

Donc, certains individus recevant une dose standard de codéine, ne vont pas présenter la réponse attendue, mais soit une moindre efficacité, soit des effets indésirables ou nocifs s'ils sont des métaboliseurs rapides. Environ 5%-7% des patients sont dépourvus en CYP2D6 et n'auront pas de réponse à la codéine.

#### d. Élimination

Son élimination est majoritairement urinaire. Les produits d'excrétion apparaissent dans l'urine dans les 6 heures et 40% à 60% de la codéine est excrétée sous forme libre ou conjuguée. On retrouve également environ 5% à 15% de morphine libre et conjuguée, respectivement. Enfin, 10% sont sous forme de norcodéine libre et 20% sous forme conjuguée.

#### e. Facteurs influençant le métabolisme

Comme précédemment abordé, un des facteurs influençant est le polymorphisme génétique. Ceci correspond à l'existence au sein d'une population de variation individuelle d'un caractère génétique n'entraînant pas de conséquence pathologique mais pouvant entraîner des modifications pharmacologiques.

#### Le cytochrome P450, 2D6

Le métabolisme de la codéine en morphine se fait presque exclusivement par l'enzyme du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6.). Le CYP2D6 est un polypeptide de 487 acides aminés soumis à un important polymorphisme génétique. Or, on sait que 25 % des médicaments actuels sont métabolisés par cette enzyme dont certains possèdent une marge thérapeutique étroite (antipsychotiques, certains antidépresseurs, anti-arythmiques, antiémétiques, bêtabloquants et opioïdes). [17][18]. Selon l'activité du CYP2D6, on distingue : des métaboliseurs ultrarapides, des métaboliseurs normaux, des métaboliseurs intermédiaires et des métaboliseurs lents. Au moins 74 variant alléliques du gène CYP2D6 ont été signalés. [18]

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 varie en fréquence parmi les groupes ethniques. Les prévalences estimées sont résumées dans le tableau ci-dessous (tableau 4) [18] :

**Tableau 4 : Prévalence polymorphisme CYP2D6 parmi les différents groupes**

	Caucasiens	Noirs africains	Est asiatiques	Ethiopiens Saoudiens	Aborigènes Australiens
<b>Normaux</b>	65-80%	45-70%	40-60%	45-80%	90%
<b>Lents</b>	12-21%	1-6%	1%	1-4%	1.5%
<b>Intermédiaires</b>	1-2%	21-40%	33-51%	3-9%	0.8%
<b>Ultra-rapides</b>	1-10%	1-3%	0-2%	11-29%	0%
<b>Absent</b>	2-7%	4-6%	6%	1-3%	7.5%

La conséquence sur la réponse à la codéine est que chez les individus « lents », l'action analgésique de la codéine sera pauvre, chez les « intermédiaires », l'action analgésique sera réduite et chez les individus ultrarapides, il pourrait apparaître des effets indésirables aux doses thérapeutiques voire infra thérapeutiques (euphorie, sédation, rétention urinaire, constipation, nausées, vomissements, somnolence, vertiges, bronchospasme, syndrome douloureux abdominal aigu, dépression respiratoire...).

Une mise en garde spécifique chez l'enfant a d'ailleurs été publiée car en dehors du dosage biologique et d'éventuels antécédents, il n'est pas possible de déceler ces personnes qui représenteraient environ 2 % de la population en France. De plus, les métaboliseurs lents CYP2D6 qui ont plutôt tendance à être « résistants » à l'effet analgésique semblent protégés contre le développement d'une addiction.

**Remarque** : Le phénotype CYP2D6 peut être déterminé par un examen de laboratoire relativement simple mais encore peu pratiqué en clinique. Certains hôpitaux psychiatriques le demandent pour guider les traitements psychotropes. Il pourrait aussi se révéler utile dans les Centres Méthadone.



## Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

D'autres facteurs non génétiques interviennent également dans la variabilité du métabolisme de la codéine et notamment l'interaction avec d'autres molécules (tableau 5) [19]. Ainsi une molécule induisant une induction de la voie métabolique CYP2D6 va entraîner une augmentation de l'effet analgésique tandis qu'une molécule induisant une induction de la voie métabolique CYP3A4 va diminuer les effets et inversement pour l'inhibition.

**Tableau 5 : Inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450 2D6 et 3A4**

Cytochrome	Inducteurs	Inhibiteurs
<b>2D6</b>		> fluoxétine, paroxétine > divers (bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet)
<b>3A4</b>	> millepertuis > anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) > anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, <i>griséofulvine</i> ) > Tabac > Alcool (en prise chronique)	> inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir obicistat > antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) > macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) > amiodarone, diltiazem, vérapamil > pamplemousse (jus ou fruit)

En conclusion, la conséquence du polygénisme et des inhibiteurs/inducteurs des CYP2D6 et CYP3A4 est une réponse complexe de l'organisme. Ainsi, les effets du purple drank chez un usager donné ne sont pas totalement prédictibles. Toutefois leur connaissance permet d'être conscient de la grande individualité des réactions des usagers.

**La dose létale de codéine chez l'adulte « naïf » (ne consommant pas d'opiacés de façon chronique) est estimée autour de 500mg à 1g. Bien entendu, du fait de la grande variabilité de réponses, il faut être très prudent lors de la première consommation.**

*« La première fois que j'ai testé la codéine, j'ai bu environ 220 ml et je me suis fait assez peur avec "seulement" ça. Consommer des opiacés même la codéine n'est pas sans risque ! » (Terson, PsychoActif)*

*« Niveau dosage je ne suis peut-être pas un modèle à suivre mais pour avoir l'impression de profiter pleinement des effets (sans avoir de tolérance aux opiacés) c'est au moins du 280 300 mg pour moi (1m 84 - 62 kilos), une boîte de cachet quoi . En dessous de ça l'euphorie et la sensation de chaleur n'est pas assez forte. J'ai déjà taper du 600 mg (2 boîtes) sans avoir de problème quelconque juste mal au bide/nausée et tout qui bouge au réveil. Mais fais gaffe car c'est une entrée dans le monde des opiacés et c'est un monde dans lequel on y est si bien que des fois on a pas envie de trouver la porte de sortie, en plus avec la codé tu as un dealer dans chaque rue même pas besoin de l'appeler pour avoir ton matos take care! . » (Horrorshow, PsychoActif)*

## III. 2- La prométhazine

### a. Absorption

Environ 88% de la dose de prométhazine est absorbée après administration par voie orale, mais sa biodisponibilité est seulement de l'ordre de 13% à 40% à cause d'un important effet de premier passage hépatique. Les effets cliniques sont apparents dans les 20 minutes suivant l'administration orale. [20]

### b. Distribution

La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1 heures et demie et 3 heures. Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 13 L/kg. La fraction liée aux protéines plasmatiques est élevée, de l'ordre de 75 à 80%. La demi-vie est environ de 10 et 15 heures.

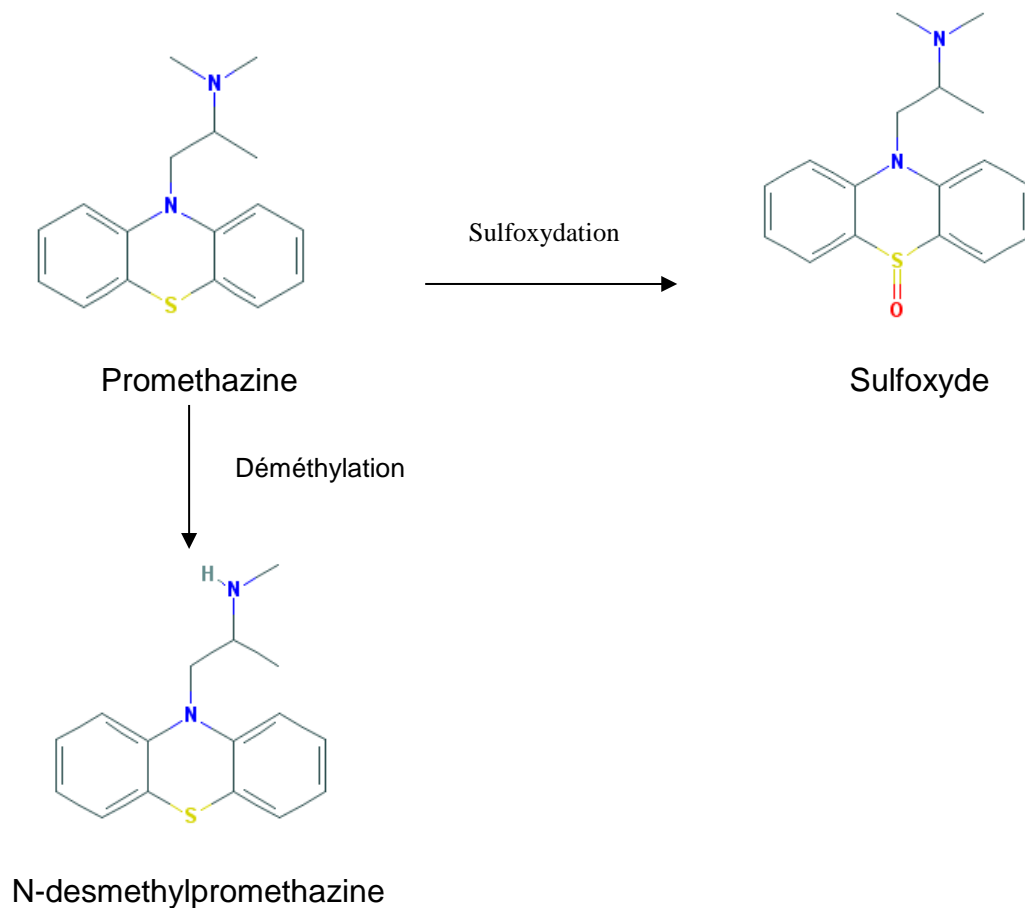
### c. Métabolisation

Le métabolisme consiste en une sulfoxydation et une déméthylation au niveau du foie (figure 8).

De plus, il semblerait que le cytochrome P450 2D6 soit aussi impliqué dans ce métabolisme.

### d. Elimination

Environ 1% de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines, une quantité infime. Les métabolites retrouvés dans l'urine sont majoritairement le sulfoxyde qui représente environ 20% de la dose, et N-desméthylprométhazine.



**Figure 8 : Voies de métabolisation prométhazine**

*<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>*

### III. 3.- Le dextrométhorphanne

#### a. Absorption

Après administration orale, le dextrométhorphanne est rapidement absorbé. Le métabolite principal du dextrométhorphanne, le dextrorphanne atteint sa concentration plasmatique maximale en 1.6 à 1.7 heures. [21]. Tout comme la codéine, le délai d'action est court. Il est de 15 à 30 minutes après administration orale. La durée d'action est d'environ 3 à 6 heures.

## b. Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration de doses de 50 mg de dextrométhorphan est estimé à 7,3 L  $\pm$  4,8 L. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1,2 à 2,2 heures mais peut aller jusqu'à 45 heures en cas de métabolisme anormal. [21]

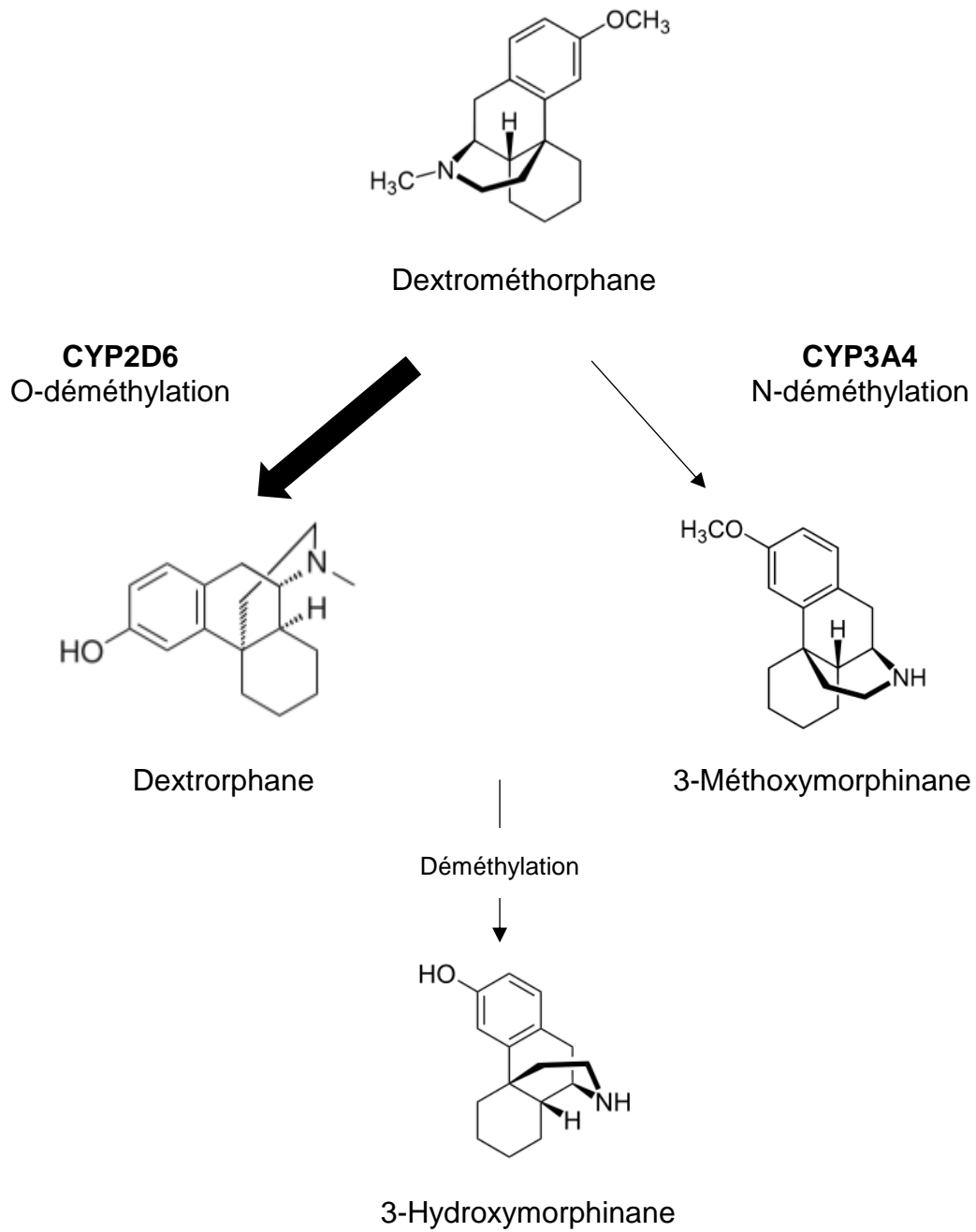
## c. Métabolisation

Après administration par voie orale, le dextrométhorphan subit un effet de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain, la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype comme vu précédemment. Ceci est à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacologie.

Le dextrométhorphan non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphan (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines. La voie du dextrorphan est largement majoritaire, de l'ordre de 75%. Le dextrorphan est un métabolite actif. Contrairement à la codéine, la voie d'activation est majoritaire. Le dextrométhorphan est un psychotrope utilisé comme antitussif ou comme hallucinogène dissociatif grâce à ses propriétés antagonistes des récepteurs NMDA. Le 3-méthoxymorphinane peut produire un effet anesthésique local. Le 3-hydroxymorphinane aurait un rôle neuroprotecteur. D'ailleurs, il est en cours d'essai aux Etats Unis pour le traitement de la maladie de parkinson (figure 9) [22].

## d. Elimination

La fraction éliminée par voie rénale dans les 48 heures suivant une administration orale, varie de 20 % à 86 % de la dose administrée. Des métabolites libres ou conjugués sont retrouvés dans les urines et seule une petite fraction de la substance active est excrétée sous forme inchangée. Moins de 1 % de la dose est éliminée dans les fèces.



**Figure 9 : Voies de métabolisation dextrométhorphane**

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

# IV- PHARMACOLOGIE

La pharmacologie permet d'étudier les mécanismes d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel elle évolue, de façon à pouvoir comprendre les effets d'une molécule. Les effets du purple drank seront donc dus à un mélange de voies d'activation dépendantes de la pharmacologie des substances actives du mélange. Les effets apparaissent habituellement dans l'heure qui suit l'ingestion de purple drank. Ces effets durent jusqu'à 6 heures. Ils sont variables et vont être fonction de la composition du mélange et de l'individu. En effet, c'est les métabolites qui sont actifs. Comme le métabolisme de la codéine et du dextrométhorphanne peut changer d'un sujet à l'autre, on aura des effets obtenus qui varient. Les effets recherchés par l'utilisateur sont une sensation de bien-être et une altération des perceptions, voire des hallucinations.

## IV. 1- Les opiacés

Les opiacés miment les effets des opioïdes endogènes : les enképhalines, les endorphines, les dynorphines. Une substance opioïde peut donc interagir avec les récepteurs aux opiacés identifiés : récepteurs mu, kappa, delta. Chaque opiacé présente un profil d'affinité spécifique vis-à-vis de ces récepteurs. A chaque type de récepteur est reliés un type d'effet et des voies de transduction propres. La codéine est un agoniste partiel. Elle exerce une action par liaison directe avec les récepteurs  $\mu$  aux opioïdes.

### a. Les endorphines : les opiacés endogènes

Pour rappel, les endorphines sont entrées dans la culture populaire comme synonyme de plaisir et de bien-être. Cette famille de peptides exerce leurs effets via l'activation des récepteurs opiacés, ces mêmes récepteurs associés à la consommation de stupéfiants dérivés de l'opium.

D'ailleurs, le mot « endorphine » consiste en une contraction des mots « endogène » et « morphine ». [23]. Les ligands endogènes des récepteurs opioïdes, aussi appelés endorphines, sont des peptides qui dérivent de peptides précurseurs plus gros par clivage enzymatique. La proenképhaline et la prodynorphine sont spécifiques des opiacés alors que la pro-opiomélanocortine est aussi, dans l'hypophyse, le précurseur de la Melanocyte Stimulating Hormone (MSH), de la lipotropine (LPH). Plus récemment, deux autres familles de peptides se sont ajoutées aux endorphines : la nociceptine (orphanine/FQ) et les endomorphines. Ces deux familles de peptides sont généralement considérées comme des opiacés non-traditionnels.

### b. Récepteurs des opiacés

Le système opioïde endogène est représenté par des peptides opioïdes et des récepteurs opioïdes qui sont très largement distribués dans le système nerveux central ainsi que dans plusieurs tissus périphériques. Le clonage des récepteurs opiacés dans les années 90 a permis la dissection de leur structure et leur fonctionnement au niveau moléculaire. Les trois récepteurs opiacés sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) de la famille du récepteur de la rhodopsine, et ils sont des exemples typiques de récepteurs couplés à la protéine G inhibitrice.

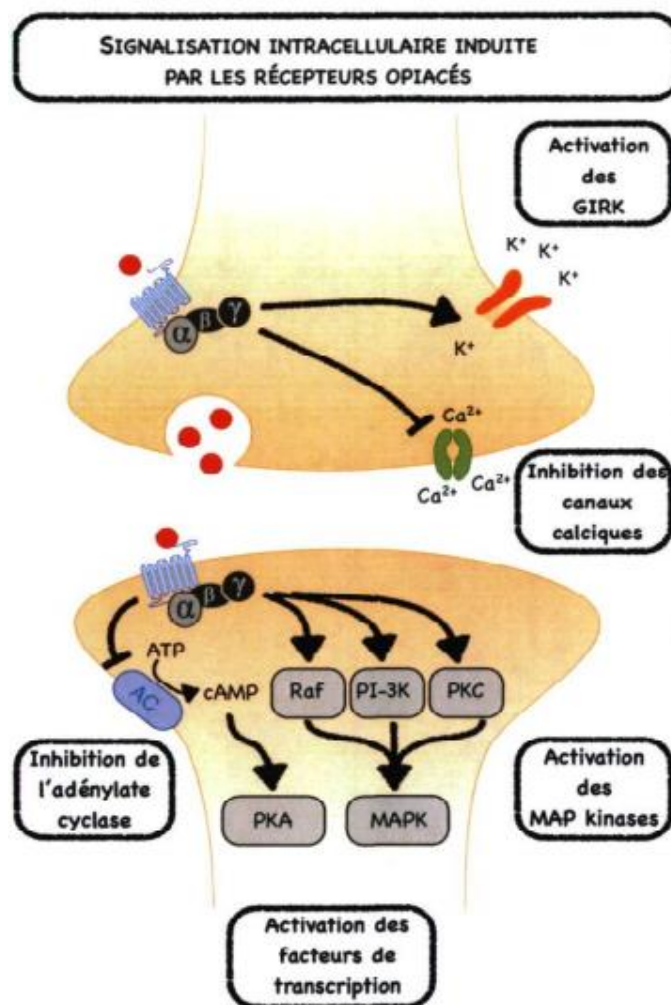
La famille des RCPG comprend environ 600 membres et compose approximativement 1 % du génome humain. Ces récepteurs consistent en un complexe protéique formé du récepteur et des sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ . Le récepteur est composé d'un domaine extracellulaire, de sept domaines trans-membranaires, ainsi que d'un domaine cytoplasmique. Les trois sous-unités de la protéine G sont liées au domaine intracellulaire. Il existerait plusieurs isoformes de ces protéines G : vingt isoformes de la sous-unité  $\alpha$ , cinq isoformes de la sous-unité  $\beta$ , et douze isoformes de la sous-unité  $\gamma$ . La liaison du ligand au domaine extracellulaire du récepteur entraîne un changement de morphologies qui permet la propagation du signal au travers de la membrane cytoplasmique. Ces événements provoquent une cascade de signalisations intracellulaires complexes qui est partiellement illustrée ci-après (figure 10). [24]



Les récepteurs opiacés sont des récepteurs couplés à la protéine G qui peuvent être localisés soit à la membrane présynaptique ou postsynaptique.

L'activation des récepteurs opiacés postsynaptiques induit une multitude de cascades moléculaires qui peuvent influencer l'activité électrique et l'expression génique. Suivant la liaison d'un ligand (cercle rouge) à son récepteur, les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  se séparent de la sous-unité  $\alpha$ .

Lorsque présynaptique, les récepteurs opiacés peuvent influencer la libération de neurotransmetteurs en inhibant les canaux calciques voltage dépendant ou en hyperpolarisant le compartiment présynaptique par l'activation des canaux potassiques (GIRK).



**Figure 10** : les différentes signalisations intracellulaires induites par les récepteurs opiacés

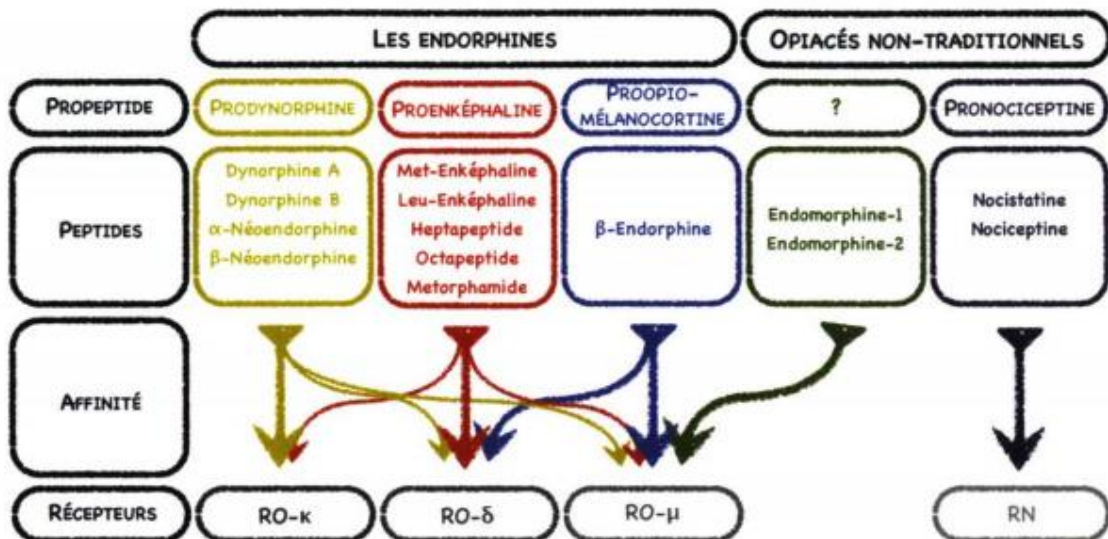
<http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/27944/27944.pdf>

On dénombre trois types de récepteurs opioïdes : les récepteurs  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) et  $\delta$  (delta) qui se divisent eux-mêmes en plusieurs sous type. Pour anecdote, il existe un quatrième type de récepteur opioïde, le récepteur nociceptine/orphanine FQ qui montre une forte homologie avec les autres récepteurs mais qui n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs comme la naloxone.

La distribution de ces récepteurs opioïdes a été obtenue grâce aux techniques de liaisons, d'hybridation in situ et d'immunohistochimie. Les récepteurs opioïdes mu qui nous intéressent du fait dans leurs implications dans la codéine, sont distribués préférentiellement dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire. Les récepteurs delta sont trouvés surtout au niveau du cortex, le striatum, et les noyaux du pont, et les récepteurs kappa dans l'hypothalamus, le noyau accubens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire. [25]

### c. Interaction récepteurs/ligands

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde (figure 11). Ainsi les dynorphines, sont les ligands endogènes des récepteurs kappa ( $\kappa$ ), la  $\beta$ -endorphine des récepteurs mu ( $\mu$ ) et les enképhalines des récepteurs delta ( $\delta$ ). Les endomorphines sont au nombre de deux et possèdent la plus grande affinité et spécificité pour les récepteurs mu ( $\mu$ ) de toutes les endorphines. Bien que la nociceptine soit structurellement proche des dynorphines, et que son récepteur présente beaucoup de similitudes avec les récepteurs opiacés, ce qui justifie qu'on la classe dans la famille des endorphines, elle ne peut pas se lier aux récepteurs opiacés classiques, et par conséquent elle constitue un système de neurotransmission distinct des endorphines. [24]



**Figure 11** : Affinité des endorphines pour les récepteurs opiacés

<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.12.001>.

#### d. Effet biologique

Les principaux effets des opioïdes sur le système nerveux central (figure 12) [26] :

- **Analgésie** : les propriétés analgésiques des opioïdes sont liées à leur capacité de changer à la fois la perception de la douleur et la réaction du malade à la douleur.

En effet, les opioïdes vont intervenir à trois niveaux :

- Au niveau médullaire, où il va y avoir un renforcement du rôle physiologique des enképhalines et une inhibition de la libération de la substance P.
- Au niveau du bulbe rachidien, où il va y avoir une activation des systèmes descendants (bloquant l'action des neurones nociceptifs).
- Et enfin, au niveau des sites supra-bulbaires, où il va y avoir une action sur la composante émotionnelle de la douleur avec une suppression sélective de la douleur (augmentation de l'état d'indifférence à la douleur

et augmentation du seuil de perception douloureuse) et une activation de tous les systèmes de contrôles de la sensation douloureuse (action dépressive directe au niveau spinal et action indirecte par renforcement des contrôles inhibiteurs).

- **Euphorie** : après une administration de morphine, un malade éprouvant une douleur, ou un toxicomane, ressent une sensation plaisante de flottement et se sent libéré de son anxiété et de sa souffrance. Cependant, les autres malades et certains sujets normaux (qui ne souffrent pas) ressentent des effets dysphoriques, état d'inquiétude accompagné d'une agitation et d'une sensation de malaise. Le mécanisme par lequel les opioïdes induisent cette euphorie est complexe et partiellement élucidé. Une des hypothèses implique le rôle du système de récompense dopaminergique méso-corticolimbique.
- **Sédation** : une somnolence et un obscurcissement de l'état de conscience vont souvent de pair avec l'action d'un opioïde. Il y a peu ou pas d'amnésie. Ces effets sont fréquents chez les sujets âgés.
- **Dépression respiratoire** : la dépression respiratoire constitue la cause primaire de morbidité sous traitement par les opioïdes et une cause majeure de mortalité par intoxication. Tous les analgésiques opioïdes peuvent entraîner une dépression respiratoire en inhibant les centres respiratoires du tronc cérébral, par diminution de leur sensibilité au taux sanguin de CO<sub>2</sub> causant la déprime de toutes les phases de la respiration (amplitude - rythme – volume). On parle de rythme de Cheyne Stokes.
- **Action anti-tussive** : l'inhibition du réflexe de toux est un effet connu des opioïdes notamment la codéine par un effet direct sur le centre de la toux.
- **Myosis** : on observe une contraction des pupilles avec pratiquement tous les agonistes opioïdes.

- **Epilepsies et convulsions** : Certains cas de convulsion ont été décrits notamment chez des enfants et chez des personnes traitées par les morphiniques pour des douleurs en stade terminal.
- **Nausées et vomissements** : les analgésiques opioïdes peuvent activer la zone gâchette chémoréceptrice au niveau de l'area postrema et ont peut-être un effet sur l'appareil vestibulaire, provoquant ainsi des nausées et des vomissements à faible dose. A l'inverse, à forte dose, ils peuvent avoir un effet antiémétique par dépression du centre de vomissement.

Sous type de récepteur	Fonction	Affinité des peptides opioïdes endogènes
<b>Mu (<math>\mu</math>)</b> <i>Pré et postsynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal et supra-spinal* Sédation Propriétés euphorisantes Propriétés dépressives respiratoires ( <i>au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu et du noyau parabrachial</i> ) Induction de la dépendance physique	$\beta$ -endorphine > enképhalines > dynorphines
<b>Delta (<math>\delta</math>)</b> <i>Essentiellement présynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal	Enképhalines >> $\beta$ -endorphine et dynorphines
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b> <i>Essentiellement présynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal Activité hallucinogène Myosis Sédation	Dynorphines >> $\beta$ -endorphine et enképhalines

\* Les récepteurs opioïdes  $\mu$  modulent la réponse aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, la nociception siégeant essentiellement au niveau supra-spinal.

\*\* Les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$  modulent la nociception thermique et chimique viscérale essentiellement au niveau spinal (moelle épinière pour les récepteurs  $\delta$  et corne dorsale de la moelle épinière pour les récepteurs  $\kappa$ ).

**Figure 12** : Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes

<http://www.theses.fr/2012PA05P617.pdf>

En dehors des effets sur le système nerveux central, d'autres effets sont périphériques et s'exercent sur les systèmes suivants :

- **Système cardiovasculaire** : les opioïdes sont capables d'induire une vasodilatation périphérique, une réduction de la résistance périphérique et une inhibition des réflexes des barorécepteurs. Ceci peut être à l'origine d'hypotension orthostatique observée essentiellement quand le patient passe de la position couchée à la position debout.  
De plus, la plupart des opioïdes entraînent une bradycardie modérée. Des cas de torsades de pointes et d'allongement de l'intervalle QT ont été observés sous méthadone.
  
- **Tractus gastro-intestinal** : On estime qu'environ 40 à 95% des patients traités par les opioïdes souffrent de constipation. En effet, les agonistes opioïdes sont capables de réduire l'activité propulsatile des intestins et de réduire les sécrétions intestinales ce qui peut entraîner une augmentation de la viscosité des matières fécales par réduction de l'apport d'eau. A cela s'ajoute une réduction du stimulus de défécation et une augmentation du tonus du sphincter anal.  
De plus, les opioïdes contractent le muscle lisse des voies biliaires, ce qui peut provoquer une colique hépatique et des spasmes biliaires.
  
- **Autres** : rétention urinaire, vasodilatation périphérique notamment au niveau de la peau du visage, du cou et du thorax (rougeur), prurit, immunodépression, diminution de la sécrétion d'hormones hypophysaires (LH, FSH, ACTH), augmentation de la prolactine et de la GH, hypothermie à forte dose, diminution des sécrétions salivaires, diminution des sécrétions acides au niveau de l'estomac et une augmentation de la vidange gastrique, et diminution de la diurèse essentiellement à cause d'une augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétiques.

### e. Effets recherchés lors d'un usage détourné

Les effets de la codéine sont bien connus et sont en lien avec les opiacés : décontractant, déstressant et désinhibant. La codéine est un agoniste partiel des récepteurs opiacés  $\mu$  et ses effets psychoactifs sont liés à son action sur le système opioïde cérébral. La consommation d'opiacés se traduit dans un délai très court par des sensations d'apaisement, d'euphorie et d'extase. C'est cette sensation que recherchent les usagers du purple drank et notamment avec l'utilisation de sirops codéinés. Les amateurs de purple drank parlent d'un effet « lean ». Cet effet est souvent décrit par les internautes.

*« Les effets c'est genre un rush tu vas sentir une grosse chaleur en toi qui monte, le cuir chevelu qui va commencer à te démanger un gros smile vas s'étendre sur ton visage tu vas commencer à fermer les yeux et ton nez vas vouloir rejoindre le sol ! Après aux dosages récréatifs ce qui est vraiment intéressant c'est les rêves éveillés que tu fais genre si t'es avec des amis tu vas parler à quelqu'un mais en fait tu vas lui parler dans ton rêve du coup tu vas dire quelque chose qui y'a rien avoir avec la réalité. »* (Horroshow, PsychoActif)

Dans l'étude TREND, les utilisateurs décrivent comme motivation la recherche d'effets planants, proches de ceux du cannabis. La détente obtenue serait plus accentuée avec une sensation de « ralentissement du rythme cardiaque ». Une sensation d'ivresse est décrite, analogue aux effets de l'alcool. Ce mélange médicamenteux devient une alternative de choix pour les non consommateurs d'alcool, y compris pour des raisons culturelles. Des usages à visée hypnotique sont rapportés de façon rare. Dans ce cas, la prise de médicaments codéinés seuls est privilégiée. La durée des effets de la codéine est d'environ 3 heures, un intervalle de 6 heures entre les prises est recommandé.

*« Timide et réservée, j'ai retrouvé en la codéine cet effet que j'avais tant chéri avec l'hero : non seulement le bien-être, l'apaisement etc.. mais également la créativité, j'étais sûre de moi, de mes opinions, mon travail s'en ressentait puisque j'étais une pile, motivée pour tout, tout le monde m'aimait et me complimentait sur mon physique et ma personnalité.... »* (Mia, PsychoActif)

« Une impression de légèreté, comme de voler mais des fois des nausées et la tête qui tourne. » (Etudiante dentaire, Bordeaux, 2016)

## IV. 2- Les antihistaminiques

Les antihistaminiques sont des inhibiteurs des récepteurs de l'histamine et sont classés en deux groupes, H1 et H2.

Les antihistaminiques H1 sont très utilisés dans le traitement de diverses manifestations d'origine allergique car la majorité des effets biologiques survenant au décours d'un processus allergique impliquent les récepteurs H1 (Tableau 6).

### a. Les antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H<sub>1</sub>, sont pour la plupart, des antagonistes compétitifs réversibles, très sélectifs des récepteurs H<sub>1</sub>. Ils inhibent les effets H<sub>1</sub> de l'histamine et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses qu'elle soit libérée suite à une réaction allergique ou suite à une histaminolibération non allergique. [27] Ils ne s'opposent pas aux réactions antigène/anticorps, ni à la libération d'histamines.

Par ailleurs, outre leur effet antihistaminique, beaucoup de produits ont un ou plusieurs effets pharmacologiques parallèles à prendre en compte et notamment une action atropinique aussi appelée anticholinergique ou antimuscariniques. En effet, certains anti H<sub>1</sub> sont aussi des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et présentent donc des effets anticholinergiques. Cette action pourra être considérée comme un authentique effet indésirable en thérapeutique courante mais pourra, au contraire, être exploitée lors de l'utilisation d'un anti H<sub>1</sub> en prémédication pré-opératoire, pour un traitement antinaupathique ou des crises de vertiges. [27]

Certaines molécules pourront présenter aussi un effet adrénolytique c'est-à-dire qu'elles s'opposent à l'action de l'adrénaline et la noradrénaline.



Sur le plan périphérique, elles vont s'opposer à l'action vasoconstrictrice et sur le plan central vont entraîner un effet sédatif.

**Tableau 6 : Effet biologique de l'activation des récepteurs Histamine**

Tissu	Récepteurs impliqués	Effets biologiques
Poumon	H1	Œdème
Estomac	H2	Hyperacidité Ulcères
Intestin	H1	Bronchoconstriction Contraction
Cœur	H1	Inotrope +
Artère	H1 et H2	Vasodilatation Œdèmes
Système nerveux central	H1	Migraines Stimulation éveil
Muqueuse nasal	H1	Vasodilatation Sécrétion
Peau	H1 et H2	Vasodilatation (érythème) Œdèmes Douleurs

### b. Effets biologiques

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont utilisés pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite, rhume des foins, conjonctivite). Ils ne sont pas efficaces dans l'asthme. Ils sont insuffisants à eux seuls pour traiter un choc anaphylactique ou un œdème du larynx mais ils pourraient les prévenir.

Il est habituel de classer les antihistaminiques H<sub>1</sub>

- soit en fonction de leur ancienneté et de leur effet sur la vigilance : les « anciens », sédatifs, et les « nouveaux », non sédatifs,
- soit en fonction de l'existence ou non d'un effet parallèle atropinique.

Cette distinction est souvent à nuancer car un produit considéré comme non sédatif ou non atropinique peut, dans certaines circonstances ou chez certaines personnes, entraîner des manifestations correspondant à ces effets. Leur effet sédatif repose sur une action antagoniste au niveau des récepteurs cérébraux à l'histamine (H<sub>1</sub>), notamment au niveau de l'hypothalamus postérieur ventrolatéral intervenant dans la régulation de l'éveil. L'existence d'une activité anticholinergique associée à l'action antihistaminique pourrait être un facteur de potentialisation de l'effet sédatif. Les effets de ces produits sur les différents paramètres du sommeil ont été peu étudiés en raison de l'ancienneté d'un grand nombre de ces molécules, utilisés davantage dans l'allergie que dans l'insomnie. [28]

Ils possèdent pour la plupart une activité antitussive qui est modeste par elle-même mais qui potentialise les effets des antitussifs centraux morphiniques.

Les premiers antihistaminiques H<sub>1</sub> entraînent habituellement une somnolence et leur prescription aux personnes devant avoir une activité demandant une vigilance normale, comme la conduite d'un véhicule, est contre-indiquée. Par leur effet adrénolytique  $\alpha$ , surtout lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale, ils pourraient s'opposer à l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline, administrée par exemple en cas de choc anaphylactique.

Les nouveaux antihistaminiques H<sub>1</sub> n'entraînent qu'exceptionnellement une somnolence. Cette possibilité, même rare, doit cependant être prise en compte lors d'une première prescription. Il n'est pas conseillé de prescrire un antihistaminique H<sub>1</sub> sédatif chez l'enfant de moins de 1 an car, bien que ceci ne soit pas démontré, il pourrait augmenter le risque de mort subite.

Pour les effets indésirables de type atropinique, on peut trouver une sécheresse buccale, une tachycardie, une rétention urinaire, des troubles de l'accommodation, une constipation, une confusion mentale.

Des phénomènes de tolérance sont observés avec ces produits, présentant des effets psychoactifs non négligeable (sédation, effet atropinique). Cette tolérance peut aboutir à un usage abusif voire à une pharmacodépendance. [28]

Divers autres effets indésirables des antihistaminiques H<sub>1</sub> ont été signalés, notamment des réactions allergiques, de l'hypotension orthostatique, une confusion mentale, des hallucinations et des crises convulsives par abaissement du seuil épileptogène

### c. Effets recherchés lors d'un usage détourné

Bien évidemment, les antihistaminiques qui vont être le plus souvent détournés sont ceux aux effets sédatifs et/ou adrénolytique.

La prométhazine est de ce fait un excellent candidat pour le purple drank car elle possède un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique central, qui va renforcer la sensation de flottement et de bien-être de l'opiacé. Certains utilisateurs décrivent même des hallucinations. Elle possède aussi un effet adrénolytique périphérique pouvant retentir sur le plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique) et un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques.

Mais d'autres molécules peuvent faire l'objet d'un mésusage (Tableau 7).

*« Pour la codéine on a fait une enquête sur ce qu'on appelle le purple drank. On a affaire à des très jeunes qui tombent sur les recettes sur le net et font un peu n'importe quoi. Depuis 2 ou 3 ans il y en a quand même une dizaine qui s'est retrouvée aux urgences, avec des troubles de la vigilance ; un gamin a convulsé à cause de la prométhazine. Le plus jeune âge qu'on ait eu c'est 11 ans. »* (Groupe focal sanitaire, Lille, 2015)

*« La promethazine, ça fait vraiment tripper à haute dose, ça déconnecte, donne une autre façon de voir le monde et les choses, donne des hallus yeux fermés... ça a vraiment des effets particuliers et il y a un risque de bad »* (Silmarien PsychoActif)

Dans le cas du purple drank, l'antihistaminique n'a pas seulement vocation à augmenter la sédation mais aussi éviter le prurit. Donc certains usagers vont se tourner vers des antihistaminiques en vente libre non sédatifs (Tableau 8).

**Tableau 7 : Tableau non exhaustif des principales spécialités détournées**

Spécialités	Molécules	Effet
<b>Phenergan®</b> <b>Rhinathiol®</b>	Prométhazine	Anti histaminique Anticholinergique Adrénolytique
<b>Donormyl®</b> <b>Lidène®</b>	Doxylamine	Anti histaminique Anticholinergique
<b>Toplexil®</b>	Oxoméazine	Anti histaminique Anticholinergique Adrénolytique
<b>Polaramine®</b>	Dexchlorphéniramine	Anti histaminique Anticholinergique Adrénolytique
<b>Dimegan®</b>	Bromphéniramine	Anti histaminique Anticholinergique Adrénolytique
<b>Dramamine®</b> <b>Mercalm®</b> <b>Nausicalm®</b>	Dimenhydrinate	Anti histaminique Anticholinergique Adrénolytique
<b>Théralène®</b>	Diphenhydramine	Anti histaminique Anticholinergique Adrénolytique

**Tableau 8 : Tableau non exhaustif spécialités disponibles non sédatives**

Spécialités	Molécules	Effets
<b>Zyrtec®</b>	Cétirizine	Anti histaminique
<b>Clarytine®</b>	Loratadine	Anti histaminique

Le potentiel toxicomanogène des antihistaminiques a été décrit. Ces molécules produisent bien des effets renforçateurs et potentialisent les effets euphorisants d'autres drogues.

## V- TOXICITE

En mars 2013, un célèbre rappeur hip-hop Lil Wayne a passé plusieurs jours dans une unité de soins intensifs dans un hôpital de Los Angeles à la suite d'un surdosage et donc d'une intoxication aiguë au purple drank. Les effets toxiques sont en effet nombreux. Bien entendu, combinées et utilisées à forte dose, ces molécules sont très dangereuses. Le risque principal est la dépression respiratoire qui survient à court terme ou des complications cardiaques (notamment troubles du rythme). Certains utilisateurs rapportent un syndrome de sevrage à l'arrêt, mais ceci est peu documenté. De même, des phénomènes d'hétéro-agression et d'auto-agression seraient possibles lors d'intoxication massive au dextrométhorphan et à la prométhazine. L'abus chronique de ces sirops conduirait à des altérations du système dopaminergique et des lésions cérébrales graves.

*« Hum... fait gaffe au paracetamol si ton medoc en contient et vas-y vraiment mollo... pour tout un tas de raisons, la codeine est la petite porte aux plaisir opiacé, et je peux te jurer que ce n'est pas anodin. Mais bon, si tu as envie vas-y. Fait juste attention à toi . »* (Neo, Psychoactif)

### V. 1- Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est la toxicité induite par l'administration d'une dose unique et massive d'un produit toxique. Il s'agit d'un surdosage. La dose étant importante, on observe une symptomatologie qui se traduit par des effets toxiques. De manière générale, le traitement des intoxications aiguës est symptomatique et parfois évacuateur, épurateur et/ou spécifique (antidotes). [29]. Le risque majeur est la survenue de la mort comme observé chez certains rappeurs. Ce risque survenant à court terme est dû à une overdose aux opiacés par surconsommation de codéine. Les quantités de sirop utilisées sont souvent bien au-delà des doses thérapeutiques avec 200 à 500 ml par cocktail. Le risque est augmenté lors de mélanges avec l'alcool ou d'autres produits psychoactifs. On observe dans les situations critiques : un tableau d'insuffisance respiratoire massive, avec une défaillance cardiaque.

### a. La codéine

Le surdosage en codéine est caractérisé, dans une première phase, par une dépression aiguë des centres respiratoires qui induit cyanose, ralentissement respiratoire et somnolence, rash, prurit, ataxie et plus rarement un œdème pulmonaire de mécanisme mal élucidé.

Dans les cas les plus sévères, on observe un ralentissement de la fréquence respiratoire pouvant aller jusqu'à des pauses respiratoires, un myosis serré en tête d'épingle, des convulsions, un assèchement des muqueuses, des signes d'histaminolibération franche (bouffissure du visage, prurit intense), une bradycardie, une hypotension artérielle, une hypothermie, une diminution des réflexes allant jusqu'à l'aréflexie, et notamment l'inhibition du réflexe de la toux, également une rigidité des muscles striés, surtout au niveau du tronc, une augmentation du tonus des muscles lisses avec constipation et rétention urinaire, et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma défini comme calme. [30]

Chez l'enfant, le seuil toxique est de 2 mg/Kg en prise unique et chez l'adulte, la dose létale est estimée à 0,5 à 1,0 g de codéine ( $\pm$  7 à 14 mg/Kg). Ces estimations ne prennent pas en compte le polymorphisme génétique. [9] Il ne faut pas sous-estimer le polymorphisme génétique qui peut être responsable d'une overdose à des doses thérapeutiques voire infra thérapeutiques et qui rend les usagers particulièrement fragiles lors de la première exposition. Enfin certaines pathologies chroniques, notamment l'asthme, vont aussi accroître le risque de dépression respiratoire en cas d'abus.

Bien entendu, l'association opioïdes + alcool + sédatifs accroît les risques de dépression respiratoire et de décès, et on la retrouve souvent dans les overdoses ayant une issue fatale.

La prise en charge d'une overdose par opioïdes consiste à corriger la perturbation de l'hématose par une oxygénothérapie ou une ventilation au masque dans un premier temps.

Néanmoins, en cas d'ingestion importante, de collapsus ou d'intoxication mixte, il convient de préférer une intubation et ventilation mécanique, afin d'assurer une oxygénothérapie tissulaire.

Le traitement antidotique est basé sur la naloxone, antagoniste compétitif pur des récepteurs opioïdes, sans effet agoniste et ne modifiant pas l'élimination du toxique. La naloxone est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes  $\mu$  préférentiels, agonistes partiels et agonistes-antagonistes. Elle est inefficace sur la buprénorphine en raison de sa trop forte affinité pour les récepteurs  $\mu$ . La naloxone permet de lever la dépression respiratoire produite par les opiacés, en même temps qu'elle améliore la conscience. [31][32]

### b. Le Dextrométhorphané

Il faut savoir qu'une dose minimale de 120 mg est nécessaire pour produire des effets psychotropes. Les utilisateurs ingèrent donc fréquemment des doses de l'ordre de 200 à 400 mg pour obtenir les effets recherchés. Du fait qu'une tolérance aux effets psychotropes se développe rapidement, les utilisateurs montent les doses jusqu'à 1000 mg, expliquant ainsi les effets toxiques observés. Or, les usagers récréatifs du dextrométhorphané décrivent des effets apparaissant en plateau en fonction du dosage.

Ainsi, pour une dose ingérée de 100 à 200 mg, on observe une tachycardie, une hypertension, des nausées, une mydriase, une hypersudation, un nystagmus, une euphorie, une diminution de la coordination motrice et des crises de « fou rire ».

Entre 200 et 400 mg, on observe des hallucinations ainsi qu'une démarche ataxique comparée à une marche de zombies.

Entre 300 et 600 mg, on peut trouver un état agité ou somnolent. Les patients très agités peuvent même développer une hyperthermie et une acidose métabolique.

Entre 600 et 1500 mg, on observe un état dissociatif poussé caractérisé par des perturbations touchant des fonctions normalement intégrées, comme la conscience, la mémoire, l'identité ou la perception de l'environnement. [33]



Les effets indésirables semblent plus importants chez certaines personnes. On estime que jusqu'à 10% de la population caucasienne est génétiquement déficiente partiellement ou totalement pour le CYP 2D6, ce qui a pour effet de prolonger et d'accentuer les effets indésirables du dextrométhorphan.

Le dextrométhorphan et son métabolite actif pourraient affecter les récepteurs opioïdes et peuvent provoquer un coma et une dépression respiratoire, mais ceci à très fortes doses.

Les cas identifiés dans la Base nationale des cas d'intoxications (BNCI) du SICAP de Toulouse révèlent d'une façon intéressante en Midi-Pyrénées, que les spécialités à base de dextrométhorphan sont les plus souvent impliquées dans les intoxications sévères. Ces données obtenues sur des patients âgés de 13 à 26 ans, montrent que dans 10 cas, on trouve le dextrométhorphan (10 cas), dans 4 cas de l'alimémazine et enfin seulement dans 1 de la codéine. Douze patients sur 15 ont été hospitalisés, majoritairement après consommation de dextrométhorphan. Le patient ayant consommé une boisson classique purple drank (Euphon et soda) était asymptomatique. Par contre pour les autres, il s'agissait de cas sévères avec des atteintes neurologiques (convulsion, confusion/agitation, ataxie, mydriase) et cardiovasculaires (tachycardie, HTA). Deux d'entre eux souffraient d'hyperthermie. Un patient était dans le coma. Cette enquête a permis de mettre en évidence un risque toxique important avec le dextrométhorphan.

De plus, le blocage des récepteurs NMDA entraîne une psychose qui pourrait être exacerbée lors d'une utilisation chronique. Il a été observé chez les usagers de dextrométhorphan, des effets psychiatriques spécifiques qui comprennent la paranoïa, divers types de délires, la dépersonnalisation, de graves changements dans l'image corporelle, l'euphorie, de l'agressivité, altérations de l'état d'humeur, impulsivité, hallucinations et perte des frontières de l'ego. [34]

Plusieurs actes récents d'hétéro ou d'auto agressivité ont été rapportés lors d'intoxications massives au dextrométhorphan. [33][35][36]

Du charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption pour réduire le passage sanguin.

### c. La prométhazine

En cas de surdosage, la prométhazine provoque une dépression du Système Nerveux Central (SNC), une somnolence, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, l'abaissement du seuil épileptogène et peut provoquer une mort subite. On pense que la prométhazine augmente les effets des opioïdes.

De plus, un toxisyndrome anticholinergique est souvent observé associant fièvre, tachycardie, flush, hallucinations visuelles et auditives, agitation, muqueuses sèches, mydriase, rétention urinaire, troubles gastro-intestinaux et delirium. Ce dernier étant la conséquence la plus importante en termes de morbidité et de besoins en ressources.

Le delirium est un syndrome cérébral organique, le plus souvent aigu, susceptible d'accompagner diverses affections, et associant une perturbation de la conscience, de l'attention, de la mémoire, de la perception de soi et de l'environnement, de la pensée, du sommeil et des émotions. [37]

### d. Purple drank

Plusieurs cas d'hospitalisations d'adolescents ont été rapportés à la suite de l'ingestion du fameux cocktail. Suivant les variabilités interindividuelles, les mélanges effectués, le dosage des principes actifs et les produits associés, on va avoir des tableaux cliniques différents, avec des symptômes proches des intoxications précédentes et souvent des symptômes exacerbés par le mélange.

Nous allons développer deux cas cliniques, suite à une co-ingestion, représentatifs de cette dérive.

Une adolescente de 14 ans trouvée dans un état de conscience fluctuant, avec une alternance de périodes de somnolence (Glasgow à 12) et de courts épisodes d'hétéro-agressivité de quelques minutes, au domicile de son ami de 15 ans lui-même retrouvé dans un état somnolent puis confus, agité avec des hallucinations visuelles.

Ils ont ingéré à deux, un flacon de 300 ml d'Euphon®, 3 plaquettes de 10 comprimés de Phenergan® 25 mg, des sodas pour elle, des boissons alcoolisées pour lui (1.5 g/L), ainsi qu'une cigarette de cannabis chacun.

Bien que l'état clinique du jeune homme se soit normalisé après quelques heures de surveillance, celui de la jeune fille a été plus préoccupant. La somnolence n'a diminué que 6 heures après l'ingestion puis elle a continué à présenter des bouffées délirantes aiguës avec une agitation constante, des délires, des hallucinations visuelles, et une hétéro-agressivité durant 36 heures. Elle présentait un syndrome anticholinergique (tachycardie, sécheresse oculaire et buccale) et les bouffées délirantes ont nécessité la mise en place d'un traitement par diazepam.

Dans ces cas cliniques, on observe bien deux phases dans la symptomatologie des patients : une première phase de somnolence au cours de laquelle les effets de la codéine sont prédominants puis une phase d'agitation, d'hallucinations et de délires dû à la prométhazine. Un syndrome anticholinergique est observé. C'est les effets de la prométhazine qui sont observés dans la dernière phase du fait de sa plus longue demi-vie.

Dans ce cas clinique, on peut bien imputer ces deux phases au purple drank car la jeune fille n'a pas bu d'alcool et la quantité de cannabis consommée est bien trop faible. Mais on peut s'inquiéter des conséquences encore plus graves qu'aurait entraîné une poly-intoxication.

En effet, le risque de décès par dépression respiratoire est majoré quand il y a une polyintoxication mêlant opiacés, benzodiazépines et/ou alcool.

De plus, une étude montre que les substances composant le cocktail ont un effet dose-dépendant. Ainsi la probabilité de délire est estimée à 31 en cas de consommation de 250 mg de prométhazine versus 55 pour 1000 mg. [38]

La prise en charge de l'intoxication consiste en une prise en charge symptomatique. Des auteurs ont aussi rapporté l'efficacité du charbon activé pour diminuer le risque de délire si le traitement est administré dans les 2 heures après l'ingestion. La prise en charge n'est actuellement pas codifiée.

Cette toxicité aigüe du purple drank est d'autant plus préoccupante qu'elle concerne une population de jeunes usagers qui n'ont pas forcément la maturité, le recul et les connaissances nécessaires pour appréhender les différents risques.

En France, deux décès ont déjà été répertoriés mais on trouve des cas de décès liés à des variantes du purple drank dans d'autres pays comme la Suisse. [10]

## V. 2- Toxicité chronique

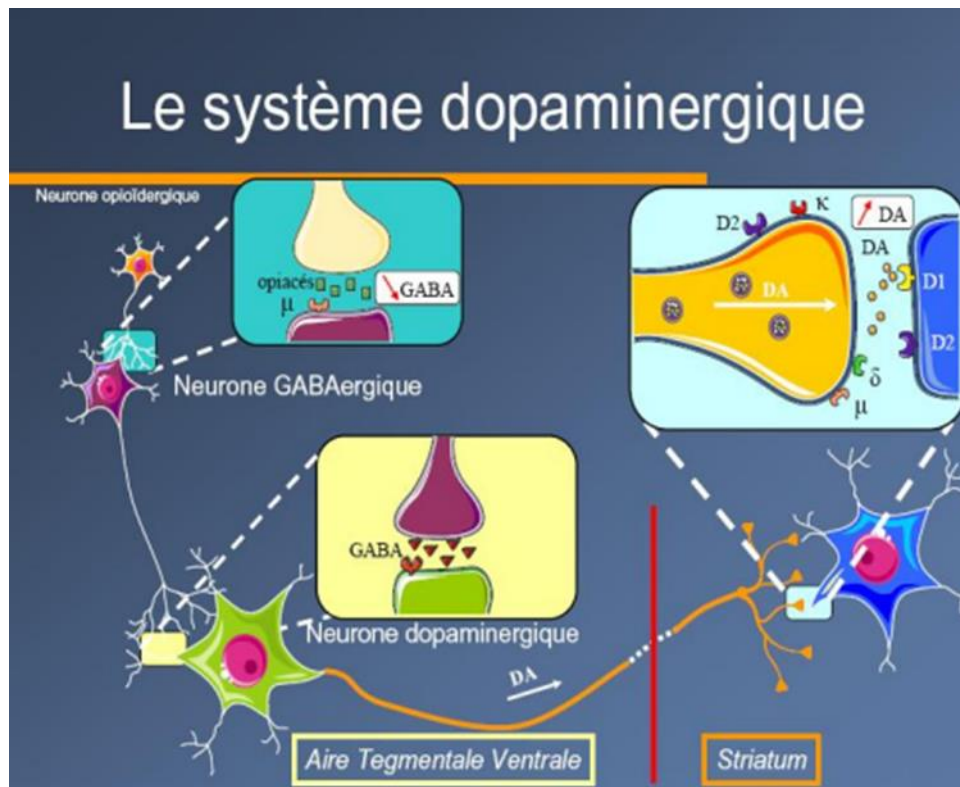
La toxicité chronique est la toxicité induite par l'absorption de petites doses même très faibles de certains poisons de façon répétée et pendant une longue période. Cela produit une intoxication beaucoup plus insidieuse, car elle apparaît sans aucun signe d'alarmes. Des effets toxiques peuvent donc apparaître lorsque l'on consomme de façon régulière du purple drank.

Un des effets rapportés est un pouvoir addictogène. L'addiction aux drogues conduit à d'importantes altérations adaptatives dans les circuits de récompenses du cerveau. Plusieurs systèmes de neurotransmissions sont impliqués dans ces modifications. Cependant, un des systèmes neurochimiques qui joue un rôle essentiel dans l'addiction est le système opioïde endogène. Les récepteurs opioïdes et les peptides opioïdes endogènes sont très largement présents dans les structures cérébrales qui contrôlent les phénomènes de récompenses. La prise chronique de drogues entraîne, directement ou indirectement, une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique. Pour leur part, les opioïdes augmentent la libération de dopamine dans le système limbique par l'activation des récepteurs mu ( $\mu$ ) et delta ( $\delta$ ) dans le noyau accumbens (NAc), et par l'inhibition de l'activité GABAergique induite par les récepteurs mu ( $\mu$ ) au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) (figure 13) [25].

L'activation neuronale dopaminergique provoquée par les plaisirs naturels ne dure que quelques instants, alors qu'elle est beaucoup plus longue lorsqu'elle est provoquée par la prise de drogues. Le consommateur à la recherche de cette sensation de plaisir, va être poussé à consommer à nouveau. On parle alors de pouvoir addictif.

L'addiction est donc caractérisée par :

- L'utilisation compulsive d'une drogue,
- La perte de contrôle dans l'usage malgré ses conséquences négatives,
- Et la rechute, avec reprise de la consommation même après de longues périodes d'abstinence.



**Figure 13** : Représentation schématique de l'activation du système dopaminergique suite à la stimulation des récepteurs opioïdes

<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.12.001>

### a. La codéine

Lors de la consommation chronique de purple drank, la toxicité chronique de la codéine à de telles doses est difficile à estimer du fait de la nouveauté du phénomène et donc du peu de recul que nous possédons.

Cependant certains effets ont été mis en évidence chez des patients prenant de la codéine, ou de manière générale, des opioïdes en traitement chronique.

➤ Dysfonction intestinale

Bien que l'on parle principalement de constipation, la consommation chronique d'opioïde peut conduire à une dysfonction intestinale plus généralisée et caractérisée par une constellation de symptômes, y compris les selles sèches, la fatigue, l'évacuation incomplète, les ballonnements, la distension abdominale et l'augmentation du reflux gastro-œsophagien. La constipation est donc l'un des effets indésirables les plus courants et les plus gênants.

En effet, une étude américaine portant sur des patients souffrant de douleurs non cancéreuses chroniques, traités avec des opioïdes, montre que la constipation limite leur productivité au travail et la qualité de vie globale. Ainsi, on trouve des niveaux plus élevés d'absentéisme, des niveaux inférieurs de présentéisme, une diminution de la productivité globale du travail et une altération des activités chez les patients traités par opioïdes par rapport aux témoins sains. [39]

➤ Dysfonction endocrinienne

Plusieurs études chez l'homme et chez les animaux ont révélé que les opioïdes induisent l'hypogonadisme en supprimant l'axe hypothalamique-hypophysaire-gonadique. L'utilisation prolongée d'opioïdes entraîne des changements endocriniens, y compris une réduction de la fonction sexuelle, une diminution de la libido, une infertilité, des troubles de l'humeur, de l'ostéoporose et de l'ostéopénie.

Les opioïdes endogènes et exogènes modulent la fonction gonadale principalement en agissant sur les récepteurs opioïdes dans l'hypothalamus. L'effet résultant de cette modulation entraîne une inhibition de la sécrétion d'hormones libérant des gonadotrophines, une réduction de la testostérone et une augmentation du taux de prolactine.

D'autres mécanismes ont également été émis comme une augmentation de la production de globulines liées à l'hormone sexuelle, ce qui diminue la testostérone libre disponible, ce qui se traduit par une déficience en androgènes induite par les opioïdes.

Bien qu'il y ait un déclin progressif des taux de testostérone par un vieillissement normal, l'utilisation chronique des opioïdes peut réduire les taux de testostérone, en particulier chez les hommes, quel que soit leur âge. Les symptômes de l'hormone androgène réduite pour les hommes comprennent, mais sans s'y limiter, la diminution, de la libido, de la fonction sexuelle, des érections spontanées, des cheveux du visage et du corps, du nombre de spermatozoïdes et de la densité minérale osseuse.

D'autres effets de la réduction des taux d'androgènes incluent l'inconfort des seins, les bouffées de chaleur et les sueurs. Un déclin des niveaux d'androgènes entraîne également une réduction de l'énergie, de la motivation, de la confiance en soi et du sommeil.

Bien que moins drastiques que chez les hommes, les femmes courent également un risque accru de carence en androgènes. Avec une utilisation prolongée des opioïdes, les femmes peuvent également connaître de faibles taux d'œstrogène et de testostérone. Leurs effets secondaires incluent la dysménorrhée, l'aménorrhée et la dépression, ainsi que le déclin de la densité osseuse mentionné plus haut, en particulier chez les femmes post-ménopausées.

Bien que les données de diverses études aient été faibles, la prévalence de l'hypogonadisme semble être élevée parmi les utilisateurs d'opioïdes, avec 75 à 100% des consommateurs d'opioïdes étudiés avec des symptômes et/ou des signes chimiques d'hypogonadisme. L'hypogonadisme survient avec une diminution des taux de LH / FSH chez les mâles et les femelles dès une semaine après le début du traitement par les opioïdes, avec des taux de LH plus affectés chez les hommes. En fait, les concentrations de testostérone diminuent de plus de 50% en quelques heures après la prise d'un opioïde et le retour à la ligne de base dans les 24 à 72 heures suivant le retrait, en fonction de la dose utilisée. [39]

➤ Tolérance et dépendance

Le stade chronique est particulièrement marqué par une importante dépendance psychique et physique, ainsi que par le développement d'une tolérance. La tolérance peut régresser dès quelques jours d'abstinence.

La tolérance est un processus d'adaptation de l'organisme à un stimulus extérieur, un environnement nouveau ou même un produit toxique. Cette accoutumance se manifeste par un affaiblissement ou même un épuisement de la réponse à ce stimulus à mesure que l'organisme y est confronté. Ceci incite le consommateur à augmenter ces doses.

➤ Autres

La consommation chronique d'opioïde a aussi été associée à d'autres maladies chroniques telles que l'apnée du sommeil, le syndrome métabolique et l'ostéoporose. Malheureusement, les tests pour surveiller la densité osseuse chez les patients qui ne sont pas prédéterminés pour être à risque d'ostéoporose ne sont généralement pas ordonnés. [39]

La consommation de codéine sur une longue période peut également causer des effets indésirables moins fréquents comme des ulcères gastriques perforés, des pancréatites aiguës, et une myopathie hypokaliémiques. [40]

b. Le dextrométhorphan

Nous avons déjà évoqué le problème de psychoses pouvant être accentué avec un abus chronique de dextrométhorphan et notamment sur des terrains prédisposés comme les bipolaires ou les schizophrènes. [41]

Des cas de dépendances ont été décrits, mais ils semblent toutefois rares bien qu'une tolérance rapide au produit soit souvent observée. Il semble que pour les doses au-delà de celles recommandées pour un usage médical, le dextrométhorphan est addictif.



Ceux qui métabolisent fortement ce médicament courent un risque plus élevé de devenir dépendant au dextrométhorphan. En effet, ils forment plus de dextrophan et sont donc plus sensibles aux effets dissociatifs.

Le dextrométhorphan présente une activité sur les récepteurs sérotoninergiques pouvant contribuer à son potentiel d'abus. [34][38]

Un syndrome de sevrage peut être observé chez des utilisateurs chroniques lors de l'arrêt de l'utilisation. Les symptômes sont la dysphorie, l'envie irrésistible de consommer la substance (craving) et des tremblements.

### c. La prométhazine

Il n'y a pas d'effet chronique répertorié pour la prométhazine, celle-ci étant normalement utilisée sur une courte durée. Mais on sait que pour certains utilisateurs chroniques de fortes doses d'antihistaminiques, des symptômes de sevrage sont observés. On observe de la léthargie, de l'irritabilité et une perte d'appétit. Des troubles de la mémoire et de l'agitation sont également décrits.

### d. Purple drank

Bien entendu, on peut supposer qu'une consommation chronique de purple drank va entraîner les mêmes conséquences que vues précédemment pour chacun de ces principes actifs et probablement plus encore avec la quantité non négligeable des autres substances ingérées comme l'Erysimum. Cependant nous ne disposons que peu de recul sur cette pratique pour pouvoir l'affirmer.

Néanmoins plusieurs cas de dépendances au purple drank ont été rapportés comme celui de cet adolescent de 15 ans, atteint de drépanocytose, qui a été hospitalisé à l'occasion de son bilan annuel. Suite à la révélation par l'assistante sociale d'un événement qui s'était produit quelques semaines plus tôt, au cours duquel le garçon a été retrouvé errant dans la gare incapable de donner son nom, il a été mis en évidence par l'unité d'adolescents une consommation aigüe de purple drank.

Les entretiens psychologiques ont permis d'apprendre que cet épisode s'inscrivait dans le cadre d'une consommation chronique.

Sa consommation initialement festive était devenue pluriquotidienne où il mélangeait 1 flacon d'Euphon® et 10 comprimés de Phenergan® dans une bouteille d'1L de soda. Il a expliqué avoir dû augmenter progressivement les doses pour continuer à ressentir les effets recherchés, dans son cas faire face à sa grande anxiété. Une prise en charge adaptée a permis d'arrêter progressivement sa consommation. [38]

Plusieurs facteurs déterminent le risque de devenir dépendant aux drogues. La vulnérabilité à l'addiction est déterminée par la forme d'exposition aux différentes drogues et aussi par des facteurs génétiques et environnementaux.

L'âge du début de la consommation de la drogue ainsi que la possible existence d'autres pathologies psychiatriques sont des facteurs majeurs pour déterminer le risque de devenir dépendant. [25]

Des effets lors de l'arrêt, ont été décrits par les usagers.

*« Les trois premiers jours ont été durs mais sans plus mais les 3 premières nuits ont été cauchemardesques. Impossible de trouver le sommeil, des impatiences dans tout le corps, des sueurs tout le temps et mal aux muscles des bras et des jambes. Un réel supplice. Cela fait maintenant une semaine que j'ai arrêté et je me sens beaucoup mieux et moins fatigué qu'avant, j'ai encore de légères impatiences le soir que je calme avec de l'Euphytose®, mais j'ai toujours des envies d'en reprendre. » (DAMSS, PsychoActif)*

En effet, le syndrome de sevrage aux opiacés s'accompagne de rhinorrhée (écoulements nasals), de larmoiements (formation excessive de larmes), de douleurs musculaires, de frissons, d'une piloérection et, sous 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Il ne faut pas oublier que ces effets sont peu décrits chez les consommateurs de purple drank, mais peut être par manque de recul face à ce nouveau mode de consommation.

Suivant les pratiques des usagers, d'autres problèmes peuvent exister avec le purple drank et notamment l'hépatotoxicité provenant des résidus de paracétamol des mélanges issus de l'extraction de codéine vu précédemment.

Enfin, la concentration élevée en sucre, prise de manière répétée depuis l'adolescence expose à des problèmes largement reconnus, notamment dans le développement de l'obésité, du diabète ou encore des NASH (Stéatohépatite non alcoolique).

## VI- ETAT DES LIEUX ACTUEL

À partir de 2013, un ensemble de signaux a alerté sur des achats et usages inhabituels de spécialités codéinées par des adolescents et jeunes adultes, parfois associés à des médicaments antihistaminiques et dilués dans du soda pour former la boisson connue sous le nom de Purple drank. Consommée à des fins récréatives, cette nouvelle mode a néanmoins occasionné des troubles et des cas d'hospitalisations à l'issue parfois dramatique. [42][43][44][45]

### VII. 1- Une expansion problématique

Des demandes suspectes de délivrance de sirops codéinés, des cas d'abus voire de dépendance chez des adolescents et jeunes adultes sans antécédent connu d'addiction ont continué de faire l'objet de signalements au réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), avec une multiplication des cas à partir de 2015. Parallèlement, les observations conduites par le dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) suggèrent un net accroissement des usages de médicaments codéinés par des adolescents et des étudiants. [46][47][48]

En 2016, au moins cinq cas d'intoxications par le purple drank ont été signalés par l'ANSM mais ce chiffre est sûrement sous-estimé par rapport à la réalité. De plus, deux jeunes adolescents, Ronan et Pauline sont décédés respectivement en Octobre 2016 et Mai 2017 des suites d'un arrêt respiratoire. Leurs familles ont largement contribué à lancer le débat sur ce cocktail par l'intermédiaire d'une forte médiatisation. Ces adolescents, représentatifs de cette jeunesse sans histoire en quête d'une échappatoire récréative, sont devenus le fer de lance de la lutte anti purple drank.

## VII. 2- Changement de statut

Dans ce contexte, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a émis différents messages d'information et de prévention de ces comportements devenus préoccupants à destination des pharmaciens d'officine, des urgences pédiatriques, des services de prévention scolaire des collèges et lycées et de santé interuniversitaire, ainsi que des consultations jeunes consommateurs (CJC). (cf annexes 1 et 2)

Mais considérant l'augmentation régulière, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes du nombre d'intoxications et de décès par surdosage de spécialités à base de codéine et de dextrométhorphanne ainsi que la facilité d'accès des spécialités à base de codéine, de dextrométhorphanne, d'éthylmorphine et de noscapine, actuellement en Prescription Médicale Facultative (PMF) et leur potentiel d'abus et de détournement, la Commission des stupéfiants et psychotropes a recommandé que toutes les spécialités pharmaceutiques à base de codéine, de dextrométhorphanne, d'éthylmorphine et de noscapine soient soumises à prescription médicale obligatoire (PMO). (cf annexe 3)

Elle souhaite également qu'une réflexion soit lancée sur une liste de spécialités en Prescription Médicale Facultative (PMF) dont la délivrance serait interdite aux mineurs.

Depuis, la Ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn a signé le 12 juillet 2017 un arrêté à effet immédiat (applicable le 17 juillet) inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphanne, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance. Désormais, les patients ne pourront obtenir un médicament à base de codéine ou d'un de ces principes actifs qu'avec une prescription médicale et la vente de ces médicaments sur les sites Internet des pharmacies n'est plus possible. [49][50]

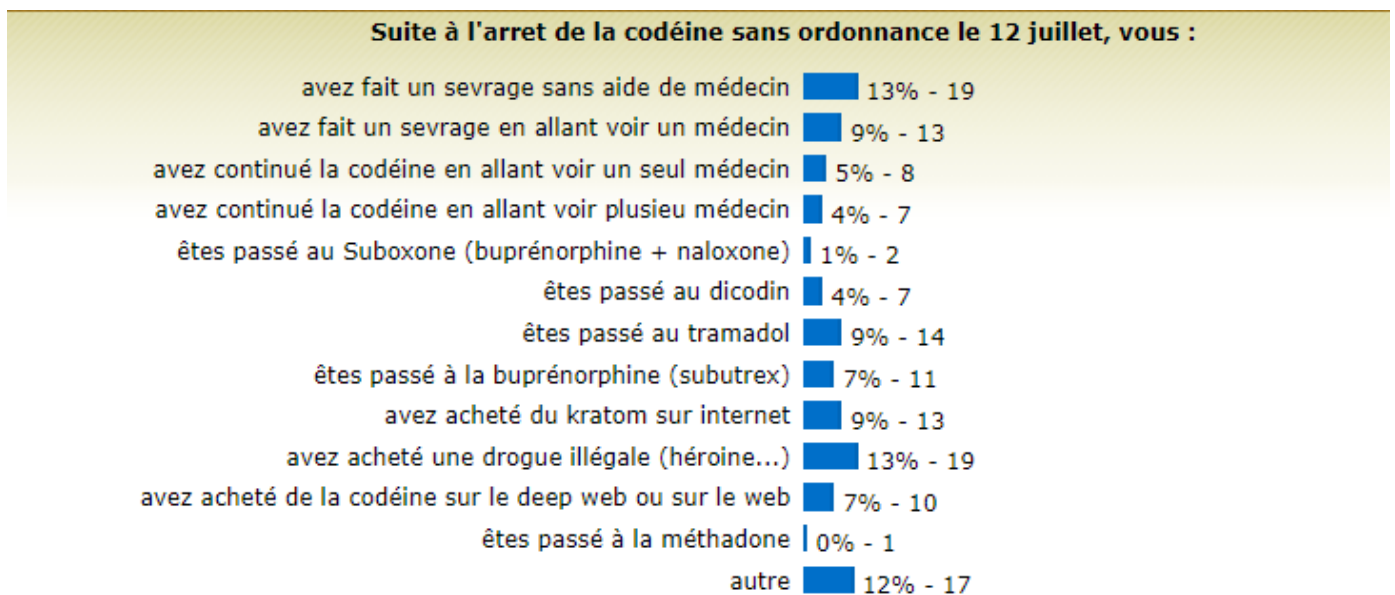
## VII. 3- Premier bilan

Cet arrêté exceptionnel et à effet immédiat, a évidemment été vécu comme un cataclysme pour différents consommateurs fidèles et réguliers de la codéine et pas seulement pour la population visée par cet arrêté.

En effet, une forte population auto substituée depuis des années par la codéine s'est vu contrainte soit d'assumer un sevrage forcé et brutal, soit de sortir de la clandestinité de leur addiction et consulter un médecin traitant ou un addictologue.

Cette décision a aussi sonné la fin de la codéine « soupape de sécurité », qui servait de dépannage d'urgence pour les usagers d'héroïne.

De manière générale, les usagers de codéine, purple drank inclus, ont eu le choix de se sevrer totalement ou trouver d'autres solutions pour se procurer leurs produits. Ainsi, d'après un sondage effectué sur le site PsychoActif, l'espace solidaire entre les usagers de drogues, on peut voir que certains se sont tournés vers d'autres substances pour compenser leurs manques ou ont trouvé une façon illégale de se procurer leurs produits (figure 14).



**Figure 14 : Sondage PsychoActif après l'arrêté du 12 juillet 2017**

<https://www.psychoactif.org/forum/index.php>

Selon ce sondage :

- 22.5% des usagers ont réussi leurs sevrages
- 10% sont passés sur un traitement TSO
- 37.5% se sont tournés vers une autre substance et notamment le kratom plébiscité par les usagers du site car il aurait des effets similaires

Plus concrètement, après enquête auprès d'anciens usagers situés dans le quartier des capucins à Bordeaux, il semblerait que le prix de l'Euphon® au marché noir atteigne les 25 euros. Ce prix pour le moins exorbitant ne suffit pas à débouter ces jeunes gens, qui sont prêts à payer le prix fort quand il n'arrive pas à se procurer une ordonnance.

Nous avons aussi observé une flambée d'ordonnances falsifiées avec plus ou moins de talent soit avec un ajout de ligne sur une ordonnance écrite à la main, soit avec des ordonnances informatiques. (cf annexes 4 et 5). Ces jeunes gens faisant toujours en sorte de ne pas donner leur numéro de sécurité sociale pour éviter le traçage de la sécurité sociale ou de la pharmacie.

## VII- RÔLE DU PHARMACIEN

Les pharmaciens doivent « changer de point de vue » pour mieux détecter les risques de détournement dangereux. Il est difficile, et d'ailleurs peu pertinent, d'établir un portrait-robot des jeunes consommateurs. En effet, dans le champ des conduites addictives, même si les garçons ont plus tendance à prendre des risques, le phénomène de groupe peut faire basculer n'importe quel individu vulnérable dans ces pratiques. Tout adolescent peut essayer par curiosité ! Il n'est donc pas non plus évident de détecter un détournement potentiel.

Selon l'OICS, l'Organe international de contrôle des stupéfiants, l'abus de médicaments gagne du terrain. Une situation qui tient au fait que cet abus est moins stigmatisé que celui des drogues fabriquées illicitement. Les propriétés thérapeutiques des ingrédients du purple drank (codéine, dextrométhorphan, prométhazine) fait que ces molécules sont souvent perçues par les personnes non informées comme anodines et sans risque. [51]

### VIII. 1- Identification de consommateurs de purple drank

Jusqu'à il y a peu, la codéine et le dextrométhorphan, étaient disponibles sans ordonnance. Malheureusement, les enfants et les adolescents sont les principaux consommateurs de ce type de médicaments, dans un but récréatif. En effet, la facilité d'accès, le faible coût, la légalité et le peu de contrôle exercé sur la vente de ces spécialités pharmaceutiques contribuent à leur mésusage.

*« [...] Les pharmaciens sont moins sur leurs gardes, bien qu'il y en ait toujours qui soient suspicieux. Faut bien se saper et se raser pour les collectes, avoir l'air d'un cadre dynamique, ça passe mieux » (Cosmococcyque, PsychoActif).*



Le pharmacien a « un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale ». Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. Selon l'article R. 4235-48 du Code de la Santé Publique.

« Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. » selon l'article R. 4235-61 du Code de la Santé Publique.

La parution de l'arrêté n'a pas facilité la tâche du pharmacien. En effet, bien que ces opiacés soient maintenant disponibles sur ordonnance, la falsification d'ordonnance est devenue courante et de plus en plus difficile à détecter tant cette jeune génération maîtrise les outils informatiques. De plus, un certain nombre de médecins se laissent abuser par les demandes de leurs patients, n'étant pas dans la confiance de ces nouvelles pratiques et impuissants devant la demande de ce public qu'ils n'avaient pas rencontré jusqu'alors.

De manière générale les jeunes qui utilisent la falsification sont beaucoup moins insistants au comptoir pour la délivrance. Ils reprennent leur ordonnance et vont voir ailleurs si cela passe. Les jeunes ayant réussi à se procurer une vraie ordonnance sont beaucoup plus insistants et agressifs au comptoir. Pour eux, leur ordonnance représente un sésame que le pharmacien ne peut pas refuser.

Les pharmaciens doivent être attentifs à des profils et comportements suspects. L'ANSM conseille d'être en alerte, sur l'âge du client (jeune adulte ou adolescent), un état de santé qui n'est pas en rapport avec les produits demandés, des réponses évasives aux questions posées, des antécédents d'abus, de dépendance ou un comportement qui pourrait supposer un usage détourné.

Je citerai en exemple une femme qui s'est présentée dans une pharmacie témoin avec une ordonnance pour son petit dernier de 6 mois. La boîte d'Euphon® prescrit pour un patient de cet âge a tout de suite alerté le pharmacien qui a refusé de le délivrer. La mère de famille n'a pas insisté, mais l'aîné de la fratrie s'est présenté plus tard en exigeant la boîte car le médecin l'aurait prescrit pour lui.

Entre temps, le pharmacien à vérifier l'historique de la famille qui arrivait à se procurer régulièrement de l'Euphon® en utilisant tous ses membres, surement pour la seule consommation de l'ainé. Même la mère de famille ne réalise pas l'impact d'une telle consommation pour son fils et se rend complice pour obtenir son produit.

Il est donc très important pour le pharmacien d'être attentif à tous les indices qui laisseraient penser à un mésusage, prescription ou non. Pour cela, l'ordre conseille d'organiser et structurer la prise en charge du patient à travers la démarche acropole pour éviter les abus. Bien que cette méthode vise la prise en charge du patient sans ordonnance, elle garde également tout son sens dans la problématique du purple drank.

## VIII. 2- La démarche Acropole

Cette démarche, proposée depuis 2011, permet une approche complète et sécurisée, qui amènera à une dispensation réfléchie et une réponse optimale aux attentes du patient [52]. Elle se décompose en plusieurs temps :

- Accueillir :

Il faut disposer de postes d'accueil adaptés, permettant un échange ouvert, porter un insigne, privilégier le sourire pour une prise en charge chaleureuse et professionnelle et se rendre disponible.

- Collecter :

Privilégier l'écoute : laisser le temps au demandeur de s'exprimer, échanger avec empathie, tact, neutralité et compassion.

- Rechercher :

Privilégier les questions ouvertes (exemple : « Que vous arrive-t-il ? Comment l'expliquez-vous ? ») puis des questions fermées pour compléter (exemple : « Est-ce bien pour vous ? Êtes-vous allergique ? Prenez-vous d'autres médicaments ? »)

Consulter le Dossier Pharmaceutique (DP) du patient, s'il en possède un. Sa consultation permet d'analyser l'historique médicamenteux et d'éviter ainsi contre-indications, interactions, surdosages et redondances éventuels. Cependant, la consultation du DP ne peut malheureusement pas se faire sans l'accord du patient, ce qui pose un problème dans les cas de mésusage.

- Ordonner :

Par une reformulation concise des propos du patient en vous assurant de son approbation.

- Préconiser :

En fonction des informations recueillies : prise en charge à l'officine (réconfort, réponse médicamenteuse...), orientation extérieure.

- Libeller :

Développer un plan de prise et rédiger une fiche RePo (résumé écrit des préconisations officinales).

- Entériner :

S'assurer de la bonne compréhension du patient et de l'absence de questions de sa part (exemple : « Mes explications ont-elles été claires ? Avez-vous d'autres questions ? »), avant de prendre congé, rappeler que, si les symptômes persistent, il faut consulter un médecin.

### VIII. 3- Structures spécialisées

Il est important pour le pharmacien de rester attentif aux cas d'abus, qu'il y ait ou non une prescription et qu'il soit capable d'ouvrir un dialogue avec le patient afin de faire de la prévention et si besoin l'orienter vers une structure adaptée. [53] De même, il peut éventuellement contacter un partenaire par téléphone avec l'accord et en présence du patient afin de faciliter l'appropriation de la démarche par ce dernier.

Cela nécessite la connaissance des dispositifs spécialisés en addictologie pour mieux travailler et agir ensemble. [54]

➤ **CSAPA** : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie.

Le CSAPA prend en charge toute personne en difficulté avec l'usage d'une substance psychoactive qu'elle soit licite ou illicite, de manière gratuite, anonyme et confidentielle.

Un soutien est également proposé aux familles et à l'entourage des usagers. Les CSAPA proposent une offre de soins globale, c'est-à-dire médicale, psychologique, socio-professionnelle et éducative.

Les CSAPA peuvent accueillir les usagers en ambulatoire ou proposer des services de soins résidentiels.

Ces centres sont financés par l'assurance maladie et portés soit par des associations, soit par des établissements publics de santé.

➤ **CAARUD** : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues.

Ils accueillent en collectif et en individuel toute personne en difficulté avec son usage actif de drogues : ils proposent de l'information, des conseils personnalisés, un soutien dans l'accès aux soins, la mise à disposition de matériel de prévention des risques et de réduction des dommages, l'incitation au dépistage des infections transmissibles, le soutien dans l'accès aux droits, au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle.

Les CAARUD sont financés par l'assurance maladie et portés soit par des associations, soit par des établissements publics de santé.

➤ **CJC** : Consultations Jeunes Consommateurs

Ces CJC sont anonymes et gratuites et s'adressent à tout jeune entre 12 et 25 ans (accompagnés de ses parents ou non) qui auraient besoin de faire le point sur les produits qu'il consomme.

De plus, dans un objectif de veille sanitaire et d'addicto-vigilance, les événements indésirables liés à des usages détournés et des abus de médicaments, doivent être signalés auprès de l'Agence Régionale de Santé et/ou au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) du territoire concerné. (Articles R. 5132-97 et R. 5132-116 du code de la santé publique).

# CONCLUSION GENERALE

---

En France, la consommation d'opioïdes, soutenue par le mésusage des médicaments antalgiques et antitussifs, a pris une ampleur considérable ces dernières années. L'usage d'opioïde reste le premier motif de consultations dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie pour les drogues illicites.

Des nouvelles tendances, comme celle du purple drank, imposent de rester vigilants quant aux conséquences sanitaires qu'elles pourraient engendrer. En effet, ce type de consommation qui véhicule une image de « défonce » moins dangereuse et branchée tout en étant abordable, touche un public de plus en plus jeune, avec des profils variés et imprévisibles.

Devant l'expansion du phénomène et la mort de deux jeunes adolescents, la ministre de la santé, Agnès BUZYN, a pris une décision exceptionnelle et signé un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les médicaments à base de codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine et noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance.

Très peu de ces jeunes gens arrivent à reconnaître une réelle addiction au produit et préfèrent voir cette consommation comme une mauvaise habitude, bien qu'ils soient prêts à faire des pieds et des mains pour s'en procurer. Cela pose un problème de prise en charge car pour vouloir engager un sevrage médicamenteux ou non, il faut une prise de conscience.

De plus, cette mesure radicale, prive les patients de la possibilité de se voir dispenser sans ordonnance des médicaments aux principes actifs efficaces dans le cadre d'un contrôle pharmaceutique étroit. En effet, les antitussifs sont facilement substituables par d'autres molécules d'efficacité similaire mais la codéine représentait le seul antalgique de pallier 2 disponible sans ordonnance pour traiter les douleurs d'intensité modérée ou intense. Cela pose un réel problème pour la prise en charge de la douleur au comptoir et nécessite bien souvent l'orientation du patient vers son médecin traitant.

En conclusion, il serait prématuré de dresser un bilan sur la consommation du purple drank aussi rapidement après la parution de cet arrêté mais il apparaît déjà certaines limites. Ainsi, il serait peut-être intéressant de réfléchir à une certaine évolution de la situation comme par exemple, permettre aux pharmaciens de dispenser des médicaments classés par l'ANSM en PMO, suite à un mésusage, sous certaines conditions et notamment l'inscription dans le dossier pharmaceutique et le droit de consultation systématique par le pharmacien.

---

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Jejour. HiP-HoP : Le sirop de la rue. *ASUD Journal*. (2012) ; 51 (1) : p. 32-40. (<http://www.asud.org/2012/12/01/hip-hop-le-sirop-de-la-rue/>).
- 2- Smiley CJ. Addict Rap? : The Shift from Drug Distributor to Drug Consumer in Hip Hop. *The Journal of Hip Hop Studies*. (2017) ; 4(1) : p. 50-73.
- 3- Recette cocktail purple drank. *1001Cocktails*. Chapitre Cocktails dangereux, 1 : 9 p. (<http://www.1001cocktails.com/cocktails/5634/recette-cocktail-purple-drunk.html>).
- 4- Burlet A. Les Causes Du Décès d'ASAP Yams Révélées. *Booska-p*. (2015) ; Rap US : 1 p. (<https://www.booska-p.com/new-les-causes-du-dec-s-d-asap-yams-reveeles-n44334.html>).
- 5- Jejour. Sizzurp : Le sirop de la rue. *ASUD Journal*. (2015) ; 56 (2) : p. 21-24.
- 6- Meuwly D. Séparation des alcaloïdes de l'opium par chromatographie sur couche mince. *IPSC*. (1992) ; 23 p.
- 7- Recommandations ordinales : Prescription et dispensation des médicaments de substitution aux opiacés. *Ordre des pharmaciens*. (2017) ; p. 1-13.
- 8- Milhet M. Les médicaments détournés de leur usage médical par les jeunes : une revue de la littérature – Psychotropes. *cairn.info*. (2017) ; p 105-123.
- 9- Jeanne G., Purper-Ouakil D., Rigole H., Franc N. Nouveaux styles de consommation de produits psychoactifs chez les adolescents en France. *Encéphale*. (2017) ; 43(4) : p. 346-35.
- 10- Varlet V., Klinguer P., Augsburger M., Grabherr S. Variantes suisses de « purple drank » : quand le sirop pour la toux devient mortel... *Toxicologie Analytique et Clinique*. (2017) ; 29 : p 44-45.
- 11- Wu Q., Yu J., Yang C., Chen J., Yang L., Zhang H., Teng S., Li J., Yan D., Cao J., Zhao Y., Wang Z. Nonmedical Use of Cough Syrup Among Secondary Vocational School Students: A National Survey in China. *Medicine (Baltimore)*. (2016) ; 95(10):e2969.
- 12- How to cold water extraction in image. *Cold Water Extraction*. (2016) ; 6 p.
- 13- Tsay ME., Procopio G., Anderson BD., Klein-Schwartz W. Abuse and Intentional Misuse of Promethazine Reported to US Poison Centers: 2002 to 2012. *J Addict Med*. (2015) ; 9(3) : 233-7.
- 14- Marcum CD., Miller BL., Stogner JM., Agnich LE. Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. *Addictive behaviors*. (2013) ; 38 : p. 2445-2449.



- 15- Cherian R., Westbrook M., Ramo D., Sarkar U. Representations of Codeine Misuse on Instagram : Content Analysis. *JMIR Public Health Surveill.* (2018) ; 4(1):e22.
- 16- Résumé des Caractéristiques du Produit du Dafalgan codéiné® 500/30. ANSM. (2013).
- 17- Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- 18- Samer C., Desmeules J., Dayer P. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Revue Médicale Suisse.* (2004) ; Volume 0, 23775 : 7 p.
- 19- Kirchleiner J., Brosen K., Dahl ML., Gram LF., Kasper S., Roots I., Sjöqvist F., Spina E., Brockmoller J. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta psychiatrica scandinavica.* (2001) ; 104 (3) : p. 173-192.
- 20- Taylor G., Houston JB., Shaffer J., et Mawer G. Pharmacokinetics of promethazine and its sulphoxide metabolite after intravenous and oral administration to man. *British Journal of Clinical Pharmacology.* (1983) ; 15 (3) : p.287-293.
- 21- Résumé des Caractéristiques du Produit du Clarix® Dextrométhorphan. ANSM. (2017).
- 22- Zhang W., Shin EJ., Wang T. 3-Hydroxymorphinan, a metabolite of dextromethorphan, protects nigrostriatal pathway against MPTP-elicited damage both in vivo and in vitro. *The FASEB Journal.* (2016) ; 20 (14) : p. 2496-2511.
- 23- Monassier. Les analgésiques centraux. *DCEM1 Pharmacologie* [Cours en ligne]. (2005) ; chapitre 20 : 11 p.
- 24- Poulin JF. Les enképhalines et la réponse au stress : Caractérisation neuroanatomique et fonctionnelle. Thèse de doctorat en neurobiologie, faculté de médecine de l'université Laval. (2010).
- 25- Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Annales pharmaceutiques françaises.* (2010) ; 68 (1) : p. 3-11.
- 26- Hajj. Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution. Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie de l'université Saint-joseph. (2012).
- 27- Monassier. Antihistaminiques H1. *DCEM3 Pharmacologie* [Cours en ligne]. (2005) ; Chapitre 10 : 4 p.
- 28- Richard. Les hypnotiques antihistaminiques. *Pharmacomédicale.org.* (2017) ; Volume médicaments : 4 p.
- 29- Genestal M., Cabot C., Angles O. 214 principales intoxications aiguës. *DCEM4 Toxicologie* [Cours en ligne] ; module 11 : 39 p.

- 30- Fattinger K. Problèmes médicaux lors de la consommation de drogues illégales. *Centre suisse d'information toxicologique*. 10 p.
- 31- Megarbane B., Donetti L., Blanc T., Chéron G., Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation*. (2006) ; 15 : p. 332-342.
- 32- Megarbane B. Opioides toxicité et implications cliniques. *Urgences*. (2011) ; 19 : p. 175-184.
- 33- Burns JM., Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Substance abuse and rehabilitation*. (2013) ; 4 : p. 75-82.
- 34- Ferrer GF., Jadhav M., Padilla AF., Oms JD. Worsening Psychosis in an Adolescent Female Chronically Abusing Dextromethorphan When Bzptropine Was Added to the Treatment Regimen. *Annals of Behavioural Science*. (2016) ; 2 (1).
- 35- Okland T., Shirazi M., Rylander M., Holland J. A Case of Aggressive Psychosis in the Setting of Regular Dextromethorphan Abuse. *Psychosomaticsjournal*. (2016) ; 57(6) : p. 655–656.
- 36- Barry BK., Yeakel JK., Goldfogel G., Frost MP., Sandstrom G., Wickham DJ. Dextromethorphan abuse leading to assault, suicide, or homicide. *J Forensic Sci*. (2012); 57(5) : p. 1388-1394.
- 37- Page CB., Duffull SB., Whyte IM., Isbister GK. Promethazine overdose: Clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM*. (2009); 102(2) : p. 123-131.
- 38- Garcin L., Le roch M., Agbessi CA., Lobut JB., Lecoœur A., Benoist G. Purple drank : un dangereux cocktail à connaître. *Archive de pédiatrie*. (2016) ; 23 : p. 1165-1168.
- 39- Complications of Chronic Opioid Therapy. *Academy of Integrative Pain Management*. (2015).
- 40- Hou H., Yin S., Jia S., Hu S., Sun T., Chen Q., Fan R. Decreased striatal dopamine transporters in codeine-containing cough syrup abusers. *Drug and Alcohol Dependence*. (2011) ; 118 : p.148-151.
- 41- Amaladoss A., O'Brien S. Cough syrup psychosis. *CJEM*. (2011) ; 13 : p. 53-56
- 42- Guerlais M., Gérardin M., Rousselet M., Lomenech H., Jolliet P., Victorri-Vigneau C. Augmentation préoccupante des signalements de consommations festives ou occasionnelles à risque chez les jeunes usagers. *Thérapie*. (2016) ; 72(1) : p. 153-154.
- 43- Tissot N. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2016. Tendances récentes sur le site de Lyon. Lyon. *Association ARIA – CAARUD*. (2017) ; p. 1-69.
- 44- Lazès-Charmetant A., Delile J.-M. Tendances récentes et nouvelles drogues - Bordeaux. Synthèse des résultats 2015. *OFDT*. (2016) ; p. 1-4.

- 45- Lazès-Charmetant A., Delile J.-M. Phénomènes émergents liés aux drogues. Tendances récentes sur le site de Bordeaux en 2016. *OFDT* (2017) ; p1-51.
- 46- Cadet-tairou A., Milhet M. Les observations récentes du dispositif TREND : Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes. *OFDT*. (2017) : 8 p.
- 47- Delcourt N., Lafaurie M., Jouanjus E., Lapeyre-Mestre M., Franchitto N. Intoxications aiguës lors de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes : étude à partir des données du CAPTV de Toulouse. *Toxicologie Analytique et Clinique*. (2017) ; 29(5) : p. 69.
- 48- Lafaurie M., Delcourt N., Ponté C., Petiot D., Durrieu G., Jouanjus E., Lapeyre-Mestre M. Mésusage de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les jeunes dans la région Midi-Pyrénées. *Thérapie*. (2016) ; 72(1) : p. 163.
- 49- Archimede L. Ordonnance obligatoire pour la délivrance des médicaments contenant de la codéine. *Le quotidien du médecin*. (2017) : 1p.
- 50- Manus JM. Cocktails à la codéine : la ministre dit STOP !. *RFL - Revue francophone des laboratoires*. (2018) ; 498 : p. 5.
- 51- Van Hout MC. Nod and wave: An Internet study of the codeine intoxication phenomenon. *International Journal of Drug Policy*. (2015) ; 26(1) : p. 67-77.
- 52- La lutte contre le mésusage du médicament : Abus, usage récréatif, addiction, dopage. *Les cahiers de l'ordre des pharmaciens*. (2015) ; 7 : 32 p.
- 53- Van Hout MC. and Norman I. Misuse of non-prescription codeine containing products: Recommendations for detection and reduction of risk in community pharmacies. . *International Journal of Drug Policy*. (2016) ; 27 : p. 17–22.
- 54- Bonnet N. Etat des lieux de la consommation des opiacés et offre de soins [Article en ligne]. (2017) ; 56 : p 18-22.

---

## SITES INTERNETS

- <http://www.psychoactif.org/forum/index.php>
- <http://www.larousse.fr/archives/grande-encyclopedie/page/9910>
- <https://www.vidal.fr/>
- <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/>
- <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- <http://www.anpaa.asso.fr/>

# ANNEXES

---

Annexe 1 : Mise en garde de l'ANSM, datant de novembre 2014, sur l'utilisation détournée de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphan

Annexe 2 : Mise en garde de l'ANSM, datant de mars 2016, sur l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes

Annexe 3 : Communiqué de presse de Agnès Buzyn, faisant part de la décision d'inscrire la codéine et d'autres dérivés de l'opium à la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance

Annexe 4 : Exemple ordonnance manuelle falsifiée

Annexe 5 : Exemple ordonnance informatique falsifiée

## Mise en garde

Novembre 2014

**L'utilisation détournée de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphanes a été mise en évidence ces dernières années chez des sujets toxicomanes mais aussi chez des adolescents ou des jeunes adultes à des fins récréatives.**

**L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite donc mettre en garde l'ensemble des acteurs concernés par la prise en charge sanitaire ou sociale de jeunes publics sur l'usage détourné de ces médicaments délivrés avec ou sans ordonnance.**

Le dextrométhorphanes (DXM) est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale indiqué chez l'enfant et l'adulte dans le traitement de courte durée des toux sèches et d'irritation. Commercialisé dans de nombreuses spécialités, il se présente sous différentes formes (sirop, comprimé, gélule, capsule, pastille et sachet-dose).

Son utilisation à des fins "récréatives" ou de "défonce" s'est développée ces dernières années en France chez certains polytoxicomanes mais aussi chez des jeunes sans antécédent connu de toxicomanie. Cette tendance, également observée depuis quelques années aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, a justifié l'ouverture d'une enquête officielle d'addictovigilance en 2012.

Ainsi, entre 2003 et 2008, 12 cas d'usage détourné ont été signalés, dont un décès, avec une moyenne d'âge de 30,5 ans (11-36 ans). Entre 2009 et 2013, 39 cas ont été signalés, avec une moyenne d'âge de 21,4 ans (11-49 ans). Dans quelques cas, cependant assez rares, l'usage abusif et détourné de ce médicament a conduit à une hospitalisation.

Devant des signalements de pharmaciens rapportant des demandes récurrentes de dextrométhorphanes par des adolescents, le plus souvent sous forme de comprimés ou de capsules, et l'augmentation des cas d'usage détourné rapportés par le réseau d'addictovigilance, l'ANSM a attiré l'attention des médecins et des pharmaciens au printemps 2012 sur cette émergence de consommation chez les jeunes.

Du fait d'une augmentation du nombre d'abus depuis lors, une nouvelle information a été diffusée en septembre 2014 auprès d'un public de professionnels élargi. Une mise en garde a ainsi été adressée par l'agence aux pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, pédiatres, médecins exerçant en milieu scolaire, en planning familial et en PMI, ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention de drogues pour les jeunes.

Il est ainsi demandé à ces professionnels de santé :

- d'être particulièrement vigilants face à toute demande de dextrométhorphanes qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents
- de s'assurer que les patients n'ont pas d'antécédents d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné lors de la prescription ou de la délivrance de ces spécialités.

En cas de doute, le professionnel de santé devra prescrire ou délivrer un autre antitussif ou ne délivrer, pour les pharmaciens, qu'une seule boîte à la fois.

De la même manière, il est également demandé aux professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention des drogues d'être vigilants face à toute constatation de consommation de dextrométhorphané paraissant suspecte.

Par ailleurs, à la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant ces médicaments ont mis en place un plan commun de minimisation des risques développé sous l'égide de l'Afipa.

## Mise en garde

Mars 2016

### Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes

Information destinée aux pharmaciens, médecins généralistes, urgentistes, addictologues, pédiatres, service de santé de la médecine scolaire, planning familial, services de Protection Maternelle Infantile (PMI) et associations de prévention de drogues pour jeunes

Madame, Monsieur, Cher confrère,

**L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous alerter sur l'usage détourné d'antitussifs opiacés associés aux antihistaminiques H1. Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments peuvent être utilisés par des adolescents ou des jeunes adultes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».**

Une boisson, appelée « **purple drank** », composée de sirops à base de **codéine**, de **prométhazine** et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique dans la population jeune.

La codéine est un opiacé indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte dans le traitement symptomatique de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense. La prométhazine est un antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles. Ces deux médicaments se présentent sous différentes formes utilisées pour la fabrication du « purple drank » (comprimé, sirop et solution buvable).

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance<sup>1</sup> de l'ANSM en 2013, on constate depuis une nette augmentation.

Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes.

Plus rarement, d'autres médicaments peuvent être utilisés, comme le dextrométhorphan, pour lequel une information aux professionnels de santé sur un usage détourné a déjà été publiée en novembre 2014<sup>2</sup>, ou l'association paracétamol-codéine, dont la consommation abusive présente un risque supplémentaire d'hépatotoxicité.

Les médicaments concernés peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage.

### Recommandations aux professionnels de santé

Compte-tenu de la facilité d'accès des médicaments utilisés pour la fabrication du « purple drank » ou d'autres mélanges aux mêmes visées et des risques graves encourus par la consommation, seule ou en association, des médicaments opiacés ou antihistaminiques à fortes doses, l'ANSM vous demande d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous



semblerait suspecte, en particulier si elle émane de jeunes adultes ou d'adolescents. Cette consommation peut également être une porte d'entrée dans l'addiction pour les jeunes.

Ainsi, l'ANSM recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné.

Enfin, il est rappelé aux pharmaciens que la dispensation doit être refusée lorsque l'intérêt pour la santé du patient leur paraît l'exiger (Article R.4235-61 du Code de la Santé publique).

### Déclaration des cas d'abus

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont vous avez connaissance au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « [Déclarer un effet indésirable](#) » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN  
Directeur général de l'ANSM

### Spécialités commercialisées concernées par cette information

Spécialités contenant de la noscapine  
TUSSISEDAL

Spécialités contenant de la prométhazine  
FLUISEDAL, RHINATHIOL PROMETHAZINE, PHENERGAN, TUSSISEDAL

Spécialités contenant de  
l'alimémazine THERALENE

Spécialités contenant de l'oxomémazine  
TOPLEXIL, OXOMEMAZINE génériques

Spécialités contenant de la codéine seule ou en association avec d'autres substances actives  
POLERY, TUSSIPAX, EUPHON, CODEDRILL, NEO-CODION, EUCALYPTINE LE BRUN, PADERYL, THIOPECTOL, PULMOSERUM, DINACODE, NOVACETOL, CODOLIPRANE, DOLIPRANE CODEINE, KLIPAL CODEINE, GAOSEDAL CODEINE, ALGISEDAL, CLARADOL CODEINE, COMPRALGYL, PARACETAMOL CODEINE génériques, PRONTALGINE, MIGRALGINE, SEDASPIR

Spécialités contenant du dextrométhorphan  
ATUXANE, BIOCADEXTRO, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MOPYRAMINE, DEXTROMETHORPHANE ELERTE, DEXTROCIDINE, DEXTUSSIL, DRILL TOUX SÈCHE, ERGIX TOUX SÈCHE, EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, NODEX ADULTES, PULMODEXANE, TUSSIDANE, VICKS, VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE



Paris, le 12/07/2017

## Communiqué de presse

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

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

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

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

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

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

## Exemple ordonnance falsifiée manuelle pour de Euphon®

DOCTEUR J.-P. WINTER  
MÉDECINE GÉNÉRALE  
DIPLOMÉ DE GÉRONTOLOGIE - GÉRIATRIE  
60, RUE LEYTEIRE  
33000 BORDEAUX  
TÉL. : 05 56 92 83 12  
06 80 84 00 55 (LIGNE DIRECTE)  
N° RPPS  
10002753522

CONSULTATIONS :  
LUNDI, MARDI, MERCREDI, JEUDI, VENDREDI, SAMEDI  
DE 13 H A 16 H  
ET SUR RENDEZ-VOUS  
Le 09/05/2018

~~XXXXXXXXXX~~  
MICHÈRE

STRESSAM \_\_\_\_\_ M  
1/36

Euphon 800 \_\_\_\_\_ M

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

OSM 2013

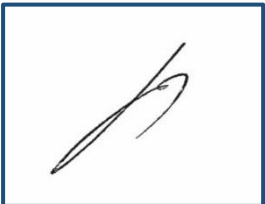

7H022905270300

On note plusieurs anomalies :

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

N° AM  
331056036

## Exemple ordonnance falsifiée informatique pour de la codéine

<p>Cabinet médical 7, rue Maucoudinat 33000 BORDEAUX Tél: 05-56-79-33-84 Fax: 05-56-44-31-27</p>	
<p><b>Docteur GUILLEMET Sylvain</b> <i>Médecin assermenté</i> 33 1 08118 2 Consultations sans rendez vous : Lundi: 14h à 17h Mardi: 10h à 12h30 et de 17h30 à 19h45 Mercredi: 14h à 17h Jeudi: 10h à 12h30 et de 17h30 à 19h45 Vendredi: 14h à 17h</p>	<p>Le jeudi 17 mai 2018</p> <p><b>[REDACTED]</b> né(e) le 16/12/1998</p>
<p><b>EUPHON Flacon 150ml Sirop</b> <i>1 cuil à soupe le soir - QSP 1 mois</i></p>	
<p>On note plusieurs anomalies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient se présentant sans papiers afin de régler la prescription</li> <li>- Profil type du Purple drank</li> <li>- Vérification de la signature du médecin dans notre historique</li> </ul>	
	
<p><b>Fausse signature (Signature historique encadrée)</b></p>	
<p>Membre d'une association de gestion agréée, le règlement par chèque est accepté. En cas d'absence (nuit et week-end seulement) téléphonez au 05 56 44 74 74 ou composez le 15.</p>	

**06 07 2018 – Le purple drank**

**TH. D. Pharmacie : Bordeaux/2018 ; n°68**

**Résumé :**

Le purple drank est une nouvelle tendance venue des états unis associant un sirop pour la toux, des anti-histaminiques, du soda, éventuellement des bonbons avec d'innombrables variantes de recettes, facilement disponibles sur internet.

Cette boisson, consommée à des fins récréatives fait l'objet de plus en plus de signalements en France depuis 2013.

Son succès vient du fait qu'elle véhicule une image de « défoncé » branchée, particulièrement chez les jeunes, notamment grâce à plusieurs rappeurs américains et même français qui en font régulièrement sa promotion.

Mais quelle sont les effets recherchés par ses consommateurs ? et quels dommages peut-elle causer ?

Devant l'ampleur du phénomène, l'augmentation des cas d'intoxications et surtout deux décès, la ministre de la santé, Agnès BUZYN, a décidé de restreindre la délivrance de ces ingrédients en les inscrivant sur la liste des médicaments à prescription obligatoire.

Quels sont les premiers retours suite à cette mesure ? et quel rôle le pharmacien peut-il jouer dans l'encadrement de ce public ?

**Titre : The purple drank**

**Mots clés :** Purple drank, codéine, prométhazine, dextrométhorphan, mésusage, addiction

**Keywords :** Purple drank, codeine, promethazine, dextromethorphan, misuse, addiction

Laboratoire de TOXICOLOGIE

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Université de Bordeaux

146, Rue Léo Saignat

33 076 Bordeaux Cedex