



HAL
open science

Purple drank, impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017: enquêtes auprès des officines d'Isère

Laurène Perrier

► To cite this version:

Laurène Perrier. Purple drank, impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017: enquêtes auprès des officines d'Isère. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01894959

HAL Id: dumas-01894959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01894959v1>

Submitted on 13 Oct 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.

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

PURPLE DRANK, IMPACT DE L'ARRÊTÉ MINISTÉRIEL DU 12 JUILLET 2017 :
ENQUÊTES AUPRÈS DES OFFICINES D'ISÈRE

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

Laurène PERRIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 08/10/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

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

Directeur de thèse :

Dr. Marion LEPELLEY, Pharmacien au CRPV/CEIP – CHU Grenoble Alpes

Membres :

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

Dr. Virginie CHARTRON, Pharmacien titulaire d'une officine – Beaune

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

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2 – INSERM U1042
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Equipe d'épidémiologie environnementale
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA – INSERM U1055
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMAV
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	-
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHER	LRB- INSERM U1039
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2 – INSERM U1042
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	Université de Berkley
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

À Madame le Professeur Diane GODIN-RIBUOT,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je vous adresse mes profonds remerciements pour le temps que vous avez consacré à juger ce travail, ainsi que pour les connaissances que vous m'avez transmises tout au long de ces années d'étude en pharmacie.

À Madame le Docteur Marion LEPELLEY,

Un grand merci pour tout ! C'est grâce à vous que j'ai commencé à travailler sur ce sujet de thèse qui m'a tout de suite intéressée et même passionnée ! Merci d'avoir été très présente et réactive afin de répondre à mes questions. Merci pour les conseils, les corrections et la clarté apportés à cet écrit. En résumé, merci pour votre soutien sans faille en tant que directrice de thèse !

À Monsieur le Docteur Michel MALLARET,

C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse. Je vous adresse mes sincères remerciements, tant pour le temps et l'intérêt que vous avez porté à ce travail que pour l'expertise supplémentaire que vous lui ajoutez.

À Mesdames les Docteurs Virginie CHARTRON et Vinciane DESGROUX,

Merci d'avoir accordé du temps et apporté votre expérience de la pratique officinale à cette thèse. Un immense merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant les six mois de stage effectués au sein de votre pharmacie et continuez à m'apprendre encore aujourd'hui ! C'est un grand plaisir de travailler dans votre très chaleureuse officine !

Plus largement, à toute l'équipe de la pharmacie Madeleine, merci pour votre bonne humeur et votre sourire au quotidien, ainsi que pour la gentillesse dont vous avez su faire preuve à mon égard. Un grand merci à Anne-Laure, Isabelle, Murielle et Océane !

À toutes les officines d'Isère qui ont pris un instant pour répondre à mes enquêtes et m'ont ainsi permis d'obtenir des résultats exploitables, merci.

À mes amis de la fac, Gaëlle, Chloë, Aurélie, Bérengère, Laure, Anaïs, Marina, Caroline, Olivia, Antho, Brioux et Micka : merci d'avoir embelli ces six années d'étude ! À toutes ces journées, soirées, weekends ... passés ensemble et à venir. Un grand merci pour votre présence dans les bons moments comme dans les plus difficiles ! Avec une mention toute particulière à Gaëlle, inséparables depuis le premier jour en pharmacie : « Gaëlle / Laurène, Laurène / Gaëlle, on ne sait plus » !

À mes amis de plus longue date, Lisa, Marine, Annabel et Vince : merci pour tout ! À toutes ces années passées ensemble qui nous ont construit et fait grandir. Je vous dois beaucoup.

À mon frère Johan et sa maîtrise d'Excel : un grand merci pour ton aide dans cette thèse ! Merci également pour tout ce que tu m'as apporté depuis que nous sommes petits jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours été là pour moi et tu as su trouver les bons mots.

Enfin, je tiens à adresser le plus grand des mercis à mes parents ! Merci pour votre relecture de cette thèse, vous m'avez épaulée avec brio comme dans tous mes travaux et activités depuis ma plus petite enfance. Merci de m'avoir toujours poussée et soutenue, sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui, je vous dois tout ! Je vous aime.

Table des matières

Liste des enseignants – chercheurs.....	2
Remerciements	5
Table des matières.....	6
Liste des figures.....	8
Liste des tableaux.....	9
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	12
Partie 1 : Le rôle du pharmacien d’officine pour éviter l’usage détourné à but récréatif de médicaments par les jeunes consommateurs.....	14
1.1 Savoir repérer l’usage détourné à but récréatif de médicaments.....	15
1.1.1 Mésusage.....	15
1.1.2 Abus.....	15
1.1.3 Dopage.....	16
1.1.4 Pharmacodépendance	16
1.1.5 Évolution vers des troubles liés à une substance.....	18
1.2 Réaliser la dispensation.....	24
1.2.1 Prescription médicale facultative (PMF).....	24
1.2.2 Prescription médicale obligatoire (PMO).....	29
1.3 Orienter le patient vers une structure spécialisée.....	33
1.3.1 Lieux d’accueil et d’écoute pour les jeunes.....	34
1.3.2 Hôpitaux.....	34
1.3.3 Consultations Jeunes Consommateurs (CJC).....	36
1.3.4 Centres de Soins, d’Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).....	36
1.3.5 Communautés Thérapeutiques (CT).....	37
1.3.6 Centres d’Accueil et d’Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD).....	37
1.4 Déclarer les problèmes liés à l’usage détourné à but récréatif de médicaments.....	38
1.4.1 Centres d’Évaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance et d’Addictovigilance (CEIP-A).....	40
1.4.2 Notification Spontanée (NotS).....	42
1.4.3 Ordonnances Suspectes, Indicateur d’Abus Possible (OSIAP).....	43
Partie 2 : Le Purple drank.....	45
2.1 Les molécules incriminées : effets recherchés et risques encourus en cas d’abus.....	45
2.1.1 Codéine.....	46

2.1.2	Prométhazine.....	52
2.1.3	Dextrométhorphan (DXM).....	56
2.2	De sa naissance à aujourd’hui.....	60
2.2.1	Rappels historiques.....	60
2.2.2	Épidémiologie : chiffres clés.....	62
2.3	Les mesures réglementaires.....	66
2.3.1	L’arrêté ministériel du 12 juillet 2017.....	66
2.3.2	Leviers.....	68
2.3.3	Répercussions.....	72
Partie 3 : Enquêtes auprès des officines d’Isère de l’impact de l’arrêté ministériel du 12 juillet 2017 sur la consommation du Purple drank.....		77
3.1	Introduction.....	77
3.2	Matériel et méthodes.....	78
3.3	Résultats.....	81
3.3.1	Données générales	81
3.3.2	1 ^{ère} enquête, sur la période du 1 ^{er} au 30 juin 2017.....	85
3.3.3	2 ^{ème} enquête, sur la période du 1 ^{er} au 30 novembre 2017.....	92
3.3.4	Résumé comparatif, de juin 2017 contre novembre 2017.....	103
3.4	Discussion.....	104
3.4.1	État des lieux avant l’arrêté ministériel du 12 juillet 2017.....	105
3.4.2	Stratégies pour obtenir les principes actifs à PMO depuis l’arrêté ministériel du 12 juillet 2017.....	108
3.4.3	Report vers d’autres molécules restant à PMF après l’arrêté ministériel du 12 juillet 2017.....	110
3.4.3.1	Les antinaupathiques : antihistaminiques H1 sédatifs de première génération.....	112
3.4.3.2	Les autres antihistaminiques H1 sédatifs de première génération.....	113
3.4.3.3	Un vasoconstricteur : la pseudoéphédrine.....	115
3.4.3.4	Un myorelaxant à action centrale : la méphénésine.....	118
3.4.3.5	Un antidiarrhéique opiacé : le lopéramide.....	119
3.4.4	Conduite à tenir à l’officine.....	121
3.4.5	Limites.....	128
Conclusion.....		130
Bibliographie.....		132
Annexes : questionnaires proposés aux 389 officines d’Isère.....		147
Serment de Galien.....		151
Résumé		152

Liste des figures

Figure n° 1 : Circuits cérébraux de l'addiction.....	19
Figure n° 2 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique (DA).....	21
Figure n° 3 : Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance.....	38
Figure n° 4 : Structure chimique de la codéine.....	47
Figure n° 5 : Structure chimique de la prométhazine.....	52
Figure n° 6 : Structure chimique du DXM.....	57
Figure n° 7 : Déroulé de l'étude.....	78
Figure n° 8 : Flow chart de l'étude.....	81
Figure n° 9 : Répartition des pharmacies en fonction de leur localisation (en %).....	82
Figure n° 10 : Date à laquelle les participants documentés au sujet du Purple drank en ont eu connaissance (répartition en %).....	83
Figure n° 11 : Canal par lequel les participants documentés au sujet du Purple drank en ont eu connaissance (taux de citations en %).....	84
Figure n° 12 : Fréquences des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017, en fonction de la présence d'un lycée à proximité de la pharmacie (en %).....	85
Figure n° 13 : Spécialités suspectées d'être utilisées pour composer le Purple drank, au mois de juin 2017 (taux de citations en %).....	87
Figure n° 14 : Formulations suspectes de médicaments en lien avec le Purple drank, repérées au mois de juin 2017 (taux de citations en %).....	88
Figure n° 15 : Nombre de refus de dispensation face à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017 (répartition en %).....	90
Figure n° 16 : Facteurs éveillant la suspicion d'une demande en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017 (taux de citations en %).....	90
Figure n° 17 : Actions entreprises par les pharmacies ayant mis en place une conduite à tenir (taux de citations en %).....	92
Figure n° 18 : Facteurs motivant le refus de dispensation d'une demande en lien avec le Purple drank, au mois de novembre 2017 (taux de citations en %).....	96
Figure n° 19 : Spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, suspectées d'être mésusées à des fins récréatives, au mois de novembre 2017 (taux de citations en %).....	97
Figure n° 20 : Spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, suspectées d'être mésusées à des fins récréatives, au mois de novembre 2017, en fonction du profil des consommateurs (répartition en %).....	99
Figure n° 21 : Nombre de refus de dispensation face à des demandes suspectes de spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, au mois de novembre 2017 (répartition en %).....	100
Figure n° 22 : Facteurs éveillant la suspicion d'une demande de spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, au mois de novembre 2017 (taux de citations en %).....	101

Liste des tableaux

Tableau I : Principales informations sur la codéine.....	46
Tableau II : Principales informations sur la prométhazine.....	52
Tableau III : Principales informations sur le DXM.....	56
Tableau IV : Spécialités en arrêt de commercialisation après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017.....	74
Tableau V : Caractéristiques des pharmacies ayant accepté de participer aux deux enquêtes.....	82
Tableau VI : Fréquences des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017, en fonction de la localisation de la pharmacie.....	86
Tableau VII : Fréquences des dispensations face à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017, en fonction de la localisation de la pharmacie.....	89
Tableau VIII : Vérification de la présentation systématique d'une ordonnance et repérage d'ordonnances suspectes, au mois de novembre 2017, concernant les molécules nouvellement à PMO.....	94
Tableau IX : Autres changements constatés après l'inscription de toutes les spécialités renfermant de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine et de la noscapine sur la liste des médicaments à PMO.....	102
Tableau X : Résumé comparatif des principaux résultats antérieurs contre ceux postérieurs à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017.....	103

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

CAPTIV : Centre Antipoison et de Toxicovigilance

CCAA : Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CJC : Consultations Jeunes Consommateurs

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

CSST : Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

CT : Communautés Thérapeutiques

CYP : Cytochrome P450

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

DXM : Dextrométhorphan

ELSA : Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie

EMA : Agence Européenne des Médicaments

ESCAPAD : Enquêtes sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense

ESJ : Espaces Santé Jeunes

GABA : acide γ -aminobutyrique

HDJ : Hospitalisation De Jour

IUPAC : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

MDA : Maisons Des Adolescents

MESMAAJUV : Mésusages Médicamenteux chez les Adolescents et les Adultes Juvéniles

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NotS : Notification Spontanée

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONP : Ordre National des Pharmaciens

ONU : Organisation des Nations Unies

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

PAEJ : Points Accueil Écoute Jeunes

PMF : Prescription Médicale Facultative

PMO : Prescription Médicale Obligatoire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REPO : Résumé Écrit des Préconisations Officinales

SNC : Système Nerveux Central

SSRA : Soins de Suite et de Réadaptation en Addictologie

UTIP : Union Technique Interpharmaceutique de formation continue

Purple drank, impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 : enquêtes auprès des officines d'Isère

Introduction

De nombreux produits pharmaceutiques peuvent être obtenus sans prescription médicale, leur consommation étant bien souvent considérée à tort comme dénuée de danger (1,2). Ainsi, le pharmacien d'officine, interlocuteur privilégié de proximité pour les patients, possède un rôle primordial de mise en garde de ces derniers dans l'intérêt de leur santé. Il est le garant du bon usage du médicament. Or, les adolescents et jeunes adultes, particulièrement vulnérables aux substances psychoactives et conduites addictives, sont de plus en plus nombreux à utiliser des molécules issues de pharmacies dans un contexte festif et récréatif (1). Une large palette de facteurs influent sur les comportements des jeunes, tels les modes de vie et de sociabilité, ainsi que les facteurs socioéconomiques, culturels et géographiques. « L'omniprésence actuelle des écrans et des nouvelles technologies de l'information et de la communication dans le quotidien [...] est susceptible d'influer sur les opportunités de consommer des substances psychoactives » (3).

L'expérimentation du Purple drank par les adolescents et jeunes adultes, avec les drames qui en découlent, rappelle au pharmacien d'officine que de nouvelles pratiques, auxquelles ils ne sont pas préparés, peuvent apparaître. Au sein de cette jeune population de consommateurs, l'utilisation prédominante des réseaux sociaux permet, à la fois, de transmettre et de se tenir informé, de façon exceptionnellement rapide, des nouveautés et phénomènes de mode. La vigilance des professionnels de santé comme des pouvoirs publics est de mise, afin de repérer et limiter les usages récréatifs de médicaments, pour protéger ces jeunes patients fragiles. Ce qui n'est pas une tâche aisée comme nous allons le voir (3).

Dans un premier temps, ce travail de thèse a pour but de décrire la prise en charge idéale que doit adopter le pharmacien d'officine, afin d'éviter l'usage détourné de médicaments dans un cadre récréatif par les jeunes consommateurs. Dans un second temps, une description du Purple drank et des risques liés à son utilisation permettent d'introduire l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Pour aboutir dans un troisième et dernier temps à l'objectif principal de ce travail de thèse qui est de déterminer l'impact de cette nouvelle réglementation sur la consommation du Purple drank, peu décrit dans la littérature à ce jour. Afin de répondre à cette problématique, deux enquêtes téléphoniques ont été réalisées auprès des officines d'Isère. À partir des résultats obtenus et des remarques des professionnels de santé officinaux interrogés, une adaptation de la prise en charge idéale est proposée, en tenant compte des failles existantes mises en évidence par l'étude.

Partie 1 : Le rôle du pharmacien d'officine pour éviter l'usage détourné à but récréatif de médicaments par les jeunes consommateurs

L'un des rôles essentiels du pharmacien d'officine est de participer au bon usage du médicament qui n'est pas un produit comme les autres. Le Code de la Santé Publique (CSP) définit le **médicament** tel que « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (4). Certaines molécules pharmaceutiques, appelées **psychotropes**, agissent sur le système nerveux central (SNC) et altèrent la perception, les sensations, l'humeur, les sentiments, la motricité ou la conscience (5,6). Ce sont ces substances psychoactives qui font le plus souvent l'objet d'usage détourné.

Les **adolescents** et **jeunes adultes** sont les plus particulièrement enclins à mésuser volontairement des médicaments dans un but récréatif : « 7% des jeunes français de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool « pour planer ou se défoncer » en 2011 » (1). Ce phénomène s'explique par la vulnérabilité de ces sujets face aux substances psychoactives et aux conduites addictives. En effet, à l'adolescence, le fonctionnement cérébral se distingue de celui de l'adulte par une hypoactivation du cortex préfrontal et une hyperactivation de l'amygdale. Le cortex préfrontal est le siège de différentes fonctions exécutives comprenant la planification de l'action, le jugement, la prise de décisions, la résolution de problèmes et le contrôle du comportement. Cette région encore immature à l'adolescence, poursuit son développement tout au long des trois premières décennies de l'individu. L'amygdale est impliquée dans la reconnaissance et la manifestation des émotions, en particulier le stress et la peur, ainsi que dans le conditionnement. **Ces niveaux d'activité**

sont également retrouvés dans l'addiction. Plus la consommation de substances psychoactives est précoce, avant 15 ans, plus les effets s'avèrent délétères par la suite. Cela pose d'autant plus problème que l'adolescent est curieux et cherche à transgresser les règles qui lui sont fixées. Ainsi, « commencer à boire de l'alcool au début de l'adolescence multiplie par dix le risque de devenir alcoolodépendant à l'âge adulte » (7,8).

Le pharmacien d'officine se doit d'être vigilant pour repérer et limiter ces pratiques à risques, notamment chez les adolescents pour qui le détournement de psychotropes constitue une réelle porte d'entrée dans l'addiction. Dans cette première partie, est retracée la prise en charge idéale, préconisée par l'Ordre National des Pharmaciens (ONP), pour éviter l'usage détourné à but récréatif de médicaments par les jeunes consommateurs.

1.1 Savoir repérer l'usage détourné à but récréatif de médicaments

1.1.1 Mésusage

Le consommateur utilise intentionnellement un médicament d'une manière inappropriée. L'emploi n'est pas conforme au cadre prévu par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit en question ou aux recommandations d'utilisation de ce dernier. L'usage est détourné de ce qui est préalablement défini dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament (1,9). Ce peut être à visée « thérapeutique, récréative, toxicomaniaque ou pour gérer une dépendance » (10).

1.1.2 Abus

Le patient utilise volontairement un produit pharmaceutique en quantité excessive, de façon permanente ou épisodique. Cette pratique s'accompagne de dommages psychiques et physiques, ainsi que de conséquences sociales (5,9,11).

Cet usage nocif est en hausse dans la population des adolescents et jeunes adultes. En général, la molécule est détournée de ses indications thérapeutiques et le dosage est augmenté pour amplifier les effets attendus par le consommateur. Le but, pour ces jeunes en quête de sensations, est de « planer, se défoncer ». Les risques, bien que souvent ignorés, sont présents : « intoxication, addiction et parfois même décès » (1).

1.1.3 Dopage (1)

Le médicament est utilisé pour accroître les performances physiques ou intellectuelles du sujet concerné. La substance pharmaceutique n'est pas nécessairement détournée de ces indications thérapeutiques et la consommation de cette dernière n'est pas forcément excessive. Néanmoins, cette pratique peut conduire à une pharmacodépendance.

Le dopage est bien connu dans le milieu sportif. Mais certaines personnes y ont également recours pour améliorer leur intégration dans divers cadres : professionnels, scolaires ou privés. C'est, par exemple, le cas des psychotropes qui peuvent être utilisés pour résister aux pressions sociales.

1.1.4 Pharmacodépendance

La dépendance ou addiction à un médicament, également nommée pharmacodépendance, se différencie de l'abus par le besoin irrésistible d'obtenir et de consommer la substance pharmaceutique en question, malgré la connaissance des conséquences délétères qui en découlent : psychiques, physiques et sociales. C'est une pathologie cérébrale chronique, les rechutes sont fréquentes (5,11,12).

La pharmacodépendance apparaît sous forme d'une dépendance psychique pouvant être accompagnée d'une dépendance physique. La dépendance psychique se caractérise par la recherche des sensations de plaisir et de bien-être procurées par la substance ou renforcement

positif, mais aussi par l'éviction du malaise de privation engendré par l'arrêt de la consommation de cette dernière ou renforcement négatif. Elle se manifeste essentiellement par le **craving** : l'envie intense et incontrôlable de consommer le produit. L'utilisateur en fait sa priorité, abandonnant progressivement ses autres activités et allant à l'encontre de toute logique, malgré les effets néfastes de son comportement dont il est conscient. La dépendance physique n'est pas systématique, elle se caractérise par l'apparition des phénomènes de tolérance et de syndrome de sevrage. La **tolérance** se définit comme le besoin d'augmenter les doses pour obtenir le même effet ou par la constatation d'un effet nettement diminué en utilisant une même quantité de produit. Le **syndrome de sevrage** correspond à la survenue de divers symptômes de gravité variable, à la suite d'une privation totale ou partielle d'une substance psychoactive utilisée de manière répétée, prolongée ou massive. La mise en place et l'évolution de ce dernier sont limitées dans le temps et sont fonction de la nature et de la dose du produit consommé. Les symptômes exprimés sont, en général, à l'opposé de ceux retrouvés lors d'une intoxication aiguë (13,14).

En 2013, l'Association Américaine de Psychiatrie a publié la cinquième édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM, abréviation provenant du titre en anglais, *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*), reconnu au niveau international par le monde médical (15). Avec le DSM-5 naît l'appellation de « **troubles liés à une substance** » qui réunit, dorénavant, les notions d'abus et de dépendance. La classification du DSM-5 indique qu'un consommateur est diagnostiqué comme souffrant de ce trouble s'il a enduré, au cours des douze derniers mois, au minimum deux des onze critères suivants :

1. Prise d'une substance en quantité plus élevée ou pendant une période plus longue que prévue ;
2. Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation ;

3. Temps démesurément important passé à l'obtention du produit, son utilisation ou la recherche de ses effets ;
4. Craving ;
5. Usage répété d'une molécule aboutissant à l'incapacité de remplir des obligations primordiales : professionnelles, scolaires ou familiales ;
6. Utilisation d'une substance en dépit des difficultés sociales, persistantes ou récurrentes, causées ou aggravées par ses effets ;
7. Abandon ou diminution des activités sociales, occupationnelles ou récréatives au profit de la consommation du produit ;
8. Utilisation répétée d'une substance dans des situations physiquement dangereuses ;
9. Poursuite de l'usage d'une molécule alors que le sujet reconnaît avoir un problème psychique ou physique, persistant ou récurrent, causé ou aggravé par ses effets ;
10. Tolérance ;
11. Apparition d'un syndrome de sevrage ou prise du produit pour éviter les symptômes de sevrage.

Les troubles liés à une substance sont légers si l'individu présente entre deux et trois critères, modérés entre quatre et cinq, sévères pour six et plus (11–15).

1.1.5 Évolution vers des troubles liés à une substance

La mise en place des troubles liés à une substance engage au moins trois mécanismes, cités par ordre croissant d'apparition : la recherche du plaisir, le soulagement d'une émotion négative et la perte de contrôle du comportement (12).

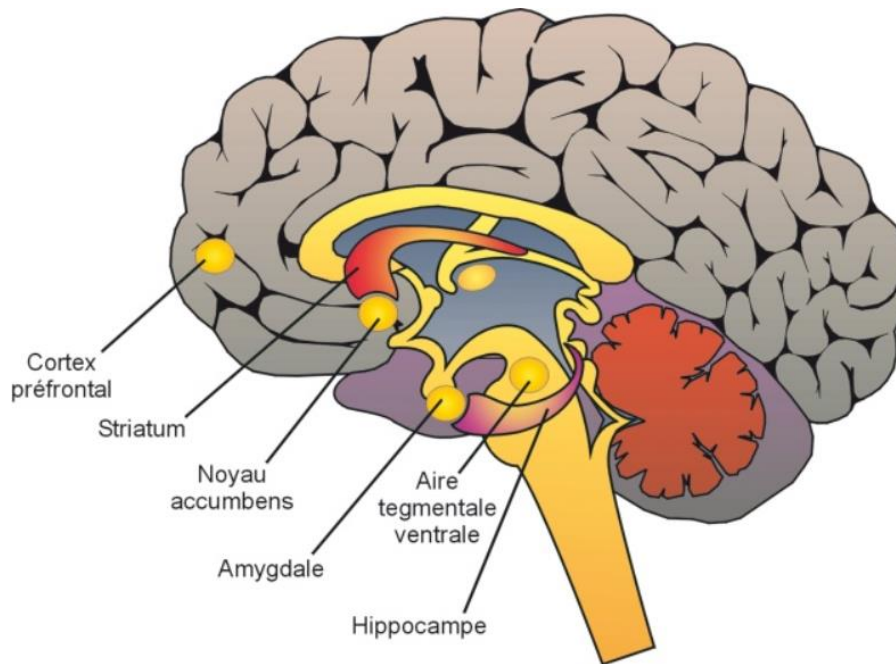


Figure n° 1 : Circuits cérébraux de l'addiction, d'après (16)

La prise répétée d'une substance psychoactive altère le **circuit de la récompense**. Ce dernier a un rôle fondamental, puisqu'il récompense les fonctions vitales comme manger ou se reproduire, grâce à la libération de dopamine. Cette molécule est à l'origine de la sensation de plaisir. Les neurones dopaminergiques se trouvent au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) située dans le mésencéphale. Ils possèdent des projections neuronales vers les structures limbiques, sièges des émotions, du conditionnement et de la mémorisation : noyau accumbens, amygdale et hippocampe. C'est le système mésolimbique. Ils en présentent également vers le cortex préfrontal, impliqué dans la planification de l'action, le jugement, la prise de décisions, la résolution de problèmes et le contrôle du comportement. C'est le système mésocortical. Ils en expriment aussi vers le striatum dorsal, zone liée aux habitudes et automatismes. C'est le système mésostriatal. Or, lorsqu'un individu consomme une substance psychoactive, elle se substitue aux récompenses naturelles dans ce circuit, allant même jusqu'à procurer un plaisir plus intense et plus prolongé. Le sujet recherche sans cesse cette sensation agréable qu'il considère comme vitale et glisse du mésusage, abus ou dopage vers la pharmacodépendance : **craving de récompense** (12,16,17).

La prise ponctuelle d'un psychotrope diminue le seuil dopaminergique à atteindre pour obtenir du plaisir, la récompense est augmentée. Tandis que l'usage chronique de ce dernier augmente ce seuil, la récompense est diminuée. Lorsque l'utilisateur n'atteint pas le seuil, au lieu d'éprouver du plaisir, il ressent de l'anxiété et de l'irritabilité. Ainsi, il en vient à augmenter les quantités pour accéder de nouveau à des sensations plaisantes. De plus, des symptômes de manque s'installent à l'arrêt de la substance psychoactive. Aux émotions négatives, s'additionnent donc les phénomènes de tolérance et de syndrome de sevrage, poussant le sujet à consommer plus pour les soulager : **craving de soulagement** (12,16,17).

La pharmacodépendance induit des modifications cérébrales à long terme, expliquant les rechutes fréquentes même après une période d'abstinence, notamment une hypoactivation du cortex préfrontal et une hyperactivation de l'amygdale. Le consommateur ne sait plus planifier, ni juger ses actes, il est à la recherche de nouvelles émotions et sensations. **Ces niveaux d'activité sont également caractéristiques de l'adolescence, période importante de remodelage qui détermine le devenir à l'âge adulte.** À cela, s'ajoute l'altération de la plasticité synaptique par les molécules psychoactives, les neurones ne savent plus se réorganiser entre eux afin de pallier ces remaniements cérébraux. À terme, des stimulus associés à l'usage répété d'un même produit, activent la libération de dopamine avant même la prise de ce dernier. L'individu est totalement conditionné à la consommation. Ces défauts de fonctionnement entraînés par l'addiction expliquent le comportement vulnérable des usagers de psychotropes qui perdent le contrôle et laissent s'aménager un trouble : **perte de contrôle du comportement** (8,12,16,17).

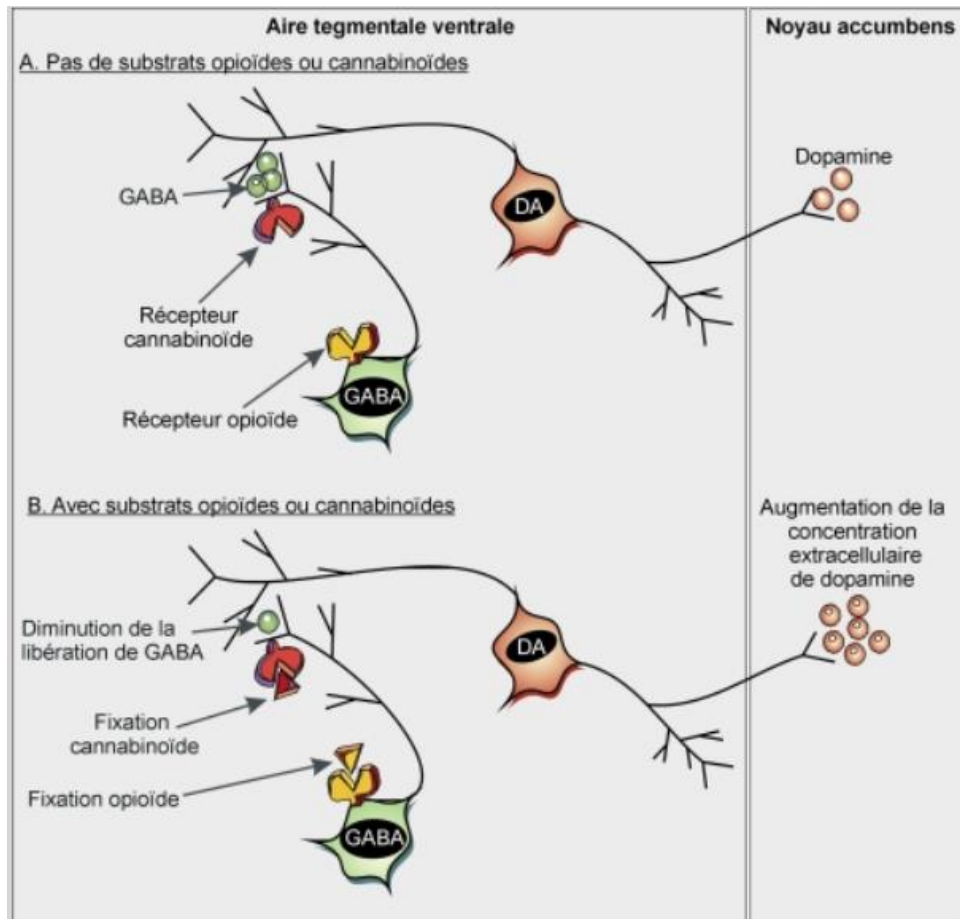


Figure n° 2 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique (DA), d'après (10)

La dopamine, bien qu'ayant un rôle majeur dans le circuit de la récompense, n'est pas la seule molécule impliquée. Beaucoup d'autres neurotransmetteurs entrent en jeu, activant ou inhibant ces voies, de manière directe ou indirecte. Par exemple, les **opiacés** augmentent la libération de dopamine de façon indirecte, en diminuant l'influence inhibitrice qu'exercent les interneurons GABAergiques sur l'ATV. En effet, ces derniers sécrètent un neurotransmetteur : l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Le GABA inhibe la libération de dopamine de l'ATV vers le noyau accumbens. Ainsi, la codéine entre autres, en se fixant sur les récepteurs opioïdes μ situés sur les interneurons GABAergiques, diminue la sécrétion de GABA et lève l'inhibition dont il est responsable. La concentration de dopamine dans le noyau accumbens est donc augmentée. À savoir aussi que l'**alcool** amplifie cette activité opioïdérique (10,16,18).

Cependant, les consommateurs ne sont pas tous égaux et n'évolueront donc pas tous vers la pharmacodépendance. Il existe des facteurs de vulnérabilité résultant de l'interaction entre un produit, un individu et son environnement (19).

Il demeure des **facteurs de risque propres au produit** utilisé. Il est important de prendre en compte la puissance du pouvoir addictif de la substance psychoactive en question, par exemple : la part des usagers qui développe une dépendance en consommant des médicaments psychotropes et analgésiques est de 9%, contre 15% pour l'alcool (12,19). Les complications psychiques, physiques et sociales à court et long terme diffèrent selon les psychotropes et ont des conséquences sur l'utilisation de ces derniers (19). Le statut légal du produit est capital puisqu'il a un impact sur sa disponibilité et sa facilité d'accès. Le statut social de celui-ci est lui aussi fondamental, notamment s'il est accepté par l'entourage, l'usage en sera favorisé (19). À cela, s'ajoutent les propriétés pharmacocinétiques de la molécule influant sur son action pharmacodynamique : « la quantité et la vitesse auxquelles un composé atteint la circulation sanguine, permettant sa distribution dans l'organisme et donc l'accès à ses sites d'action, conditionnent ses effets pharmacologiques » (10). D'où l'importance de la dose, mais aussi de la voie d'administration : la biodisponibilité est de 100% pour un produit administré par voie intravasculaire. Le cas échéant, la vitesse d'injection compte aussi puisqu'elle détermine la rapidité d'accès aux sites d'intérêt. Les propriétés addictives d'un psychotrope dépendent également du passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et de son métabolisme, sachant que certains métabolites sont actifs (10). Bien évidemment, la polyconsommation ainsi que les prises répétées et excessives, sont d'autant plus nocives (19).

D'autres **facteurs de risque sont fonction de l'individu**. En premier lieu, les facteurs génétiques contribuent à hauteur de 40 à 60% au risque de développer une addiction (16). Les facteurs neurobiologiques jouent eux aussi un rôle capital, notamment la sensibilité au stress et l'absence de contrôle dans une situation particulière (19). Certains traits de personnalité et

tempéraments rendent un sujet plus vulnérable à l'installation d'une dépendance, tels que « faible estime de soi, timidité, réactions émotionnelles excessives, difficultés face à certains événements, niveau élevé de recherche de sensations et de nouveautés, faible évitement du danger » (19). Ce sont des caractéristiques typiques des adolescents et jeunes adultes. Puis, viennent s'ajouter les événements de la vie difficiles à surmonter comme un deuil ou une rupture, ainsi que les problèmes psychiatriques comme une dépression ou un trouble anxieux (19). Enfin, une première expérience positive à une substance psychoactive favorise sa consommation donc la mise en place d'une dépendance. Tandis qu'une première expérience négative prédit plutôt l'apparition de troubles psychiatriques. Dans tous les cas, la précocité de l'utilisation de psychotropes, à l'adolescence, expose le sujet à des risques d'autant plus importants puisque son développement cérébral n'est pas terminé (7).

Les **facteurs de risque environnementaux** ont une ampleur considérable à l'adolescence. Les amis occupent une place centrale, ils poussent le sujet à transgresser les règles pour « être cool », ce phénomène est plus connu sous le nom de « pression des pairs » (19). Pour illustrer ceci, les Enquêtes sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense (ESCAPAD), publient des chiffres tous les trois ans en France : 21,7% des adolescents de 17 ans ont expérimenté la prise de médicaments psychotropes en 2011, contre 24,6% en 2014, cette tendance est donc à la hausse sur cette période (20,21). Le fonctionnement familial conditionne également l'évolution d'un individu vers l'addiction : des liens familiaux peu soudés et conflictuels, une éducation négligente et permissive, ou encore un passé familial de dépendance (19). L'environnement qui tend à marginaliser un sujet, l'entraîne aussi souvent à consommer des substances psychoactives pour « faire face » : la précarité, la misère, le chômage, l'échec scolaire en font partie (19).

Il existe aussi des **facteurs protecteurs** comme la connaissance des produits et des risques qui découlent de leur utilisation, avoir les compétences psycho-sociales nécessaires

pour développer son esprit critique et résister aux pressions des pairs, une bonne entente familiale et une insertion socio-professionnelle réussie (7).

Il n'est pas évident de déceler ces comportements à l'officine, c'est pourquoi il est primordial de respecter les règles de dispensation pour contrôler au maximum l'utilisation des médicaments psychotropes.

1.2 Réaliser la dispensation

En Europe, le modèle anglo-saxon s'étend de plus en plus, avec une augmentation de l'automédication qui n'est que peu régulée (22). Les officines françaises ne sont pas épargnées, ont été constatées : en 2015, une hausse de 5,2% en valeur de la vente des médicaments non prescrits et non remboursés par rapport à 2014 ; en 2016, une hausse de 3,3% en valeur de ce même marché par rapport à 2015 (23–25). Ainsi, le pharmacien d'officine joue un rôle clé pour permettre de sécuriser et rationaliser ces demandes croissantes.

1.2.1 Prescription médicale facultative (PMF)

Certains médicaments peuvent être dispensés, à l'officine, sans prescription médicale préalable. Ce sont des produits pharmaceutiques contenant des principes actifs à des doses ou concentrations très faibles ou destinés à être employés sur de très brèves durées de traitement. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) fixe les indications thérapeutiques, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la composition, la dose ou concentration maximale de principes actifs renfermée dans une unité et dans une boîte, la durée maximale de traitement, la dose ou concentration maximale autorisée en une prise et en une journée. Le contenu du conditionnement est adapté à la posologie et à la durée du traitement recommandées. Les molécules sont classées comme ne présentant pas de danger direct ou indirect sur la santé, si les conditions d'utilisation sont respectées. Elles ne nécessitent pas non plus d'avis, ni de suivi médical (26,27). Ce n'est pas pour autant que ces médicaments

ne présentent aucun risque pour les patients, qui considèrent trop souvent et à tort leurs consommations comme dénuées de danger.

De plus, la **publicité** auprès du grand public est autorisée pour les médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire (PMO) et non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie sous aucune de leurs différentes présentations. Exceptions faites, des produits pharmaceutiques non prescrits et non remboursés dont l'AMM l'interdit ou le restreint et de ceux dont la balance bénéfices-risques fait l'objet d'une réévaluation (28–30). Des conditions similaires s'appliquent pour la **vente en ligne** des médicaments par les pharmacies, autorisée depuis le 2 janvier 2013 en France. À savoir que seuls les produits pharmaceutiques accessibles sans ordonnance peuvent relever du commerce électronique, sous contrôle d'un pharmacien titulaire d'une officine ou d'un pharmacien adjoint si la tâche lui est déléguée par son responsable (31–34).

Les médicaments à PMF se découpent en deux catégories : les produits pharmaceutiques dits « **derrière le comptoir** » et ceux dits « **en libre accès** ». Pour le premier groupe, le pharmacien prend soin de placer les médicaments de façon à ce que les patients ne puissent pas y accéder directement. En ce qui concerne le second groupe, également nommé « médicaments de médication officinale », il est possible pour le pharmacien de les situer dans un espace facilement identifiable à proximité immédiate des comptoirs et accessible au public, ce depuis le 1^{er} juillet 2008 en France (35,36). La liste de ces médicaments est fixée par le directeur général de l'ANSM et disponible sur le site Meddispar (37).

Lorsque la demande du patient concerne un produit pharmaceutique à PMF, le pharmacien a un devoir tout particulier de conseils. Il a notamment pour obligation de refuser de dispenser un médicament, si l'intérêt de la santé du consommateur lui paraît l'exiger, c'est bien évidemment le cas s'il suspecte un usage détourné (38). La prise en charge est optimale,

puisque complète et sécurisée, si le professionnel de santé respecte les huit recommandations de la démarche ACROPOLE préconisée depuis 2011 par l'ONP (1) :

1. **Accueillir** : le pharmacien doit tout d'abord se rendre entièrement disponible pour son interlocuteur tout en souriant pour privilégier un contact agréable et chaleureux, le port d'un insigne est obligatoire pour permettre l'identification de la profession exercée, les postes doivent être agencés de telle manière que la confidentialité soit respectée et que le dialogue puisse être ouvert (39) ;

2. **Collecter** : pour appréhender correctement l'entretien, le professionnel se doit d'écouter attentivement le patient en lui laissant le temps de s'exprimer pour recueillir les informations dont il a besoin, l'échange se fera avec toute l'empathie, la neutralité et la compassion nécessaire (40) ;

3. **Rechercher** : le pharmacien doit ensuite approfondir la requête qui lui est faite en posant à la suite, d'abord des questions ouvertes pour permettre une large expression du demandeur, puis des questions fermées afin d'affiner le conseil. Lors du temps des questions ouvertes, le professionnel peut se servir de l'outil du **QUIDAM** dans le but de n'oublier aucun item : Pour **QUI** est-ce ? Depuis quand avez-vous ces symptômes ? Quelles sont les **Actions** déjà entreprises ? Quels sont les autres **Médicaments** que vous prenez ? Après la phase de questionnement, la recherche est complétée par une consultation du dossier pharmaceutique (DP) pour analyser l'historique médicamenteux et éviter les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les surdosages et les redondances thérapeutiques. Si nécessaire, le professionnel de santé doit s'enquérir des analyses biologiques du patient et de ses antécédents médicaux (22,41) ;

4. **Ordonner** : la reformulation par le pharmacien permet de s'assurer que rien n'a été omis et que la demande a bien été comprise (42) ;

5. **Préconiser** : selon les informations recueillies, le pharmacien décide de prendre en charge le patient à l'officine ou de l'orienter vers un professionnel ou une structure plus en adéquation avec la demande. L'intervention pharmaceutique peut aboutir à un simple réconfort de l'interlocuteur, à l'expression de recommandations comportementales ou à la dispensation de médicaments. En ce qui concerne ce dernier point, l'officinal doit donner au patient tous les conseils nécessaires à la bonne observance du traitement : posologie, mode d'administration et de conservation, moment de prise, durée. D'ailleurs, selon les bonnes pratiques de dispensation des médicaments, s'il n'y a pas de prescription, la quantité délivrée « ne peut excéder un mois de traitement à posologie usuelle ou la quantité maximale nécessaire pour les traitements d'épisode aigu » et « les quantités remises doivent respecter la dose d'exonération » (43). Il ne peut donc, d'aucune manière que ce soit, inciter à la consommation excessive de médicaments. Il doit également l'avertir des précautions d'emploi, des possibles effets indésirables, des interactions et contre-indications avec certains aliments, médicaments et états de santé. Lors de la dispensation, il est préférable de la tracer dans le DP ou à minima dans l'historique médicamenteux du patient de l'officine en question. Si le pharmacien ne peut répondre à son interlocuteur, il doit l'orienter vers un professionnel ou une structure plus qualifiés, en aucun cas il ne peut réaliser une consultation médicale ou prononcer un diagnostic (44,45) ;

6. **Optimiser** : le professionnel de santé éclaire le patient sur les raisons qui motivent sa décision et il vérifie d'avoir été correctement compris. Puis, il peut compléter la prise en charge par l'énonciation de conseils hygiéno-diététiques (46) ;

7. **Libeller** : le pharmacien réalise un plan de prise pour le demandeur, il est même encouragé à la rédaction d'une fiche dite résumé écrit des préconisations officinales (REPO) qui récapitule sur papier l'ensemble des recommandations apportées au patient, ce document contient les coordonnées de l'officine et l'identité du destinataire. Cependant, elle ne doit pas se substituer à une ordonnance médicale, ni en prendre la forme (47) ;

8. Entériner : l'officinal veille à ce que le traitement soit compris et accepté du patient, sans quoi l'observance et l'efficacité ne pourront être optimales. Il s'assure aussi qu'il ne lui reste plus de questions à poser. Enfin, il ouvre sur une éventuelle demande supplémentaire et prend congé, en soulignant à son interlocuteur qu'il se tient disponible si besoin et qu'il peut consulter un autre professionnel de santé ou une autre structure si les symptômes persistent ou s'aggravent (48).

Afin d'éviter tout usage détourné de médicaments psychoactifs à PMF, l'ONP rappelle les comportements qui doivent alerter le pharmacien (1) (entre parenthèse, pour illustrer ce propos, figure le taux de citation de ces derniers par des pharmaciens d'officine, préparateurs et étudiants en pharmacie, interrogés dans une étude réalisée par Myriam Vandermoere, en 2017, pour sa thèse d'exercice en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie (49)) :

- des achats fréquents (78,5%) ;
- des réponses évasives aux questions posées (55,4%) ;
- le jeune âge du patient demandeur : adolescents et jeunes adultes (49,6%) ;
- un état de santé non en lien avec les médicaments souhaités (39,2%) ;
- une nervosité excessive (37,5%) ;
- des achats en grande quantité (27,4%) ;
- des antécédents de mésusage, abus, dopage ou dépendance (12,3%).

Il faut également prendre en compte le nomadisme pharmaceutique (34,1%) qui rend d'autant plus difficile la mise en évidence de ces sujets. Dans tous les cas, si un comportement de la sorte est repéré, l'officinal doit en premier lieu avertir toute son équipe et mettre en place une conduite à tenir adaptée à chaque situation, comportant « les mesures préventives nécessaires visant à limiter les risques identifiés » (43).

1.2.2 Prescription médicale obligatoire (PMO)

Les médicaments inscrits sur les **listes I et II des substances vénéneuses** sont soumis à PMO, sachant que la liste I comporte les produits pharmaceutiques présentant les risques les plus importants pour la santé. En effet, même en conditions normales d'utilisation, il est possible que ces molécules listées renferment un danger direct ou indirect pour le patient, sans surveillance médicale. Une **ordonnance est également nécessaire pour les produits qui font souvent l'objet d'emplois détournés** étant donné qu'ils nuisent à la santé du consommateur. Il en va de même pour ceux contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables doivent être étudiés plus en profondeur. De plus, certaines spécialités relèvent de la **liste des stupéfiants** du fait qu'elles présentent un risque élevé d'abus médicamenteux voire même de pharmacodépendance ou dont le mésusage peut évoluer vers le trafic illicite (22,27).

Pour la dispensation de médicaments à PMO, avant toute chose, le pharmacien doit se préoccuper de la **recevabilité de l'ordonnance**, sachant que l'original doit lui être mis à disposition. Pour les molécules appartenant aux listes I et II des substances vénéneuses, toutes les mentions suivantes doivent y figurer (50,51) :

- l'identité du patient : nom, prénom, sexe, âge, associés éventuellement au poids et à la taille, qui sont obligatoires si le destinataire a entre 0 et 14 ans ;
- la date de la rédaction ;
- la dénomination commune internationale (DCI) du principe actif, le nom de la spécialité est lui facultatif ;
- le dosage, la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la posologie et le mode d'emploi ;

- la durée du traitement ou le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements ;
- la qualification du prescripteur : nom, prénom, numéro d'identification, spécialité médicale, adresse d'exercice et, le cas échéant, établissement de santé ;
- la signature de ce dernier, apposée juste à la suite de la dernière ligne de traitement.

Les médicaments appartenant à la liste I peuvent être renouvelés seulement si le prescripteur le mentionne de façon écrite et ceux relevant de la liste II sont renouvelables sauf si la prescription l'interdit. Dans tous les cas, la durée maximale de l'ordonnance ne peut excéder douze mois. Le patient a un délai de trois mois à compter de la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée pour la présenter en vue d'une première dispensation. Cette dernière est exécutée pour une période maximale de trente jours, voire même trois mois si le conditionnement de la substance pharmaceutique le permet. À noter qu'il existe de nombreuses règles de dispensation particulières, non abordées ici, comme par exemple pour les molécules soumises à la législation des stupéfiants.

Puis, vient l'acte clé du processus de dispensation par le pharmacien : l'**analyse pharmaceutique de l'ordonnance**. Elle est définie par les bonnes pratiques de dispensation des médicaments comme « la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses » (43). Si l'officinal détecte une interaction, il recherche les mécanismes sous-jacents, les possibles répercussions sur l'état clinique du patient et envisage l'échange par un autre médicament en accord avec le prescripteur. Il rédige alors une intervention pharmaceutique explicitant cette mise en péril de l'efficacité ou de la sécurité du traitement. S'il le juge nécessaire, dans l'intérêt de la santé du patient, le pharmacien peut refuser de dispenser un médicament à PMO, il en informe alors le prescripteur et l'indique sur

l'ordonnance (38,43). Dans le cas contraire, la dispensation est tracée par enregistrement informatique et alimentation du DP s'il existe. Le professionnel de santé appose sur l'original de la prescription : le nom et l'adresse de l'officine, la date de délivrance, le détail des médicaments et quantités remis au patient et le numéro d'enregistrement. Le logiciel de gestion de l'officine permet d'éditer ces renseignements facilement (51).

En complément, l'officinal peut être amené à réaliser la **préparation des doses à administrer** ainsi que des **bilans de médication** avec les patients demandeurs ou en ayant besoin. Ces derniers permettent d'évaluer l'observance et la tolérance du traitement, la présence d'effets indésirables et d'incohérences avec les médicaments ou antécédents médicaux du répondeur. Le prescripteur doit être averti des informations recueillies (43).

Enfin, le pharmacien donne tous les **conseils** nécessaires au bon usage du traitement. Il est tout à fait compréhensible que pour satisfaire au mieux ce processus de dispensation, ce dernier doit répondre aux obligations de développement professionnel continu et de respect du secret professionnel (43).

Certaines situations requièrent une vigilance toute particulière de la part du professionnel de santé officinal. D'une part, rien ne lui interdit de **dispenser une ordonnance à un mineur**, cependant il peut s'assurer du bien-fondé de cette demande en téléphonant à un membre de sa famille (1). D'autre part, si **un patient se présente sans prescription pour obtenir un médicament listé**, il doit prendre une décision en s'appuyant sur la consultation du DP ou de l'historique médicamenteux du patient et sur l'appel du médecin traitant. Si ce dernier n'est pas joignable et que la demande s'avère justifiée, le pharmacien prend la responsabilité de dispenser exceptionnellement « la juste quantité du médicament nécessaire à la préservation de l'état de santé du patient » (52) qu'il inscrit à l'ordonnancier avec son nom dans la rubrique « prescripteur ». Par contre, si le besoin ne lui semble pas réel, il « accompagne son refus d'une

proposition alternative » (52). Dans tous les cas, la prudence est de mise afin d'écartier un usage détourné de médicaments.

Ainsi, dans le but d'empêcher toute utilisation détournée de substances psychoactives à PMO, les enquêtes Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) fournissent des rapports chiffrés sur lesquels le pharmacien peut s'appuyer pour repérer les conduites frauduleuses à limiter. Ces enquêtes OSIAP renseignent le professionnel sur les caractéristiques des demandeurs, à l'évidence plutôt des hommes âgés d'une quarantaine d'années : en 2016, 47% d'hommes contre 41% de femmes, avec un âge moyen de 42,1 ans ; en 2015, 52% d'hommes contre 48% de femmes, avec un âge moyen de 43,7 ans (53,54). Ces enquêtes documentent également sur le type d'ordonnances : celles classées comme suspectes sont le plus souvent simples puisqu'elles représentent 44% des OSIAP de 2016 et 41% des OSIAP de 2015, viennent ensuite les sécurisées, puis les bizones et enfin les hospitalières (53,54). Les critères de suspicion qui doivent retenir l'attention du professionnel officinal sont les suivants (1,53,54) (entre parenthèse, pour illustrer ce propos, figure le taux de citation de ces derniers par des pharmaciens d'officine, préparateurs et étudiants en pharmacie, interrogés dans une étude réalisée par Myriam Vandermoere, en 2017, pour sa thèse d'exercice en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie (49)) :

- des renouvellements très rapprochés et des chevauchements d'ordonnances (46%) ;
- des falsifications et des modifications d'ordonnances : photocopiées, scannées, trafiquées à l'ordinateur ou à la main avec une écriture différente de celle du prescripteur parfois même des fautes d'orthographe ou des incohérences (29,3%) ;
- un nombre de délivrances maximum dépassé (15%) ;
- des contextes particuliers : refus de présentation de la carte vitale, présentation d'une prescription provenant d'un ordonnancier volé (1,5%).

Tout comme le nomadisme pharmaceutique, le nomadisme médical (31,2%) n'est pas négligeable. Il est donc évident que ces consommateurs ne sont pas aisément identifiables par le pharmacien. Là encore, il est primordial de prévenir toute l'équipe officinale si une ordonnance suspecte est repérée. Il est également capital d'instaurer une conduite à tenir appropriée au sein de la pharmacie, en vue de prévenir et par conséquent restreindre le risque de détournement de principes actifs aux propriétés psychotropes (43).

1.3 Orienter le patient vers une structure spécialisée

Les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins généralistes sont les premiers interlocuteurs à qui les patients en difficulté font appel. Il est donc important qu'ils sachent réagir correctement, afin que la prise en charge soit optimale. Ces professionnels de premier recours, pour les usagers de substances psychoactives, doivent être en capacité de réaliser des entretiens leur apportant un conseil minimal. Après avoir fait passer les messages de prévention et de réduction des risques appropriés, il convient d'orienter le consommateur ou ses proches vers la structure la plus adaptée à la situation (55).

En mars 2014, l'ONP et la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) ont signé une convention de coopération. Cette dernière a pour objectifs d'agir face aux conduites addictives, d'améliorer et sécuriser la prise en charge des patients demandeurs et de mieux connaître les médicaments détournés de leur usage. Elle permet notamment de « mieux informer les pharmaciens qui se sentent parfois isolés face à des situations difficiles à gérer » comme le souligne Isabelle Adenot, ex-Présidente de l'ONP (56).

Alors que cette prise en charge devrait être systématique, seulement 24,5% des professionnels de santé officinaux réalisent un entretien de courte durée avec le patient et 12,6% l'orientent vers un centre de soins spécialisés. Encore plus alarmant, uniquement 4,8% d'entre eux s'entretiennent dans un lieu isolé avec l'utilisateur de substances psychoactives ou son

entourage (49). Ces chiffres prouvent la nécessité de rendre disponible pour les pharmaciens des informations et formations supplémentaires au sujet des addictions.

1.3.1 Lieux d'accueil et d'écoute pour les jeunes

Les **Espaces Santé Jeunes (ESJ)**, les **Maisons Des Adolescents (MDA)** et les **Points Accueil Écoute Jeunes (PAEJ)** sont ouverts aux jeunes âgés de 11 à 25 ans, mais aussi leurs parents et les professionnels qu'ils côtoient. Ils ont en moyenne dix ans d'existence et l'ensemble couvre quasiment la totalité du territoire français. Ce sont des lieux de proximité, anonymes, gratuits et basés sur une prise en charge pluridisciplinaire en réseau entre eux ainsi qu'avec d'autres structures. Ils sont destinés à améliorer l'état de bien-être physique, mental et social des adolescents et jeunes adultes, en réalisant des actions de prévention et d'éducation à la santé, touchant à des thématiques variées dont font partie la consommation de substances psychoactives et le mal-être dont souffrent certains jeunes. L'intéressé se confie à l'équipe soignante qui l'écoute, l'informe et le conseille. Mais surtout, elle lui propose un suivi avec un spécialiste comprenant une prise en charge médicale et psychologique, ainsi qu'un accompagnement social et juridique (57–61).

Les **Missions Locales** existent depuis plus de trente ans et sont présentes sur l'ensemble du territoire français. Elles sont plutôt destinées aux jeunes de 16 à 25 ans en difficulté, afin de leur apporter l'assistance nécessaire à leur insertion socio-professionnelle. Elles proposent également une aide médicale aux patients ne possédant pas de couverture sociale, avec la possibilité de réaliser un bilan de santé gratuit (57,62).

1.3.2 Hôpitaux

En 2007, le Ministère des Solidarités et de la Santé met en place un plan visant à améliorer la prise en charge des addictions. Avec ce dernier naissent, en milieu hospitalier, de nouvelles unités spécialisées en addictologie, découpées en trois niveaux (63).

Tout d'abord, le niveau de proximité concerne tous les hôpitaux munis d'un service d'urgences qui se doivent de proposer deux types d'accompagnement. D'une part, les **consultations hospitalières spécialisées en addictologie** qui sont accessibles en ambulatoire et accueillent les patients souffrant de toutes formes d'addictions. D'autre part, les **Équipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA)** qui se déplacent à la demande des différentes unités hospitalières pour faire le point avec la personne en difficulté, introduire un traitement le cas échéant et l'orienter vers une prise en charge adaptée à sa sortie de l'hôpital (63,64).

Ensuite, le niveau de recours territorial impose la mise en place d'au moins un service d'hospitalisation spécialisée en addictologie pour 500 000 habitants. Ces unités offrent l'accès à l'**Hospitalisation De Jour (HDJ)** mettant à disposition des patients des soins complets, sans pour autant les couper de leur environnement. Pour les états de santé le nécessitant, il existe également des **hospitalisations complètes pour sevrage simple** dont la durée du séjour est estimée à sept jours, ainsi que des **hospitalisations complètes pour sevrage complexe** induisant des séjours plus prolongés. Les services proposent également des **Soins de Suite et de Réadaptation en Addictologie (SSRA)** aux patients souffrant de troubles liés à des substances sévères. Les SSRA sont utiles après une période de sevrage et de soins importants dans le but de consolider l'abstinence, réduire les rechutes et aider l'individu à affronter les conséquences psychiques, physiques et sociales liées à sa conduite addictive (63,64).

Enfin, le niveau de recours régional oblige chaque Centre Hospitalier Universitaire (CHU) à détenir un **pôle d'addictologie**. Ce dernier regroupe les services hospitaliers évoqués précédemment, additionnés d'un centre régional de formation et de recherche travaillant notamment en lien avec les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) (63).

1.3.3 Consultations Jeunes Consommateurs (CJC)

La création des CJC date de 2005, elles sont réparties dans la quasi-totalité des départements français. Elles accueillent de façon anonyme et gratuite les jeunes rencontrant des problèmes d'addiction quelle qu'en soit la cause, généralement âgés de 12 à 25 ans, mais elles ne sont pas fermées aux patients plus âgés demandeurs. L'entourage du sujet peut également faire appel à ces consultations. La prévention est l'objectif principal, afin de proposer une aide avant que l'usage de substances psychoactives ne prenne trop d'ampleur. Dans un premier temps, un bilan des troubles est dressé. Dans un second temps, informations et conseils personnalisés sont apportés aux jeunes. Puis, ce n'est que dans un troisième temps, que l'accompagnement à la diminution voire l'arrêt de la consommation peut être envisagé. Certaines situations requièrent un suivi à long terme (65,66).

Depuis 2007, ces consultations se déroulent au sein des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), de par la volonté du Ministère des Solidarités et de la Santé, dans le but de « favoriser le repérage précoce » (63).

1.3.4 Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)

En 2007, les Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST) et les Centres de Cure Ambulatoire en Alcoolologie (CCAA) ont fusionné pour laisser place aux CSAPA, c'est ainsi qu'un véritable dispositif médico-social toutes addictologies confondues voit le jour (63).

Au sein des CSAPA, l'accueil est anonyme et gratuit pour les personnes anéanties par une dépendance avec ou sans substance et leurs proches. Une équipe complète et spécialisée travaille dans ces structures : médecins, infirmiers, psychologues, éducateurs et assistants sociaux. Après une écoute attentive des attentes et questionnements du demandeur, une évaluation de la situation est réalisée, afin de garantir la prise en charge médicale,

psychologique et socio-éducative la plus optimale qui soit pour l'intéressé. Le cas échéant, la prescription d'un traitement de substitution est introduite. Ce large suivi est réalisé au long cours, dans le but d'aboutir à l'insertion ou la réinsertion socio-professionnelle des sujets en difficulté. À savoir que les CSAPA disposent d'hébergements collectifs pour ceux les plus en détresse (63,67).

1.3.5 Communautés Thérapeutiques (CT)

À partir de 2007, les CT apparaissent progressivement en France (63). À l'identique des CSAPA, la prise en charge est effectuée par une équipe pluridisciplinaire. Toutefois, ces lieux s'adressent à un public possédant des troubles liés à l'usage de substances psychoactives, avec la particularité « de placer le groupe au cœur du projet thérapeutique et d'insertion sociale » (67). L'accompagnement inclut ainsi une approche communautaire, prenant en compte l'influence des pairs. À la différence des CSAPA, l'hébergement collectif proposé est plus long : un an, pouvant même s'étendre jusqu'à deux ans (67).

1.3.6 Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)

C'est aussi en 2007 que le Ministère des Solidarités et de la Santé s'engage à garantir, au sein des CAARUD, de meilleures conditions de prise en charge des consommateurs de produits psychotropes (63). Une fois de plus, l'accueil proposé est anonyme et gratuit. La mission première de ces centres, dédiés aux usagers non encore dans une démarche d'arrêt de leurs conduites addictives, est la réduction des risques. En effet, dans ces lieux, ils trouvent notamment du matériel de prévention des infections. Ces structures offrent, au second plan, informations et conseils personnalisés aux demandeurs, qui bénéficient également de l'accompagnement nécessaire dans leur volonté d'accéder aux soins, au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle (67).

1.4 Déclarer les problèmes liés à l'usage détourné à but récréatif de médicaments

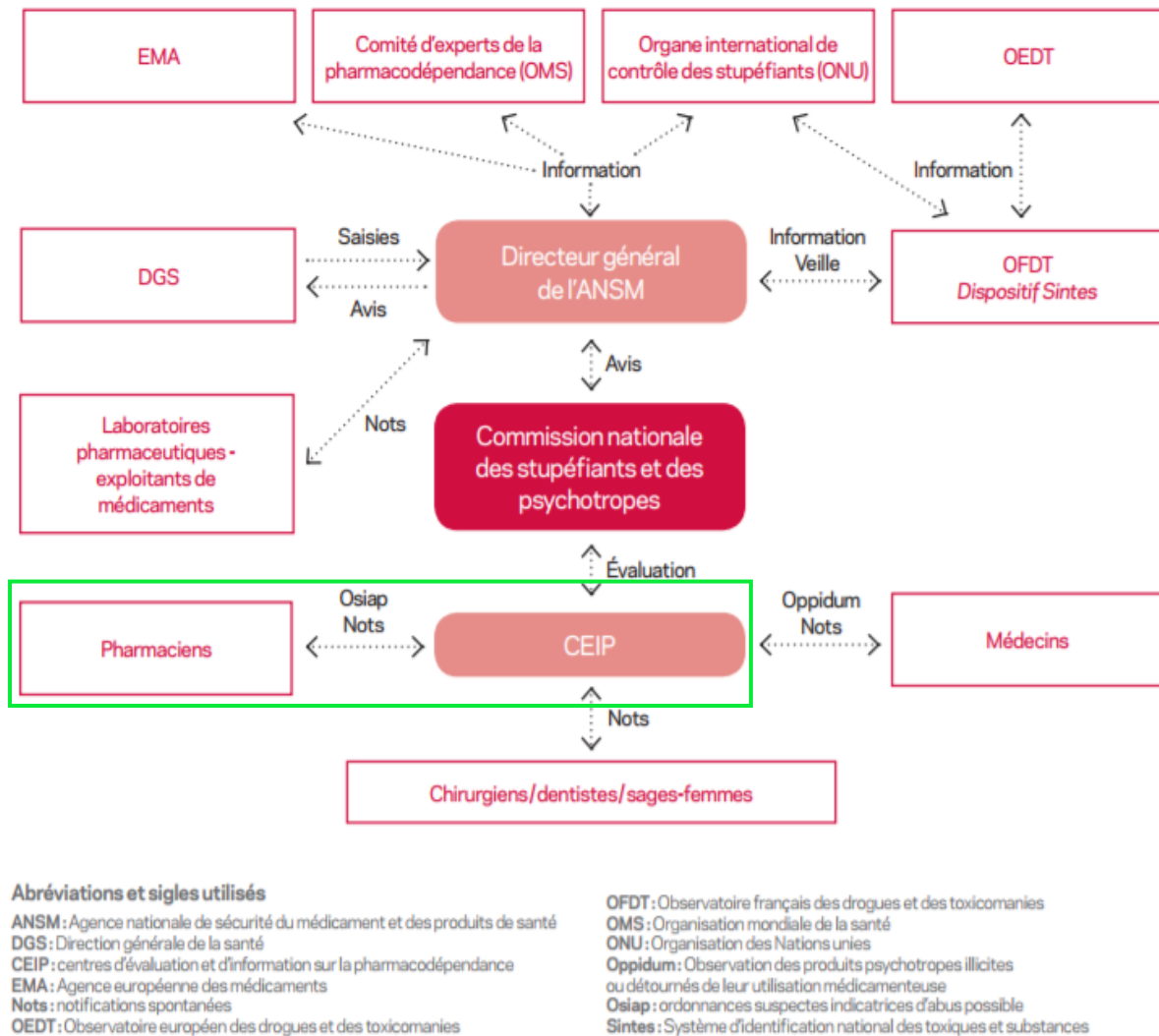


Figure n° 3 : Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance, d'après (1)

Ce schéma, récapitulatif global du système d'addictovigilance français, permet d'identifier plus clairement le rôle que possède le pharmacien d'officine en son sein.

L'addictovigilance est définie par l'ANSM comme « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de **toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac** » (68). Ses tâches principales consistent à (68) :

- évaluer le potentiel d'abus et de dépendance complété des risques pour la santé que possède une molécule, grâce à des systèmes de recueil appropriés ;
- surveiller et encadrer les conditions d'utilisation des produits aux propriétés psychoactives ;
- classer les médicaments psychoactifs sur la liste des stupéfiants et psychotropes ;
- diffuser des alertes auprès des autorités sanitaires, des professionnels de santé et du grand public.

Ainsi, la France veille à ce que ces missions se plient aux exigences internationales, élaborées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) lors de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961, en créant son propre système d'évaluation de la pharmacodépendance en 1990 (1,68). Ce dernier prend forme progressivement. D'après l'article R5132-100 du CSP, la mise en œuvre de ce dispositif d'addictovigilance est garantie par l'ANSM, autour de laquelle s'articulent divers acteurs qu'elle coordonne. Elle doit également veiller à ce que les procédures organisées soient respectées (69,70).

Au niveau national, tout d'abord, un signal émane. Ce peut être par le biais d'une notification par un professionnel de santé ou un laboratoire pharmaceutique, d'un résultat obtenu à partir d'enquêtes coordonnées par les CEIP-A, de la mise en évidence d'une tendance par le dispositif de veille de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), ou encore de données européennes et internationales. L'ANSM centralise toutes les informations concernant les cas de troubles liés à des substances psychoactives. Ensuite, ce signal est évalué par les CEIP-A qui communiquent leurs travaux à la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP). Puis, le directeur général de l'ANSM, après avis de la CNSP le cas échéant, prend les mesures réglementaires nécessaires afin de préserver la santé publique tout en luttant contre la pharmacodépendance, telles que : l'inscription sur la

liste des stupéfiants, la consolidation des exigences de prescription et de dispensation, la modification des doses d'exonération, l'apport de rectifications à l'AMM ou au RCP, la communication auprès des professionnels de santé et du grand public. Dans un objectif de prévention et de réduction des risques, l'ANSM tisse des liens étroits avec la Direction Générale de la Santé (DGS) pour renforcer la législation encadrant les médicaments aux propriétés psychoactives. Enfin, ces mesures sont à leur tour évaluées dans le but d'en apprécier l'efficacité (1,68,71).

Au niveau européen, l'ANSM transmet les conclusions des évaluations réalisées par les CEIP-A, à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) et à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, abréviation provenant de l'anglais, *European Medicines Agency*) (70).

Au niveau international, l'ANSM met à disposition du Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'OMS et de l'Organe international de contrôle des stupéfiants de l'ONU, les informations concernant les substances psychoactives recueillies et évaluées par les CEIP-A (70).

L'encadré vert sur le schéma réalise un zoom sur les rôles essentiels attachés au pharmacien d'officine au cœur de ce système d'addictovigilance français, du fait « de sa proximité avec le patient et de son expertise sur le bon usage du médicament » (1). Ce sont ces derniers qui vont être détaillés plus en profondeur.

1.4.1 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)

Le système d'addictovigilance français repose sur les actions réalisées par le réseau national des CEIP-A (68). Il en existe treize, localisés au sein des CHU des principales villes de France : Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier,

Nantes, Nancy, Poitiers, Paris et Toulouse. Auxquels s'additionnent sept Centres correspondants : deux étant situés à Marseille, deux à Nancy et trois à Paris (70).

L'article R5132-112 du CSP fixe leurs missions, il en ressort trois grandes lignes directrices (70,72) :

1. Le recueil et l'évaluation des cas de mésusage, d'abus et de pharmacodépendance dus à des molécules aux propriétés psychoactives : provenant d'outils spécifiques de surveillance annuelle tels qu'OSIAP, des notifications spontanées de la part des professionnels de santé mais aussi des équipes travaillant dans les structures spécialisées en addictologie, ainsi que des enquêtes ponctuelles demandées par le directeur général de l'ANSM. S'en dégage l'identification des risques pour la santé dont doivent avoir connaissance les autorités compétentes, c'est alors que les CEIP-A leur apportent expertises et conseils ;

2. La diffusion de l'information à propos des risques mis en évidence : circulant notamment par l'intermédiaire de bulletins régionaux et nationaux à destination des professionnels de santé et du grand public. En complément de leur rôle d'information, les CEIP-A participent également à la formation de l'ensemble des partenaires de santé du système d'addictovigilance et des étudiants ;

3. La réalisation de travaux de recherche concernant les troubles liés à des substances psychoactives afin d'élargir les connaissances actuelles : mêlant pharmacologie clinique et expérimentale, toxicologie analytique ou encore épidémiologie.

Ainsi, le pharmacien d'officine participe au système d'addictovigilance français, par l'intermédiaire des dispositifs : Notification Spontanée (NotS) et OSIAP, qui font partie des outils de surveillance et d'évaluation utilisés par les CEIP-A (73).

1.4.2 Notification Spontanée (NotS)

Il est primordial de noter que l'article R5132-114 du **CSP rend obligatoire, pour le pharmacien « ayant eu connaissance d'un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré », la déclaration de cet évènement au CEIP-A du territoire dont il dépend.** Il en va de même pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et de façon plus générale toute personne réalisant ce constat dans le cadre de leur exercice professionnel (74). L'article R5132-97 du CSP précise qu'un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné de substances psychoactives a pour conséquence d'être « soit létal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale » (75).

Bien évidemment, il est préférable que les professionnels, pharmaciens d'officine compris, notifient tous les cas de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné dont ils sont témoins et pas seulement les graves. À noter l'importance toute particulière que possèdent les signalements à caractère de nouveauté ou incluant des cas groupés (76).

La période d'enquête NotS est continue, la notification peut ainsi être réalisée sans contrainte de temps (76). De plus, depuis le 13 mars 2017, la démarche de déclaration est simplifiée par la création d'un site unique, s'adressant aux professionnels et aux usagers qui souhaitent signaler un effet indésirable, un incident ou un risque d'incident lié aux produits de santé (68). En effet, il suffit de se rendre sur le site signalement-sante.gouv.fr (77).

NotS est un système efficace permettant de suivre l'évolution de la consommation des produits aux propriétés psychoactives et d'alerter, en conséquence, les autorités sanitaires concernant l'usage de nouvelles substances, de nouvelles voies d'administration et les associations à risque de se révéler dangereuses (1,76).

Néanmoins, un phénomène de **sous-notification** est identifiable, avec seulement 4,1% des professionnels de santé officinaux qui réalisent une déclaration au CEIP-A de leur région lorsque le cas se présente (49). Plusieurs raisons sont susceptibles d'expliquer cette tendance (78) :

- le patient cherche à masquer son comportement ;
- les professionnels de santé ressentent une part de responsabilité dans cette situation qu'ils ne savent pas forcément appréhender de manière adaptée ;
- la frontière entre mésusage et abus est difficile à distinguer ;
- les troubles liés à des substances psychoactives ne sont pas évidents à repérer, en particulier du fait du nomadisme pharmaceutique et médical.

Afin de pallier les limites de NotS, il est indispensable d'avoir recours à des outils plus spécifiques de surveillance et d'évaluation des conduites addictives, tels qu'OSIAP (78).

1.4.3 Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP)

Cet outil spécifique est mis en place au niveau national depuis 2001. L'enquête OSIAP se déroule pendant quatre semaines, en mai et novembre, chaque année. Durant ces deux mois, un réseau sentinelle de pharmaciens d'officine communique aux CEIP-A toutes les ordonnances suspectes qu'ils identifient. Pour faire partie de ce réseau, il suffit d'envoyer une candidature au CEIP-A dont dépend la pharmacie concernée, cette collaboration relevant du bénévolat est ouverte à tous (1,79).

Sont considérées comme suspectes, les prescriptions provenant d'un ordonnancier volé, ainsi que les ordonnances photocopiées, scannées ou fabriquées à l'ordinateur, mais aussi celles étant initialement valides et sur lesquelles sont apportées secondairement des modifications comme l'ajout de médicaments, le changement d'une posologie ou d'une durée de traitement.

Toute autre ordonnance paraissant anormale doit également être relevée par le pharmacien. Le recueil est réalisé à partir d'un bordereau contenant l'identification du pharmacien, l'âge et le sexe du demandeur, son anonymat étant bien évidemment respecté, le nom et la posologie du médicament, le type d'ordonnance et les critères ayant déclenchés la suspicion (79).

L'outil OSIAP permet d'identifier les substances psychoactives les plus fréquemment citées, de « déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente » (73) et d'obtenir des renseignements complémentaires concernant les caractéristiques des demandeurs et des ordonnances suspectes (53,54). Ainsi, les autorités sanitaires sont alertées de l'évolution du potentiel d'usage détourné des produits pharmaceutiques d'une région à l'autre et l'impact des mesures de santé publique sur les consommations peut être évalué (1).

Il existe d'autres enquêtes spécifiques utilisées dans la surveillance et l'évaluation de la pharmacodépendance, non traitées ici, puisque non en rapport direct avec le rôle du pharmacien d'officine et le Purple drank (73).

Partie 2 : Le Purple drank

2.1 Les molécules incriminées : effets recherchés et risques encourus en cas d'abus

Le Purple drank est une boisson, consommée **exclusivement par voie orale**, associant généralement de la codéine, de la prométhazine et du soda. Plus rarement, du dextrométhorphan (DXM) entre dans la composition de ce mélange (80–83). Différentes formes pharmaceutiques peuvent être utilisées pour cette fabrication : sirops, solutions buvables, comprimés, gélules ou encore pastilles (80–84). La plupart des spécialités contenant ces principes actifs étaient accessibles sans ordonnance, jusqu'à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, détaillé ultérieurement (82,84,85). Ce sont **uniquement les spécialités concernées, à PMF jusqu'à cette décision et celles l'étant toujours aujourd'hui, qui sont répertoriées dans cette partie**. En effet, le plus souvent, les usagers se procuraient ces médicaments en pharmacie, en raisons de leur « facilité d'accès » (82) puisque leur dispensation ne nécessitait pas de prescription médicale, de leur « faible coût » (82) et cela leur permettait également d'« éviter les dealers [...] donnant le sentiment de se procurer une substance moins puissante que les drogues ou non frelatée » (82).

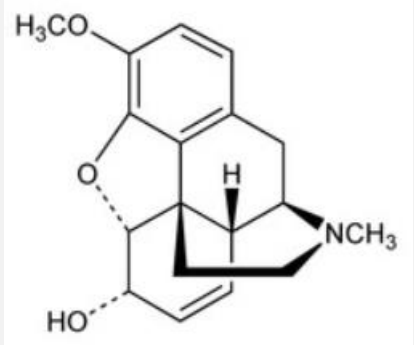
Le Purple drank est consommé par des adolescents et jeunes adultes, principalement dans un but récréatif (80,81,83), afin d'obtenir un « état de défonce » (86), des « effets planants » (82), une « impression de légèreté, comme de voler » (82), des « sensations d'ivresse analogues aux effets de l'alcool » (82) ou encore une façon de « se détendre avant les examens » (82). En outre, des cas plus marginaux d'utilisation de cette boisson à visée d'automédication ont été mis en évidence, les jeunes attendent alors de cette dernière qu'elle soulage « leur mal être » (82) et qu'elle les aide à « faire face » (87) à leurs difficultés.

Toutefois, la consommation abusive de ces molécules n'est pas dénuée de danger. Les risques encourus sont réels, bien que souvent ignorés des usagers. Ainsi, une impression de sécurité est associée, à tort, à l'utilisation de ces produits, du fait qu'ils proviennent de pharmacies (82).

2.1.1 Codéine

Tableau I : Principales informations sur la codéine

Principes actifs	Spécialités (81,84,88,89)	Indications de l'AMM (84,90)	
		Traitement symptomatique des toux non productives gênantes	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense
Codéine seule	<u>CODEDRILL®</u> solution buvable, <u>NEO-CODION®</u> sirop adultes, <u>PADERYL®</u> comprimé et sirop	X	
Codéine + benzoate de sodium	<u>NEO-CODION®</u> sirop enfants	X	
Codéine + benzoate de sodium + teinture de serpolet	<u>DINACODE®</u> sirop adultes	X	
Codéine + cinéole	<u>EUCALYPTINE LE BRUN®</u> sirop	X	
Codéine + élixir de terpine	<u>THIOPECTOL®</u> sirop adultes	X	
Codéine + érysimum	<u>EUPHON®</u> sirop, <u>POLERY®</u> sirop adultes	X	
Codéine + éthylmorphine	<u>TUSSIPAX®</u> comprimé	X	
Codéine + éthylmorphine + espèces pectorales	<u>TUSSIPAX®</u> sirop	X	
Codéine + gaiacol	<u>PULMOSERUM®</u> solution buvable	X	
Codéine + grindélia + sulfogaiacol	<u>NEO-CODION®</u> comprimé	X	
Codéine + paracétamol	<u>ALGICALM®</u> 25mg/400mg comprimé, <u>ALGISEDAL®</u> 25mg/400mg comprimé, <u>CLARADOL CODEINE®</u> 20mg/500mg comprimé.		X

	<p><u>CODOLIPRANE®</u> 20mg/400mg comprimé.</p> <p><u>COMPRALGYL®</u> 20mg/400mg comprimé.</p> <p><u>DOLIPRANE CODEINE®</u> 20mg/400mg comprimé.</p> <p><u>GAOSEDAL CODEINE®</u> 20mg/500mg comprimé.</p> <p><u>KLIPAL CODEINE®</u> 25mg/300mg comprimé.</p> <p><u>LINDILANE®</u> 25mg/400mg comprimé.</p> <p><u>PARACETAMOL CODEINE</u> génériques 20mg/400mg comprimé</p>		
Codéine + paracétamol + caféine	<p><u>MIGRALGINE®</u> 20mg/400mg/62.5mg gélule,</p> <p><u>PRONTALGINE®</u> 20mg/400mg/50mg comprimé</p>		X
Codéine + paracétamol + acide acétylsalicylique	<p><u>NOVACETOL®</u> 10mg/250mg/300mg comprimé</p>		X
Codéine + acide acétylsalicylique + caféine	<p><u>SEDASPIR®</u> 20mg/500mg/50mg comprimé</p>		X
<p>En violet, apparaissent les spécialités codéinées les plus fréquemment utilisées pour la composition du Purple drank (1,82,91,92).</p> <p>Sont soulignées en jaune, les spécialités indiquées à partir de 15 ans (88,89).</p> <p>Sont soulignées en rouge, les spécialités réservées à l'adulte (88,89).</p> <p>En orange, sont mis en évidence les principes actifs dont la consommation entraîne des risques supplémentaires comparativement à la prise de codéine seule.</p>			
Formule chimique	 <p>Figure n° 4 : Structure chimique de la codéine, d'après (93)</p>	<p>Dénomination de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC, abréviation provenant de l'anglais, <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>) :</p> <p>(5R,6S)-7,8-didéshydro-4,5-époxy-3-méthoxy-N-méthylmorphinan-6-ol</p>	
Mécanisme d'action (86,94–101)	<p>Codéine, aussi appelée 3-méthylmorphine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agoniste morphinique pur de faible activité ; - Très faible affinité pour les récepteurs opioïdes ; - Prodrogue, transformée au niveau hépatique en morphine à hauteur de 5 à 10% de la dose administrée, qui elle est responsable des activités analgésiques et antitussives par fixation préférentielle aux récepteurs opioïdes μ pour lesquels elle a une très forte affinité. 		

	<p>L'activation des récepteurs opioïdes μ entraîne : analgésie centrale et spinale, dépression respiratoire, myosis, constipation, euphorie et dépendance.</p> <p>Donc, la codéine est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un antalgique opiacé d'action centrale et de faible activité, palier II de l'OMS ; - Un antitussif opiacé d'action centrale, par effet dépresseur au niveau du centre respiratoire de la toux situé dans le tronc cérébral.
<p>Pharmacocinétique (96,98,102–107)</p>	<p>Absorption :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'absorption gastro-intestinale de la codéine administrée par voie orale est d'environ 94% ; - Les premiers effets apparaissent 30 à 45 minutes après l'ingestion ; - Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2 heures ; - Les actions antalgiques et antitussives durent de 4 à 6 heures. <p>Distribution :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le volume de distribution de la codéine est de 3,6 L/kg, témoin d'une diffusion importante dans l'organisme ; - La fixation aux protéines plasmatiques est faible ; - Passage dans le lait maternel. <p>Métabolisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatique ; - La codéine est majoritairement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide, les voies minoritaires sont la N-déméthylation en norcodéine et la O-déméthylation en morphine ; - La morphine est le seul métabolite actif ; - Le cytochrome P450 (CYP) 2D6 catalyse la O-déméthylation de la codéine en morphine, or ce dernier présente un polymorphisme génétique important influant sur l'efficacité et la toxicité de la codéine ; - 7% de la population caucasienne dévoile un déficit voire même une absence totale du CYP2D6, donc aucune efficacité thérapeutique n'est obtenue chez ces patients dits « métaboliseurs lents » des substrats du CYP2D6 ; - 3,4 à 6,5% des caucasiens et afro-américains sont dits « métaboliseurs ultra-rapides » des substrats du CYP2D6, ainsi ces usagers sont plus dangereusement exposés aux effets toxiques opiacés, ce même en respectant la posologie recommandée. <p>Élimination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rénale ; - La demi-vie plasmatique de la codéine est de 3 heures.
<p>Contre-indications</p>	<p>Codéine (108,109) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance respiratoire ; - Asthme ; - Patient connu comme étant métaboliseur ultra-rapide des substrats du CYP2D6 ; - Enfant de moins de 12 ans ; - Allaitement ; - Hypersensibilité à l'un des constituants.

	<p>Lors de la présence de teinture de serpolet ou de cinéole, s'ajoutent (110,111) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Épilepsie ou antécédents de convulsions. <p>Lors de la présence de paracétamol, s'ajoute (112) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance hépatocellulaire sévère. <p>Lors de la présence d'acide acétylsalicylique, s'ajoutent (113) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'asthme provoqué par la prise de salicylés ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; - Ulcère gastro-duodéal en évolution ; - Hémorragie et risque hémorragique ; - Insuffisance rénale sévère ; - Insuffisance hépatique sévère ; - Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ; - Utilisation au-delà de 24 semaines d'aménorrhées.
<p>Posologies recommandées</p>	<p>Codéine dans le cadre des toux non productives gênantes (114,115) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale ; - Traitement symptomatique court, de quelques jours maximums, et limité aux horaires où survient la toux ; - Prises espacées de 6 heures au minimum ; - Dose quotidienne de 120 mg à ne pas dépasser chez l'adulte et de 1mg/kg chez l'enfant de 40 à 50 kg, en l'absence d'autre médicament apportant de la codéine et de tout autre antitussif opiacé ; - Lorsque la codéine est associée en proportion équivalente à l'éthylmorphine, un autre antitussif opiacé d'action centrale, la dose quotidienne à ne pas dépasser est réduite de moitié, cas de TUSSIPAX®. <p>Codéine dans le cadre des douleurs d'intensité modérée à intense (116,117) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale ; - Durée de traitement la plus courte possible, ne devant excéder 3 jours sans avis médical ; - Dose efficace la plus faible possible, avec des prises espacées de 6 heures au minimum ; - Dose quotidienne de 240 mg à ne pas dépasser chez l'adulte, de 180 mg chez l'enfant de plus de 50 kg et de 120 mg chez l'enfant de 31 à 50 kg.
<p>Effets recherchés (82,86,87,94,96,118–120)</p>	<p>Les effets opioïdes μ sont responsables du potentiel d'abus de la codéine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Euphorie et allégresse, selon l'étude de Peters menée en 2007 auprès de 61 étudiants ayant consommé le Purple drank au moins une fois dans le mois précédent, 58% des hommes et 72% des femmes l'utilisent dans ce but (87) ; - Somnolence et sédation ; - Désinhibition ; - Confusion ; - Analgésie.
<p>Risques encourus en cas d'abus</p>	<p>Codéine (96,98,104,105,118,121–125) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées allergiques ; - Rétention urinaire ; - Constipation, nausées et vomissements ; - Troubles de la vigilance, avec somnolence et vertiges ; - Troubles du comportement, avec syndrome confusionnel ;

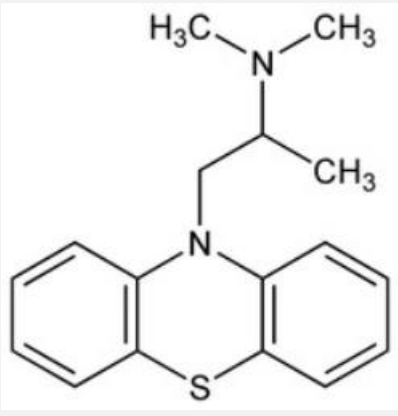
	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsions, en particulier chez l'enfant ; - Bronchospasme et dépression respiratoire ; - Collapsus cardio-vasculaire ; - Coma et décès ; - Dose toxique à 200 mg chez l'adulte et 2 mg/kg chez l'enfant, par voie orale ; - Dose létale moyenne chez l'adulte comprise entre 500 et 1000 mg, par voie orale. <p>Lors de la présence d'éthylmorphine (126–128) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les risques encourus sont comparables à ceux de la codéine et s'additionnent, puisque c'est également un antitussif opiacé d'action centrale, notamment majoration du risque de dépression respiratoire pouvant être fatale. <p>Lors de la présence de teinture de serpolet ou de cinéole, s'ajoute (110,111) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque de convulsions chez l'enfant. <p>Lors de la présence de paracétamol, s'ajoute (80–82,91) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque supplémentaire d'hépatotoxicité. <p>Lors de la présence d'acide acétylsalicylique, s'ajoutent (113) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales et ulcères gastro-duodénaux ; - Risque supplémentaire hémorragique ; - Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'audition et céphalées, étant des signes évoquant un surdosage. <p>L'association avec l'alcool, boisson ou excipient, est déconseillée en raison de la majoration de l'effet sédatif, ainsi que des risques de dépression respiratoire, coma et décès. Il en va de même pour celle avec tous les médicaments ou substances déprimeurs du SNC, comme les antihistaminiques H1 sédatifs par exemple (86,92,105,128).</p>
<p>Possible dépendance ? (87,121,122)</p>	<p>Oui, si la consommation de codéine dépasse la posologie recommandée. Pourtant, selon l'étude de Peters menée en 2007 auprès de 61 étudiants ayant consommé le Purple drank au moins une fois dans le mois précédent, 93% des hommes et 91% des femmes ignorent ce danger (87).</p>
<p>Possible syndrome de sevrage ? (98,121,122,129)</p>	<p>Oui, si un arrêt brutal a lieu après une consommation de codéine dépassant la posologie recommandée.</p> <p>Les symptômes sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agitation, irritabilité, anxiété, insomnie, bâillements, larmoiements, écoulement nasal, piloérection, sueurs, fièvre, diarrhées, nausées, crampes, douleurs musculaires, sensibilité accrue à la douleur, mydriase, tachycardie, hypertension artérielle ; - Débutent 24 heures après l'arrêt ; - Atteignent un pic autour de 48 à 72 heures ; - Durent 10 jours ; - D'importantes envies de reprendre le produit peuvent faire suite à cette période.

D'une part, il est à noter que d'autres antitussifs opiacés centraux, également à PMF jusqu'à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, peuvent entrer dans la composition du Purple drank. C'est le cas de l'**éthylmorphine** et de la **noscapine** dont le potentiel d'abus et de détournement est jugé important, tout comme les risques liés à leur utilisation (92,99). Cependant, dans la littérature, peu de demandes suspectes mettant en jeu ces deux principes actifs sont répertoriées, en comparaison de celles citant la codéine (92). C'est pourquoi aucun tableau ne leur est accordé ici. L'éthylmorphine est la seule molécule active dans les spécialités : CLARIX TOUX SECHE CODETHYLIN® solution buvable et SIROP PETER'S® sirop (84). Elle est associée à la teinture de grindélia dans VEGETOSERUM® sirop adultes (84). Enfin, TUSSIPAX® comprimé et sirop ont été détaillés dans le Tableau I. Pour ce qui est de la noscapine, elle n'apparaît que dans une seule spécialité, TUSSISEDAL® sirop, où elle est combinée à la prométhazine (84), des explications complémentaires sont fournies dans le Tableau II.

D'autre part, la **pholcodine** est elle aussi un antitussif opiacé central, susceptible d'être détournée à des fins récréatives. Néanmoins, toutes les spécialités renfermant ce principe actif sont soumises à PMO depuis avril 2011, sur liste I, du fait des potentiels dangers liés à leur usage (99,130). C'est pourquoi aucun tableau ne lui est accordé ici. Dans BIOCALYPTOL® sirop et DIMETANE® sirop, la pholcodine est la seule molécule active (131) ; lui sont additionnés, l'érysimum dans POLERY® sirop enfants ou la chlorphénamine et le biclotymol dans HEXAPNEUMINE® sirop adultes et enfants (132). À savoir qu'un « report de l'usage de la pholcodine vers d'autres substances antitussives opiacées » restant à PMF a été observé suite à la modification des conditions de prescription et de dispensation de cette dernière (130). C'est donc un bon exemple afin de souligner que les médicaments à PMF sont les plus mésusés dans le cadre du Purple drank. Il n'est toutefois pas exclu que certains jeunes consommateurs arrivent à obtenir les médicaments désirés grâce à une prescription médicale.

2.1.2 Prométhazine

Tableau II : Principales informations sur la prométhazine

Principes actifs	Spécialités (81,84,133,134)	Indications de l'AMM (84,135–138)
Prométhazine seule	<u>PHENERGAN® comprimé</u> , PHENERGAN® sirop	Comprimé et sirop : Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses, telles que rhinite, conjonctivite et urticaire. Comprimé : Insomnies occasionnelles et transitoires.
Prométhazine + benzoate de méglumine + polysorbate 20	FLUISEDAL® sirop	Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne.
Prométhazine + carbocistéine	RHINATHIOL PROMETHAZINE® sirop	
Prométhazine + noscapine	TUSSISEDAL® sirop	
<p>En violet, apparaissent les spécialités à base de prométhazine les plus fréquemment utilisées pour la composition du Purple drank (1,82,91,92).</p> <p>Est soulignée en jaune, la spécialité contre-indiquée avant 15 ans (139).</p> <p>En orange, est mis en évidence le principe actif dont la consommation entraîne des risques supplémentaires comparativement à la prise de prométhazine seule.</p>		
Formule chimique	 <p>Figure n° 5 : Structure chimique de la prométhazine, d'après (140)</p>	<p>Dénomination IUPAC :</p> <p>(RS)-N,N-diméthyl-1-(10H-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine</p>
Mécanisme d'action (86,94–96,99,141–143)	<p>Prométhazine, phénothiazine à chaîne latérale aliphatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antihistaminique H1 sédatif de première génération ; - Passe la BHE ; - S'oppose aux effets de l'histamine par antagonisme compétitif et réversible des récepteurs histaminiques H1 ; - Faible spécificité pour les récepteurs histaminiques H1, avec notamment des effets anticholinergiques et adrénolytiques centraux et périphériques, ainsi que des effets antitussifs et orexigènes. <p>Découlent de l'antagonisme des récepteurs histaminiques H1, au niveau :</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> - De la peau, diminution du prurit et de la douleur ; - Des vaisseaux, vasoconstriction et diminution de la perméabilité, d'où la disparition des érythèmes et des œdèmes ; - Des muqueuses conjonctivales et nasales, diminution des sécrétions ; - Des bronches, bronchodilatation ; - Du cerveau, effets sédatifs et antiémétiques.
Pharmacocinétique (96,144,145)	<p>Absorption :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'absorption gastro-intestinale de la prométhazine administrée par voie orale est d'environ 88%, alors que sa biodisponibilité absolue varie entre 13 et 40%, témoin d'un effet de premier passage hépatique important ; - Les premiers effets apparaissent 20 minutes après l'ingestion ; - Le pic de concentration plasmatique est atteint en 1,5 à 3 heures ; - Les effets thérapeutiques durent de 4 à 6 heures. <p>Distribution :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le volume de distribution est élevé, de 13,4 L/kg, du fait de la liposolubilité importante de la prométhazine ; - La fixation aux protéines plasmatiques est élevée, incluse entre 75 et 93%. <p>Métabolisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatique ; - Sulfoxydation suivie d'une déméthylation, afin d'obtenir des métabolites inactifs ; - Le CYP2D6 catalyse cette métabolisation, or ce dernier présente un polymorphisme génétique important influant sur l'efficacité et la toxicité de la prométhazine ; - 7% de la population caucasienne dévoile un déficit voire même une absence totale du CYP2D6, ces « métaboliseurs lents » des substrats du CYP2D6 sont plus dangereusement exposés à la toxicité de la prométhazine, ce même en respectant la posologie recommandée. <p>Élimination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfoxyde de prométhazine et N-déméthylprométhazine sont les deux métabolites principaux, ils sont éliminés dans les urines ; - La demi-vie plasmatique de la prométhazine est comprise entre 7 et 15 heures.
Contre-indications	<p>Prométhazine (139) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques ; - Risque de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen ; - Antécédents d'agranulocytose ; - Hypersensibilité à l'un des constituants. <p>Lors de la présence de noscapine, s'ajoutent (146) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance respiratoire ; - Asthme ; - Enfant de moins de 30 mois.
Posologies recommandées	<p>Prométhazine dans le cadre des manifestations allergiques diverses (147) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique court ; - Prises espacées de 4 heures au minimum ; - Privilégier les prises le soir car effet sédatif prononcé ; - Dose quotidienne de 150 mg à ne pas dépasser chez l'adulte, de 50 mg chez l'enfant de plus de 12 ans, de 25 mg entre 5 et 12 ans, de 15 mg entre 2 et 5 ans, puis de 10 mg entre 1 et 2 ans. <p>Prométhazine dans le cadre des insomnies occasionnelles et transitoires (147) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale ; - Durée de traitement aussi brève que possible, ne devant excéder 5 jours sans réévaluation du traitement ; - 1 à 2 comprimés, 15 à 30 minutes avant le coucher. <p>Prométhazine dans le cadre des toux non productives gênantes (148–150) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale ; - Traitement symptomatique court, de quelques jours maximums, et limité aux horaires où survient la toux ; - Prises espacées de 4 heures au minimum ; - Privilégier les prises le soir car effet sédatif prononcé ; - Dose quotidienne de 30 mg à ne pas dépasser chez l'adolescent de plus de 15 ans et l'adulte, de 22,5 mg entre 12 et 15 ans, de 15 mg entre 30 mois et 12 ans, puis de 10 mg entre 24 et 30 mois ; - Lorsque la noscapine est présente dans le sirop, cas de TUSSISEDAL®, les prises doivent être espacées de 6 heures au minimum, sachant que chez l'adulte la dose quotidienne maximale de ce principe actif est de 60 mg et chez l'enfant de 0,5 mg/kg, en l'absence de tout autre antitussif opiacé.
<p>Effets recherchés</p>	<p>Prométhazine (1,82,86,87,94,96,118,119,151) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Éviter les réactions cutanées allergiques et les nausées provoquées par les opiacés ; - Hallucinations visuelles et tactiles ; - Effets sédatifs ; - Renforcer et potentialiser les effets sédatifs et euphorisants des opiacés, sachant que la consommation de prométhazine seule n'entraîne que très rarement une euphorie.
<p>Risques encourus en cas d'abus</p>	<p>Prométhazine (1,86,94,96,118,125,141–143,151–155) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées allergiques ; - Prise de poids, si utilisation prolongée ; - Effets anticholinergiques périphériques, avec vision floue liée à des troubles de l'accommodation, sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, constipation, tachycardie, crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle irido-cornéen ; - Effets anticholinergiques centraux, avec confusion mentale, désorientation, hallucinations, délires, troubles mnésiques, plus rarement agitation et nervosité ; - Effets antihistaminiques et adrénolytiques centraux, avec sédation marquée d'autant plus importante en début de traitement ; - Effets adrénolytiques périphériques, avec hypotension orthostatique ; - De par la présence de phénothiazine dans la structure chimique de la molécule, photosensibilisation d'une part et abaissement

	<p>du seuil épiléptogène d'autre part, avec risque de convulsions en particulier chez le nourrisson et l'enfant ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agranulocytose exceptionnelle ; - Dépression respiratoire ; - Coma et décès ; - Dose toxique à 750 mg chez l'adulte et 12,5 mg/kg chez l'enfant, par voie orale. <p>Lors de la présence de noscapine, s'ajoutent (156,157) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Majoration des risques, notamment de convulsions, dépression respiratoire et coma, pouvant être fatals. <p>L'association avec l'alcool, boisson ou excipient, est déconseillée en raison de la majoration de l'effet sédatif, ainsi que des risques de dépression respiratoire, coma et décès. Il en va de même pour celle avec tous les médicaments ou substances dépresseurs du SNC, comme les opiacés par exemple (86,92,154,158).</p>
Possible dépendance ? (82,92,118,119)	Faible potentiel d'abus et de dépendance si la prométhazine est consommée seule, mais mésusage significatif en association aux opiacés. À noter que « peu de publications ont été consacrées à l'usage ou à la dépendance à la prométhazine seule » (118), néanmoins sa capacité à inhiber la recapture de la dopamine au niveau striatal a été avancée mais reste à étudier.
Possible syndrome de sevrage ? (82,92,118,119,159)	Faible , peu d'informations.

Toutes les spécialités à base de prométhazine citées dans le Tableau II sont toujours à PMF aujourd'hui, à l'exception de TUSSISEDAL® sirop contenant de la noscapine, qui elle, est concernée par l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 (84).

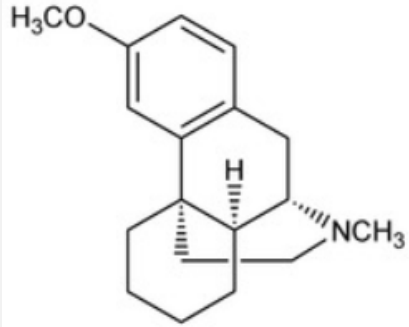
Plus rarement, d'autres molécules antihistaminiques H1 sédatives de première génération sont détournées pour composer le Purple drank. Il s'agit de l'**alimémazine** et de l'**oxomémazine** (81,82,160). Étant donné que leur utilisation en association aux opiacés à des fins récréatives est moins fréquente que celle de la prométhazine (83), aucun tableau ne leur est consacré ici. Dans un premier temps, il faut savoir que le THERALENE® 0,05% sirop est la seule spécialité renfermant l'alimémazine à PMF au moment de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 et ce jusqu'au 7 septembre 2018 (161,162). Ce médicament a de multiples indications, telles que le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses, ainsi que celui des toux non productives gênantes à prédominance nocturne, mais aussi le soulagement des

insomnies occasionnelles et transitoires (163). Cependant, selon un compte rendu de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé datant du 11 avril 2017, « les conditions de prescription et de dispensation de la forme sirop devraient être modifiées afin de rendre la PMO » (164), du fait d'effets indésirables importants et de données d'efficacité anciennes et douteuses. De plus, cette modification « pourrait permettre de combattre » l'usage de cet antihistaminique H1 mélangé aux opiacés pour obtenir le Purple drank (164). Ainsi, le 7 septembre 2018, toutes les formes pharmaceutiques de THERALENE®, dont la forme sirop auparavant à PMF, sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses et « l'arrêté entre en vigueur dès le 8 septembre 2018 » (162). Dans un second temps, l'oxomémazine est disponible sans prescription médicale en pharmacie, sous le nom de TOPLEXIL® sirop et solution buvable ou HUMEX TOUX SECHE OXOMEMAZINE® sirop et solution buvable, puis dans divers génériques (165). Ce principe actif est indiqué dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes à prédominance nocturne (166).

2.1.3 Dextrométhorphan (DXM)

Tableau III : Principales informations sur le DXM

Principes actifs	Spécialités (81,84,167,168)
DXM seul	<p><u>ATUXANE® sirop</u>, <u>BIOCADEXTRO® sirop enfants</u>, <u>CLARIX TOUX SECHE DXM® solution buvable adultes</u>, <u>DEXTROCIDINE® sirop</u>, <u>DXM ELERTE® sirop</u>, <u>DEXTUSSIL® sirop</u>, <u>DRILL TOUX SECHE DXM® sirop enfants et sirop adultes</u>, <u>ERGIX TOUX SECHE® sirop adultes et gélule</u>, <u>EUPHONYLL TOUX SECHE DXM® sirop adultes</u>, <u>FLUIMUCIL TOUX SECHE DXM® sirop adultes et solution buvable adultes</u>, <u>HUMEX TOUX SECHE DXM® sirop enfants, sirop et solution buvable adultes</u>, <u>NODEX® sirop adultes</u>, <u>PULMODEXANE® comprimé et solution buvable</u>, <u>SURBRONC TOUX SECHE DXM® solution buvable</u>, <u>TUSSIDANE® comprimé, sirop et solution buvable</u>, <u>VICKS TOUX SECHE DXM® pastille adultes et sirop adultes</u></p>

DXM + mépyramine	<u>CLARIX TOUX SECHE DXM MEPYRAMINE® sirop adultes</u>	
<p>En violet, apparait la spécialité à base de DXM la plus fréquemment utilisée pour la composition du Purple drank (82).</p> <p>Ne sont pas soulignées, les spécialités indiquées à partir de 30 mois, de 6 ans ou de 10 ans (168). <u>Est soulignée en pointillés jaunes, la spécialité indiquée à partir de 12 ans (168).</u> <u>Sont soulignées en jaune, les spécialités indiquées à partir de 15 ans (168).</u></p> <p>En orange, est mis en évidence le principe actif dont la consommation entraîne des risques supplémentaires comparativement à la prise de DXM seul.</p>		
Indications de l'AMM	<p>DXM (84,169,170) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, sèches et d'irritation. <p>Lors de la présence de mépyramine, s'ajoute (171) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La prédominance nocturne de ces types de toux. 	
Formule chimique		<p>Dénomination IUPAC : (9S,13S,14S)-3-méthoxy-N-méthylmorphinane</p>
Mécanisme d'action (82,94,96,99,151,173–175)	<p>DXM, dérivé morphinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marge étroite entre effets thérapeutiques et toxiques ; - Agoniste des récepteurs opioïdes σ1, à l'origine de l'action antitussive centrale, sans exposer aux effets opioïdes μ ; - Antagoniste dose-dépendant non spécifique du récepteur au glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA), entraînant effets hallucinogènes et dissociatifs à haute dose, ce qui explique la consommation de cette molécule en grande quantité dans un cadre récréatif ; - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine, contribuant au potentiel d'abus de cette substance. 	
Pharmacocinétique (96,151,175–180)	<p>Absorption :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'absorption gastro-intestinale du DXM administré par voie orale est rapide et importante ; - Les premiers effets thérapeutiques apparaissent 15 à 30 minutes après l'ingestion, tandis que les premiers effets hallucinogènes et dissociatifs surviennent 30 à 60 minutes après cette dernière ; - Le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 heures ; - Les effets durent de 3 à 6 heures. <p>Distribution :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le volume de distribution du DXM est d'environ 7 L/kg, témoin d'une diffusion importante dans l'organisme ; - Passage dans le lait maternel. <p>Métabolisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatique, rapide et importante ; 	

	<ul style="list-style-type: none"> - Le DXM est majoritairement métabolisé par O-déméthylation en dextrorphan, les voies minoritaires sont la N-déméthylation en 3-méthoxymorphinane et l'obtention de 3-hydroxymorphinane par la déméthylation de chacun des deux métabolites précédemment cités ; - Le dextrorphan est le seul métabolite actif, tout comme le DXM il possède une activité antitussive centrale, mais il est à noter que c'est le dextrorphan qui est principalement responsable des effets hallucinogènes et dissociatifs ; - Le CYP2D6 catalyse la O-déméthylation du DXM en dextrorphan, or ce dernier présente un polymorphisme génétique important influant sur l'efficacité et la toxicité du DXM ; - 7% de la population caucasienne dévoile un déficit voire même une absence totale du CYP2D6, ces « métaboliseurs lents » des substrats du CYP2D6 sont plus dangereusement exposés à la toxicité du DXM, ce même en respectant la posologie recommandée ; - 85 à 90% des caucasiens et afro-américains ne présentent pas de polymorphisme génétique pour le CYP2D6, cependant ils sont plus enclins à abuser du DXM que le groupe préalablement mentionné puisqu'ils forment plus de dextrorphan donc obtiennent des effets hallucinogènes et dissociatifs plus intenses. <p>Élimination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rénale ; - La demi-vie plasmatique du DXM est comprise entre 2 et 4 heures lorsque le métabolisme est normal, elle peut s'étendre jusqu'à plus de 19 heures chez les métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6.
<p>Contre-indications</p>	<p>DXM (181) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance respiratoire ; - Asthme ; - Allaitement ; - Hypersensibilité à l'un des constituants. <p>Lors de la présence de mépyramine, s'ajoutent (171) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques ; - Risque de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen.
<p>Posologies recommandées</p>	<p>DXM dans le cadre des toux non productives gênantes, sèches et d'irritation (171,182) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Voie orale ; - Traitement symptomatique court, ne devant excéder 5 jours sans avis médical, et limité aux horaires où survient la toux ; - Prises espacées de 4 heures au minimum ; - Dose quotidienne de 120 mg à ne pas dépasser chez l'adolescent de plus de 15 ans et l'adulte, puis de 1 mg/kg entre 30 mois et 15 ans ; - Lorsque la mépyramine est présente dans le sirop, privilégier les prises le soir car effet sédatif prononcé.
<p>Effets recherchés</p>	<p>Les effets hallucinogènes et dissociatifs obtenus par antagonisme des récepteurs NMDA sont ceux recherchés par les usagers dans un cadre récréatif, principalement responsables du potentiel d'abus du DXM, ils se classent en 4 plateaux d'intensité croissante selon la dose administrée par voie orale (1,82,86,92,94,96,151,173,176) :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Premier plateau, de 100 à 200 mg</u>, effets stimulants doux, euphorie, rires incontrôlables ; - <u>Second plateau, de 200 à 400 mg</u>, somnolence et sédation, sensation de flottement, mouvements et paroles ralentis dans un état de rêve éveillé coloré et cotonneux, possibles hallucinations visuelles, tactiles et auditives ; - <u>Troisième plateau, de 300 à 600 mg</u>, effets dissociatifs, avec dépersonnalisation ; - <u>Quatrième plateau, de 600 à 1500 mg</u>, état dissociatif complet et marqué, avec confusion, désorientation, altération de la perception du temps, flashbacks et délires.
Risques encourus en cas d'abus	<p>DXM (81,94,96,151,160,173,176,183–186) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées allergiques ; - Rétention urinaire ; - Nausées et vomissements ; - Troubles de la vigilance, avec somnolence et vertiges ; - Troubles du comportement, avec hallucinations, délires voire rupture psychotique prolongée avec la réalité, tentative de suicide ; - Syndrome sérotoninergique, avec agressivité, agitation, confusion, diarrhées, hypertension artérielle, tachycardie, hypersudation, hyperthermie, frissons, myoclonie, nystagmus, incoordination, puis rigidité musculaire ; - Convulsions ; - Bronchospasme et dépression respiratoire ; - Coma et décès ; - « Des doses supérieures à 2500 mg sont potentiellement létales » (151), par voie orale. <p>Lors de la présence de mépyramine, s'ajoutent (96,171,176) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entre autres, les effets antihistaminiques, anticholinergiques et adrénolytiques, détaillés dans le Tableau II ; - Mais surtout, une majoration des risques, notamment de convulsions, dépression respiratoire et coma, pouvant être fatals. <p>L'association avec l'alcool, boisson ou excipient, est déconseillée en raison de la majoration de l'effet sédatif, ainsi que des risques de dépression respiratoire, coma et décès. Il en va de même pour celle avec tous les médicaments ou substances dépresseurs du SNC, comme les opiacés et les antihistaminiques H1 sédatifs par exemple (82,92,171,179,183).</p>
Possible dépendance ? (167,173–175)	Oui , même en respectant la posologie recommandée, il est possible de développer tolérance, abus et dépendance au DXM.
Possible syndrome de sevrage ? (96,151,187)	Oui , si un arrêt brutal a lieu après une consommation chronique de DXM. Le syndrome de sevrage au DXM est rarement décrit en détails dans la littérature. Les symptômes sont : <ul style="list-style-type: none"> - Dysphorie, idées suicidaires, anxiété, insomnie, sueurs, nausées, douleurs et fatigue musculaires, tremblements, tachycardie, hypertension artérielle et craving important ; - Prédominant pendant les 3 premiers jours suivant l'arrêt ; - Certains peuvent perdurer jusqu'à plusieurs années.

Toutes les spécialités à base de DXM répertoriées dans le Tableau III étaient à PMF jusqu'à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 (84).

2.2 De sa naissance à aujourd'hui

2.2.1 Rappels historiques

Le Purple drank est né dans les années 1960 à Houston, au Texas, dans le milieu du blues. Puis, il s'est popularisé dans les années 1990 à travers les États-Unis, par le biais des rappeurs et sportifs professionnels américains (83,86,188). Ce problème de santé publique s'étend au niveau mondial, avec des cas d'abus également notifiés dès les années 1990 en Inde, au Japon et en Chine par exemple (96,189). Les célébrités s'affichent avec leur mélange violet, couleur due au colorant utilisé dans le sirop antitussif associant codéine et prométhazine aux États-Unis, d'où le nom de « Purple drank » (188). D'autres appellations de rue sont aussi employées pour désigner ce cocktail, telles que Sizzurp, Syrup, Lean, Drank, Barre, Purple jelly, Purple stuff, Texas tea, ou encore Tsikuni (1,86,94,96). Ainsi, DJ Screw, un rappeur américain, met en avant cette boisson dans ses chansons inspirées de ses intoxications. Il est décédé d'une overdose de codéine en novembre 2000. JaMarcus Russell, un footballeur américain, est arrêté en 2010 avec une grande quantité de codéine en sa possession sans prescription médicale. Ce scandale largement médiatisé participe à la diffusion du Purple drank auprès du grand public. Ces deux aperçus démontrent l'importance du rap et des médias dans la « forte expansion auprès des jeunes » (188) de ce cocktail (87,96,188,189). Par ailleurs, le DXM est lui aussi mésusé par la même population, à la même époque et dans le même but. Cependant, le nombre de cas d'abus de ce dernier semble se stabiliser depuis 2006 aux États-Unis, au profit du mélange de codéine et prométhazine plus populaire, plus facilement disponible et accessible (96).

Plus tard, « une vague d'abus est apparue en Europe » (92), se propageant notamment par l'intermédiaire des réseaux sociaux (82,188). En France, depuis 2011, le Purple drank « fait l'objet de recherches sur internet, très largement inférieures en nombre à celles effectuées aux États-Unis et au Canada » (119,190). Ainsi, la recette du Purple drank apparaît sur de nombreux sites internet de cocktails. Les premiers cas français de mésusage de prométhazine en association à la codéine sont rapportés aux CEIP-A en 2013 et les notifications s'amplifient nettement à partir de 2014 (80,82,91,94,119,190). Les signalements sont « principalement issus des pharmacies » (82). Par ailleurs, le DXM est lui aussi détourné de ses indications par les jeunes français, en complément ou à la place de la « recette traditionnelle ». Repéré par les pharmaciens en 2003, le nombre de cas augmente par la suite tandis que l'âge moyen des usagers diminue. La hausse importante de cette consommation se poursuit tout au long des années 2000, pour se stabiliser durant la décennie suivante. Dans un cadre récréatif, les formes liquides de DXM sont « moins susceptibles d'abus en raison de leur mauvais goût » (1), que les comprimés, gélules ou pastilles (1,92,94,173,191).

En France, il n'existe pas de sirop antitussif associant codéine et prométhazine. C'est pourquoi ces principes actifs, présents dans différentes spécialités, sont additionnés pour préparer le mélange nommé Codé, Codé Sprite ou Cocktail bleu par les adolescents français. À cela s'ajoute la possible utilisation supplémentaire de DXM. Ce qui engendre des demandes dissociées de la part des jeunes consommateurs. D'où le réel problème du **nomadisme pharmaceutique**, accentuant la complexité de la mise en évidence de ce mésusage par le pharmacien d'officine. Ces professionnels de santé évoquent des « **stratégies d'achat menées en duo** » (82), plus particulièrement en **fin de semaine** et **pendant l'été**. Les demandes peuvent être **fréquentes**, certains jeunes souhaitant parfois obtenir ces médicaments en **grande quantité** (81,82,91). Plus de détails chiffrés sont néanmoins nécessaires pour cerner ces usagers.

2.2.2 Épidémiologie : chiffres clés

Le profil des consommateurs est décrit dans de nombreuses études. D'abord, d'après les travaux d'Agnich menés entre l'automne 2011 et le printemps 2012 auprès de 2349 étudiants américains, 6,5% d'entre eux ont déjà utilisé le Purple drank. Deux caractéristiques épidémiologiques sont mises en évidence de façon statistiquement significative, les usagers sont majoritairement des **hommes** et ils habitent pour la plupart en **milieu urbain** (189). Les résultats sont similaires en France, en effet selon l'enquête ESCAPAD réalisée en mars 2017, 8,5% des adolescents de 17 ans ont déjà expérimenté ce cocktail, ils étaient 10,8% parmi les garçons et 6,2% parmi les filles. La moitié a avoué en avoir pris plusieurs fois (3). Ensuite, les adeptes de cette boisson sont principalement **des adolescents, dès 11 ans, mais aussi de jeunes adultes** (80–82,91). « Hormis quelques cas, les consommations ne débutent pas avant le lycée » (82). De plus, ce ne sont **pas des usagers de drogues illicites, mis à part le cannabis** (82). Enfin, ces jeunes sont fortement **influencés par les pairs**. L'étude de Peters menée en 2007 auprès de 61 étudiants américains, a montré que 71% des hommes et 72% des femmes ont consommé le Purple drank au moins une fois dans le mois précédent du fait de la pression exercée par les pairs, alors que seulement 14% des hommes et 16% des femmes l'ont fait par curiosité. L'emploi de ce mélange est « cool » pour 61% des femmes et « normal » pour 63% des hommes (87). Tous les autres critères épidémiologiques, tels que le niveau socio-culturel ou encore l'origine ethnique ne sont pas prédictifs quant à l'utilisation de ce cocktail.

Les modalités d'usage et consommations concomitantes sont également identifiées. D'abord, dans sa forme typique, le Purple drank se compose de codéine, de prométhazine, de soda, traditionnellement du Sprite®, et de bonbons Jolly Rancher®. Dans sa forme atypique, l'un des principes actifs est substitué par le DXM (86,118,188,189). Ainsi, 35 signaux ont été analysés par les CEIP-A sur la période allant de janvier 2009 à août 2015, dont 19 ont permis de mettre en évidence les molécules les plus fréquemment utilisées pour constituer ce mélange.

Sur ces 19 notifications, 15 répertoriaient l'association de prométhazine et de codéine, 2 celle de prométhazine et de DXM, 1 cas de codéine avec du DXM et 1 de codéine avec du soda. En 2015, de nouvelles pratiques ont été constatées, telles que l'usage de codéine, de prométhazine ou de DXM seuls, ainsi que l'utilisation de spécialités renfermant du paracétamol avec la codéine (118). Ensuite, de nombreux jeunes échangent des informations à propos du Purple drank sur des forums, ils sont donc très au fait des nouveautés et astuces. Selon l'OFDT, il fait « partie des fils de discussions les plus populaires » en France (82). Différents sites internet proposent divers renseignements peu fiables aux usagers de substances psychoactives. Par exemple, **Erowid** est le site de référence anglo-saxon (192) et **Psychoactif** son équivalent français (193). Bien évidemment, ils sont alimentés d'un « savoir biomédical profane » (1). Dans le cadre du Purple drank, ils incitent notamment les adolescents à consommer des **doses très supérieures** à celles normalement recommandées (96,118,176). De plus, ce cocktail est « le plus souvent bu en **groupe restreint** » (3), lors de « **fêtes privées** » (82) ou de « **soirées étudiantes** » (82). Enfin, l'ajout de **cannabis** et d'**alcool** au mélange est courant (82,86,188,189). Pour illustrer ces modes de consommation, voici un témoignage issu d'un rapport de l'OFDT paru le 11 juillet 2017 : « *ils retirent un quart du liquide contenu dans la bouteille de Sprite®, ajoutent [...] 20 comprimés de PHENERGAN® [...], un flacon d'EUPHON® [...], ainsi que des bonbons Dragibus®* » (82). Ce qui équivaut à 500 mg de prométhazine, 300 mg de codéine, sans oublier les 8,1 mL d'alcool absolu excipient du sirop EUPHON®, prouves que les jeunes usagers du Purple drank s'exposent à de réels dangers.

Les conséquences ne sont pas anodines, allant de simples mésusages à des issues fatales, en passant par des intoxications dont certaines nécessitent des hospitalisations. D'abord, comme dit précédemment, 15 signaux concernant l'association de prométhazine et de codéine ont été rapportés aux CEIP-A entre janvier 2009 et août 2015. Sur ces 15 notifications, 3 cas d'« abus simples sans hospitalisation » étaient décrits, 2 de « pharmacodépendances » et 10 d'« abus

complicés ayant mené à des hospitalisations ». Au cours de ces dernières, 7 citations de « troubles de la vigilance » ont été énumérées, 3 de « délires », 1 de « tachycardie », 1 de « crises convulsives » et 1 d'« agitation extrêmement importante ». La moyenne d'âge des intéressés était de 15 ans, attestant d'un **risque de toxicité plus élevé chez les sujets les plus jeunes** (118). Ensuite, le DXM fait lui aussi l'objet d'abus notifiés aux CEIP-A : 12 cas entre 2003 et 2008 avec un âge moyen des usagers de 30,5 ans, contre 39 cas entre 2009 et 2013 avec un âge moyen des usagers de 21,4 ans. Pour 33% de ces signaux, des symptômes de surdosage ont été décrits (173). À cela s'ajoute les données d'une étude réalisée par le Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Toulouse qui a analysé de manière rétrospective les appels pour intoxications entre 2013 et 2015. Ainsi, 12 expositions ont été dénombrées en Midi-Pyrénées sur cette période, 7 au DXM, 4 à l'alimémazine et 1 à la codéine. Les patients étaient âgés de 13 à 22 ans. 11 hospitalisations étaient à déplorer, « principalement lors de **consommation de DXM, pour lequel les cas les plus sévères ont été recensés** » (160). 7 patients ont présenté des « atteintes neurologiques », 5 une « mydriase bilatérale », 3 des « signes cardiovasculaires » et 1 a été retrouvé inconscient avec une hyperthermie (160). De plus, la France n'est pas le seul pays touché. Selon le compte rendu de la séance du 19 décembre 2013 du comité technique des CEIP-A, elle « est le troisième pays européen plus grand consommateur de DXM » (173), après la Slovaquie et la Finlande. 27 abus impliquant le DXM ont été rapportés en Allemagne, 4 au Danemark et 1 mésusage en Estonie. L'Europe n'est pas le seul continent atteint. Aux États-Unis, selon un rapport datant de 2004, 0,7% des sujets âgés de 12 à 20 ans ont déjà été hospitalisés pour avoir utilisé du DXM dans un cadre récréatif. En Thaïlande, selon une étude publiée en 2005, 2 surdosages en DXM ont entraîné une hospitalisation en service pédiatrique « devant des signes de confusion » et « d'agitation extrême » (173). Selon le compte rendu de la séance du 17 décembre 2015 de la CNSP, au Bangladesh, une étude menée auprès d'étudiantes a montré que 44% des abus déclarés étaient

à relier à l'association de prométhazine et de codéine (118). Enfin, pour en revenir à la situation française, une **augmentation importante des intoxications aiguës comme chroniques a été mise en évidence entre septembre 2015 et mars 2017**. Sur cette période, sont rapportées aux CEIP-A : 50 notifications concernant la forme typique du Purple drank, avec 26 intoxications aiguës, 1 hospitalisation pour « idées suicidaires » et « troubles neurologiques », puis 15 usages chroniques ; 30 notifications impliquant le DXM, avec 21 « intoxications aiguës » et 4 « usages chroniques » ; 2 « intoxications aiguës » en lien avec la consommation de codéine seule. La moyenne d'âge des intéressés était d'environ 16 ans (92). Et, plus précisément, une **hausse des cas graves a été constatée à compter de janvier 2017**. Ainsi, entre janvier et mars 2017, « 14 cas graves » ont été identifiés par les CEIP-A, soit une moyenne inquiétante « de 4,6 cas graves par mois » (92). Plus alarmant encore, 2 décès sont survenus chez de jeunes usagers du Purple drank en 2017, à l'origine d'une modification de la législation française afin de restreindre l'accès à ces produits de santé pour ne plus avoir à déplorer de pareils évènements (82,92).

Les modalités d'obtention sont préoccupantes puisque l'accès aux substances psychoactives composant cette boisson est relativement aisé pour les consommateurs. D'abord, le recours à un **dealer** est une possibilité, mais ce n'est pas la plus appréciée des utilisateurs de ce cocktail. En effet, selon l'étude de Peters menée en 2007 auprès de 61 étudiants américains, seulement 10% des hommes et 15% des femmes ayant consommé le Purple drank au moins une fois dans le mois précédent ont obtenu les principes actifs désirés en faisant appel à un dealer. Ensuite, les **pairs** détiennent un rôle plus influant puisque selon ces mêmes recherches, 26% des hommes et 18% des femmes se sont fournis grâce à leurs amis ou leur famille (87). De plus, les **médecins** et **pharmaciens** représentent les sources les plus importantes d'accès à ces médicaments (1,82,87). Les demandes spontanées dans les officines étant le moyen d'obtention le plus largement répandu, notamment en France, où ces produits de santé étaient accessibles sans ordonnance « assez facilement, malgré certains regards de travers » (1). Cependant,

d'autres techniques peuvent être employées dont les professionnels de santé doivent également avoir connaissance pour les repérer. Par exemple, 3 falsifications d'ordonnance en lien avec ce cocktail ont été rapportées par l'enquête OSIAP, d'après le compte rendu de la séance du 29 juin 2017 de la CNSP (92). Enfin, **la France a décidé d'agir pour stopper les demandes spontanées au sein des pharmacies grâce à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017**. La source d'approvisionnement la plus convoitée par les jeunes est ainsi supprimée, bien que d'autres restent encore exploitables. Par la suite, il ne faut pas négliger l'impact d'**internet** où un grand nombre de médicaments soumis à PMO sont faciles à obtenir sur des sites illégaux (1).

2.3 Les mesures réglementaires

2.3.1 L'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Agnès Buzyn, la Ministre des Solidarités et de la Santé, a signé le 12 juillet 2017 un arrêté à effet immédiat, applicable dans les officines françaises en date du 17 juillet 2017. Il est paru au Journal officiel de la République française le 16 juillet 2017. Il inscrit sur la liste des médicaments à PMO, quelle que soit la quantité délivrée et quel que soit l'âge du demandeur : la **codéine**, le **DXM**, l'**éthylmorphine** et la **noscapine**, ainsi que leurs sels. La vente de ces derniers sur les sites internet des pharmacies, tout comme les publicités vantant leurs mérites, ne sont donc plus autorisées non plus (84,194–198). Jusqu'alors, afin de pouvoir bénéficier d'une exonération de prescription médicale, les spécialités devaient contenir : moins de 20 mg de codéine par unité de prise ou moins de 300 mg de quantité totale de codéine remise au public (85,199) ; moins de 30 mg de DXM par unité de prise ou moins de 400 mg de quantité totale de DXM remise au public (173,199) ; moins de 20 mg d'éthylmorphine par unité de prise ou moins de 300 mg de quantité totale d'éthylmorphine remise au public (199) ; moins de 40 mg de noscapine par unité de prise ou moins de 800 mg de quantité totale de noscapine remise au public (199). Ainsi, la dispensation de bon nombre de ces spécialités était limitée à une seule boîte sans ordonnance, pour ne pas enfreindre les conditions d'exonération de liste.

Dorénavant, appartiennent à la **liste II des substances vénéneuses** : les médicaments à base de codéine et d'éthylmorphine, sous forme de sirop. Appartiennent à la **liste I des substances vénéneuses** : les médicaments à base de codéine et d'éthylmorphine, sous une forme pharmaceutique autre que sirop ; les médicaments à base de DXM et de noscapine, quelle que soit la forme pharmaceutique (84,85).

Des sanctions sont prévues si la nouvelle réglementation n'est pas respectée. D'une part, la délivrance sans ordonnance d'un médicament listé est punie de 5 ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende. Ces **sanctions pénales** peuvent s'élever à 7 ans d'emprisonnement et à 750 000 euros d'amende dans certaines situations particulières, telles que les délivrances de complaisance afin de faciliter le mésusage d'une substance classée comme vénéneuse à un patient donné (200). D'autre part, des **sanctions disciplinaires** peuvent également être appliquées par les chambres de discipline des conseils de l'ONP, classées par ordre croissant, selon la gravité de la faute professionnelle commise par le pharmacien (201) :

- « l'avertissement » ;
- « le blâme avec inscription au dossier » ;
- « l'interdiction temporaire ou définitive de servir une ou la totalité des fournitures faites, à quelque titre que ce soit, aux établissements publics ou reconnus d'utilité publique, aux communes, aux départements ou à l'État » ;
- « l'interdiction, pour une durée maximum de 5 ans avec ou sans sursis, d'exercer la pharmacie » ;
- « l'interdiction définitive d'exercer la pharmacie ».

Cette décision prise par Agnès Buzyn le 12 juillet 2017 s'est appuyée sur la proposition qui lui a été faite par le directeur général de l'ANSM le 4 juillet 2017 de soumettre à PMO

toutes les spécialités pharmaceutiques renfermant de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine et de la noscapine. Lui-même s'est reposé sur l'avis rendu par la CNSP lors de la séance du 29 juin 2017. C'est pourquoi il convient d'approfondir les arguments avancés et discutés par cette dernière (194–196).

2.3.2 Leviers

La constante augmentation de l'usage récréatif du Purple drank par les adolescents et jeunes adultes, s'accompagnant d'**évènements tragiques en hausse** également, est l'argument de poids soulevé par la CNSP. En effet, depuis 2015 et ce jusqu'à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, le nombre d'intoxications recensées en lien avec l'abus de ces cocktails à base d'opiacés ne cessait de croître chez les moins de 25 ans (92,195,196). Plus alertant encore, deux jeunes sont décédés des suites de surdosages de médicaments codéinés, le premier en janvier 2017 et le second en mai 2017. La mère de cette dernière adolescente, âgée de seulement 16 ans, a lancé une **pétition promouvant l'interdiction de la vente libre de toutes les spécialités renfermant de la codéine de par les dangers liés à leur utilisation**. Cette pétition a rassemblé rapidement 50 000 signatures (202,203).

Cette intensification des intoxications s'est poursuivie, « **malgré les différentes mesures de communication et d'alerte mises en œuvre par l'ANSM** » (196). Tout d'abord, les pharmaciens et les médecins généralistes ont été avertis dès le mois d'avril 2012 quant au mésusage persistant et dangereux d'antitussifs à base de DXM, tout particulièrement par des adolescents et jeunes adultes (173,191). Cette mise en garde a ensuite été relancée au mois de septembre 2014, en élargissant le public cible de cette information à d'autres professionnels en contact avec cette population à risque, tels que les addictologues, les pédiatres, les services de médecine scolaire tout comme ceux du planning familial et de la protection maternelle et infantile, puis les professionnels des structures spécialisées de prévention et d'aide pour les

jeunes usagers de substances psychoactives (167,191). Enfin, ce fut au tour de l'usage détourné du Purple drank d'être dénoncé par l'ANSM au mois de mars 2016, plus précisément, cette dernière a signalé des demandes suspectes d'opiacés et d'antihistaminiques H1 émanant là encore de jeunes. Elle a adressé une lettre d'alerte aux mêmes destinataires que précédemment, s'ajoutant à la liste les urgentistes, en particulier les services d'urgences pédiatriques (80,81). Non seulement cette communication visait à mettre en garde les professionnels concernés, mais elle avait également pour but de leur **rappeler la conduite à tenir afin de limiter ces pratiques**. Il leur a été demandé (1,80,81,91,167,191,202) :

- de faire preuve d'une extrême vigilance ;
- de vérifier l'absence d'antécédents de mésusage, d'abus ou de dépendance ;
- de prescrire ou de dispenser une autre spécialité en cas de doute ;
- de refuser la dispensation si nécessaire ;
- de prévenir des dangers encourus lors de pareilles consommations ;
- d'orienter l'utilisateur vers une structure spécialisée si besoin ;
- de déclarer les cas de mésusage, d'abus ou de pharmacodépendance aux CEIP-A.

Ces **mesures n'ont pas suffi face à la facilité d'accès de ces produits et à leur faible coût** (92,196). Les adolescents et jeunes adultes n'hésitant pas à ruser pour arriver à leurs fins, notamment par le biais du nomadisme pharmaceutique qui accentue la difficulté de repérage des cas suspects par le pharmacien d'officine, dernière barrière de la chaîne de santé avant l'obtention du médicament. D'où l'importance de l'ouverture du DP qui nécessite toutefois l'accord préalable du patient (204). Pour illustrer ce besoin de mettre en place une réglementation plus stricte, il ressort de l'étude menée par Myriam Vandermoere, en février 2017, des résultats pertinents. Parmi les pharmaciens d'officine, préparateurs et étudiants en

pharmacie questionnés, les trois classes de médicaments reconnues comme les plus susceptibles d'être détournées étaient : les antitussifs opiacés cités par 91,3% des participants ; les antalgiques de palier II, comprenant la codéine, cités par 83% des participants ; les antitussifs et antiallergiques antihistaminiques cités par 77,5% des participants. Néanmoins, les répondeurs ayant été confrontés au moins une fois à un mésusage potentiel étaient moins nombreux : 76% l'ont été pour des antitussifs opiacés ; 68,3% pour des antalgiques de palier II, comprenant la codéine ; 58,4% pour des antitussifs et antiallergiques antihistaminiques. Or, la délivrance n'a pas été refusée systématiquement lors de demandes suspectes : elle l'a été dans seulement 59,5% des cas pour les antitussifs opiacés ; 49,6% des cas pour les antitussifs et antiallergiques antihistaminiques ; 48,7% des cas pour les antalgiques de palier II, comprenant la codéine (49). Ce qui montre que malgré les notes d'information de l'ANSM, tous les professionnels de santé officinaux n'étaient pas au courant de l'usage détourné des opiacés et antihistaminiques H1, certains ignorant sûrement se trouver face à une requête douteuse lorsque le cas se présentait. Et même parmi ceux avertis de ce phénomène de mode chez les adolescents et jeunes adultes, tout en sachant avoir à faire à un potentiel mésusage, ils n'étaient qu'approximativement la moitié à suivre la conduite à tenir de refuser de dispenser ces médicaments.

Des actions supplémentaires ont été entreprises, elles aussi insuffisantes. Pour commencer, en France, le **DXM a été retiré de la liste des produits pharmaceutiques en libre accès** en janvier 2013 (92,173,196). Dès lors, toutes les molécules susceptibles d'entrer dans la composition du Purple drank, répertoriées précédemment, sont obligatoirement placées derrière le comptoir, les autres y ayant toujours été contraintes (37). Pour continuer avec le **DXM, l'usage détourné a été ajouté dans le RCP**, dans le même temps (92,167,173). Par la suite et à plus large échelle, des **restrictions d'utilisation concernant la codéine ont été**

adoptées au niveau européen en 2015, ce qui « traduit la politique de minimisation des risques de l'EMA » (99). Depuis, la codéine est (99,109,119) :

- contre-indiquée chez les patients connus comme étant métaboliseurs ultra-rapides des substrats du CYP2D6 ;
- contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans ;
- contre-indiquée pendant l'allaitement ;
- non-recommandée chez les enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.

Non seulement la consommation de ces médicaments est dangereuse, mais en plus l'**efficacité est incertaine notamment lorsqu'ils sont utilisés à des fins antitussives**. En effet, dans son étude publiée au début de l'année 2017, Fischer met en évidence que « le niveau de preuve d'efficacité antitussive » (99) est : surtout prouvé chez l'adulte pour le DXM ; faible pour la codéine et la pholcodine ; très limité pour l'éthylmorphine, la noscapine, la prométhazine, l'alimémazine et l'oxomémazine (99). Par exemple, au Royaume-Uni, l'indication antitussive de la codéine est supprimée depuis 2009 (2,205). De plus, différentes spécialités associent un antitussif à un mucolytique ou à un expectorant, ce qui n'est ni justifié, ni efficace. La plupart **ne sont plus remboursées par l'assurance maladie**, toutefois certaines sont toujours vendues dans les officines françaises (89,118,134).

D'autres projets ont été discutés, mais non menés à terme. D'abord, une **réduction de la taille des conditionnements de DXM** a été envisagée par le comité technique des CEIP-A en décembre 2013, mais s'est avérée difficile puisque ces derniers étaient déjà optimisés pour traiter un épisode aigu de 5 jours maximum (173). Ensuite, en 2016, l'ONP a demandé à l'ANSM d'**empêcher la vente en ligne par les pharmacies des opiacés et antihistaminiques H1 à PMF**, ce qui n'a pas été réalisable. Cette requête partait du constat que ces médicaments

étaient positionnés en tête des délivrances sur les sites internet de certaines officines (91). Enfin, l'**interdiction de la dispensation aux mineurs des spécialités à base de codéine, de DXM, d'éthylmorphine et de noscapine** a été évoquée à plusieurs reprises par le comité technique des CEIP-A et la CNSP, une première fois en septembre 2015 et de nouveau en juin 2017. Elle n'a cependant pas été retenue pour une raison majeure, cette mesure ne pouvait être mise en place rapidement de par sa complexité légale et réglementaire, contrairement à celle soumettant à PMO toutes ces molécules. Or, une action presque immédiate était attendue pour protéger une population jeune et fragile (92,190). Par contre, lors de la séance de la CNSP du 29 juin 2017, il a été voté à l'unanimité qu'une liste de produits pharmaceutiques à PMF dont la vente serait interdite aux mineurs soit établie. Un plan de communication innovant auprès des enseignants et du grand public a également été approuvé, tout comme la poursuite des études évaluant les mésusages des médicaments à PMF chez les adolescents et jeunes adultes (92,196). C'est en partie grâce à ces enquêtes que le suivi des retombées de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 est possible.

2.3.3 Répercussions

Tout d'abord, la brutalité de cette décision s'explique par le souhait de protéger rapidement une population fragile d'adolescents et de jeunes adultes s'exposant à des abus aux conséquences graves voire mortelles (206). Cet objectif est atteint. Ainsi, le 16 mars 2018, lors d'une réunion de consultation avec les pharmaciens d'officine, Agnès Buzyn affiche sa satisfaction d'avoir soumis à PMO la codéine, le DXM, l'éthylmorphine et la noscapine puisque « plus un enfant n'est mort à cause de cela depuis 9 mois » (207). Cependant, les professionnels de santé tout comme les patients regrettent la soudaineté de cette nouvelle réglementation. Une communication plus importante aurait été appréciée avant la mise en application de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, notamment afin d'anticiper la prise en charge des usagers dépendants à la codéine. Les structures spécialisées ont été mises en difficulté face à une

augmentation des consultations du fait de la restriction d'accès dont cette molécule fait l'objet, sans y avoir été préparées (206,208,209).

Ensuite, le pharmacien est freiné par diverses limites. Dans un premier temps, il est **restreint au niveau de ses possibilités de conseil dans la prise en charge officinale de la douleur et de la toux sèche**. Le nombre de principes actifs restant à PMF, pouvant être proposés en alternative à la codéine pour soulager les douleurs, sont très peu nombreux : seuls l'ibuprofène et le paracétamol sont disponibles possédant tous deux leurs failles (92,198,203). Se pose également le problème de la réduction du « choix du pharmacien à des produits plus onéreux » que la codéine, le DXM, l'éthylmorphine et la noscapine pour répondre à la demande de certains patients (92). Cependant, il ne faut pas perdre de vue que « le conseil officinal doit évoluer » comme le souligne Nicolas Authier, président de la CNSP de l'ANSM (203). D'une part, le rôle du pharmacien dans les plaintes algiques est de différencier les cas qui relèvent de l'automédication de ceux qui nécessitent une consultation médicale pour en rechercher l'étiologie. L'intensité de la douleur, notamment celle qui ne cède pas à l'ibuprofène et au paracétamol, peut être un signe de gravité. D'autre part, différents diagnostics doivent être écartés avant d'apaiser une toux sèche, rarement invalidante et idiopathique. À cela s'ajoute le fait que « beaucoup trop de toux grasses sont traitées à tort par des antitussifs » (203). Ainsi, le conseil ne se solde pas forcément par la dispensation d'un médicament, mais peut donner lieu à l'orientation vers un professionnel de santé adapté. Le pharmacien n'est pas mis à l'écart, au contraire, il est indispensable pour accompagner le patient dans le dépistage de la potentielle cause du symptôme exprimé, qu'il s'agisse de douleurs ou de toux. Par la suite, de l'avis médical peut découler une première prescription potentiellement renouvelable. Dans un second temps, de nombreuses spécialités à base de codéine, de DXM, d'éthylmorphine et de noscapine qui « sortaient uniquement grâce au conseil officinal se retrouvent désormais coincées [...] en attente d'une hypothétique ordonnance » comme le regrette une pharmacienne du Val-de-

Marne (203). En effet, **aucune stratégie de rappel de lots n'a été convenue avec les grossistes-répartiteurs et les reprises d'inventus par les laboratoires sont anecdotiques** (197,203,206). Ces derniers avaient pour unique obligation de mettre en conformité avec la nouvelle réglementation les conditionnements, étiquetages et notices des produits concernés, au plus tard pour le 1^{er} novembre 2017 (203,206). Dans un troisième temps, s'en suit l'**arrêt progressif de la commercialisation de multiples spécialités visées par l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017** (84).

Tableau IV : Spécialités en arrêt de commercialisation après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Principes actifs concernés par l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017	Spécialités en arrêt de commercialisation après le 12 juillet 2017 (84,88,89,168)
Codéine	ALGICALM® 25mg/400mg comprimé, CODEDRILL® solution buvable, COMPRALGYL® 20mg/400mg comprimé, DINACODE® sirop adultes, DOLIPRANE CODEINE® 20mg/400mg comprimé, GAOSDAL CODEINE® 20mg/500mg comprimé, MIGRALGINE® 20mg/400mg/62,5mg gélule, NEO-CODION® sirop enfants, SEDASPIR® 20mg/500mg/50mg comprimé, THIOPECTOL® sirop adultes
DXM	ATUXANE® sirop, CLARIX TOUX SECHE DXM® solution buvable adultes, CLARIX TOUX SECHE DXM MEPYRAMINE® sirop adultes, DEXTUSSIL® sirop, DRILL TOUX SECHE DXM® sirop enfants et sirop adultes, ERGIX TOUX SECHE® sirop adultes et gélule, EUPHONYLL TOUX SECHE DXM® sirop adultes, FLUIMUCIL TOUX SECHE DXM® sirop adultes et solution buvable adultes, HUMEX TOUX SECHE DXM® sirop enfants, sirop et solution buvable adultes, VICKS TOUX SECHE DXM® pastille adultes et sirop adultes
Éthylmorphine	CLARIX TOUX SECHE CODETHYLIN® solution buvable, SIROP PETER'S® sirop
Noscapine	-

Enfin, la population des adolescents et jeunes adultes ciblée par l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 est capable de s'adapter à l'interdiction. En premier lieu, il est possible, même si plus difficile, pour ces jeunes de **se tourner vers le médecin** afin d'obtenir ces médicaments

grâce à une ordonnance. La responsabilité est ainsi transférée du pharmacien au médecin, alors que « les pharmaciens sont vraisemblablement plus au fait de la problématique que les médecins » (92). En second lieu, ces usagers peuvent **se reporter vers d'autres molécules restant à PMF** à la suite de la nouvelle réglementation pour continuer leurs consommations récréatives. En effet, le risque de report vers les antinauphathiques et les autres antihistaminiques H1 sédatifs de première génération est à craindre. C'est déjà pour éviter un éventuel report que la restriction d'accès par l'arrêté concerne toutes les spécialités à base de codéine, de DXM, d'éthylmorphine et de noscapine et pas seulement les plus détournées. C'est également pour empêcher les mineurs d'avoir recours à leurs proches majeurs pour se procurer ces principes actifs que la décision d'interdire la dispensation de ces derniers aux seuls mineurs n'a pas été adoptée (92,203). En troisième lieu, ces utilisateurs peuvent **s'orienter vers des pratiques plus dangereuses**. Les dealers de rue et les sites internet illégaux sont des moyens pour acquérir ces produits, cependant la vente est allégée du dialogue avec un professionnel de santé sécurisant l'emploi du médicament. Il est même possible qu'ils basculent vers l'utilisation de substances illicites et de drogues dures présentant davantage de risques (92,203). Toutes ces raisons expliquent l'**importance clé de la surveillance** afin de repérer les nouvelles méthodes mises en œuvre pour contourner l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Une modification du profil des consommateurs est elle aussi à suivre. Ainsi, la CNSP est favorable en juin 2017 à la poursuite de l'étude Mésusages Médicamenteux chez les Adolescents et les Adultes Juvéniles (MESMAAJUV) pilotée par le CEIP-A de Lille. Elle a pour but d'évaluer les signaux mettant en jeu des médicaments à PMF mésusés par des adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans. Les objectifs de cette dernière tiennent compte des nouvelles conditions d'accès de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine et de la noscapine (92). Puis, le comité technique des CEIP-A estime en septembre 2017 qu'une étude de l'impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, comparant la situation antérieure à celle actuelle, est nécessaire. Elle propose d'établir un

bilan général de la situation un an après l'entrée en vigueur de la mesure, soit à partir de l'été 2018, en utilisant notamment les données des outils NotS et OSIAP (208).

Partie 3 : Enquêtes auprès des officines d'Isère de l'impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 sur la consommation du Purple drank

3.1 Introduction

La pharmacie est un lieu de santé, de proximité. Chacun peut se rendre dans une officine sans rendez-vous pour être accueilli par un professionnel de santé qui se rend entièrement disponible pour lui. Grâce au dialogue et à la relation de confiance instaurée, c'est « un espace où le lien humain est fort et permanent » (1). Les pharmaciens de même que tous les membres de l'équipe officinale assurent le bon usage du médicament et luttent contre les dérives. Pour cela, ils se doivent d'être suffisamment documentés, notamment au sujet des nouvelles expériences et des effets de mode. « L'importance de l'expérimentation du Purple drank rappelle que de nouveaux produits ou mélanges peuvent apparaître dans les pratiques de consommation adolescente » (3), ce qui impose aux professionnels de santé mais aussi aux pouvoirs publics une vigilance permanente. Selon l'enquête ESCAPAD réalisée au mois de mars 2017, près d'un adolescent sur dix a déjà utilisé le Purple drank au cours de sa vie à 17 ans (3). Cette consommation n'est pas dénuée de danger. Elle ouvre une porte d'entrée dans l'addiction (83,86,94). Deux adolescents en sont décédés en janvier et mai 2017, sans compter les nombreuses intoxications par surdosage (82,92). C'est pour protéger cette population jeune et fragile que l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 a été signé par Agnès Buzyn afin de leur rendre l'accès à ces médicaments plus difficile. Depuis, la dispensation de codéine, de DXM, d'éthylmorphine et de noscapine requiert une prescription médicale (92,196,206).

Ainsi, il convient de surveiller l'impact de cette nouvelle réglementation. Différentes études sont en cours, mais aucun résultat n'a encore été publié à ce jour (92,208). C'est pourquoi deux enquêtes réalisées auprès des officines d'Isère, l'une évaluant l'avant et l'autre l'après la mise en place de cet arrêté ministériel du 12 juillet 2017, ont toute leur place et leur importance. Le choix de s'adresser aux pharmacies n'est pas anodin. En effet, ce sont des partenaires

privilegiés pour repérer les expérimentations médicamenteuses adolescentes. Seules celles d'Isère sont visées dans un souci de faisabilité de l'étude.

L'objectif principal de ces deux enquêtes est de comparer la situation antérieure à celle actuelle concernant les suspicions d'usage du Purple drank au comptoir : Comment évoluent les demandes suspectes suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 ? De là, découlent diverses interrogations : Quelles alternatives les jeunes mettent-ils en place afin d'obtenir les principes actifs dont la prescription médicale est maintenant obligatoire ? Contournent-ils l'interdiction en reportant leurs consommations récréatives vers d'autres molécules toujours accessibles sans ordonnance ? Le profil des utilisateurs est-il identique ? En ayant connaissance de ces problématiques et évolutions des pratiques, les professionnels de santé officinaux sont plus à même de réagir de manière adaptée.

3.2 Matériel et méthodes

Deux enquêtes ont été réalisées auprès des officines d'Isère. Le premier questionnaire s'intéressait à la période du 1^{er} au 30 juin 2017, soit juste avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, tandis que le second ciblait celle du 1^{er} au 30 novembre 2017, soit quatre mois après l'application de ce dernier. Ainsi, une évaluation de l'impact de la nouvelle réglementation, sur les demandes suspectes en lien avec le Purple drank au sein des pharmacies iséroises, a été possible. Le déroulé de l'étude est présenté dans la figure suivante.

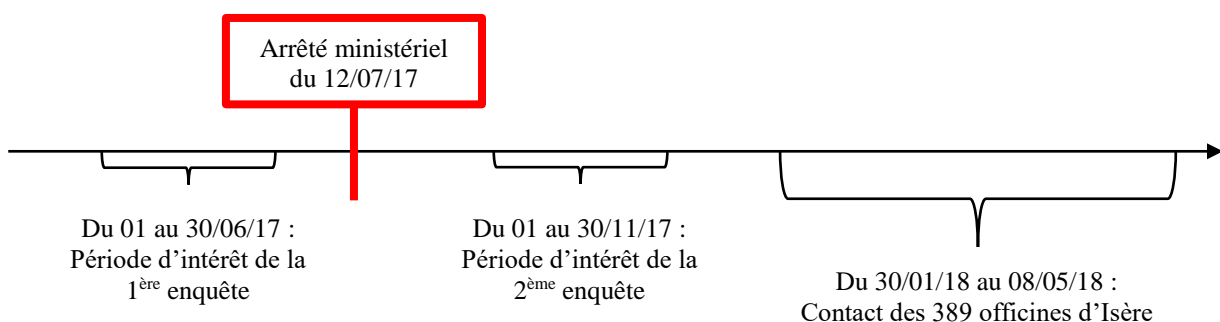


Figure n° 7 : Déroulé de l'étude

Les questionnaires ont été créés et remplis au fur et à mesure des retours grâce à l'application Google Forms® (210). Tout d'abord, avant de réaliser les deux enquêtes, une étape indiquant des données générales était systématiquement renseignée :

- le nom de la pharmacie, pour éviter les doublons ;
- la fonction du répondeur au sein de l'officine, seul le personnel habilité à dispenser des médicaments au comptoir pouvait répondre ;
- la localisation de la pharmacie, si le lieu comptait moins de 10 000 habitants, elle était classifiée dans « zone rurale / périurbaine » ;
- la présence d'un lycée à proximité, au maximum à 15 minutes à pied équivalent à 5 minutes à vélo de la pharmacie sur Google Maps® (211), l'établissement était considéré comme proche ;
- si l'interlocuteur avait déjà entendu parler du Purple drank et, si oui, la date approximative et le canal lui étaient demandés.

Ensuite, la première enquête était effectuée, concernant la période du 1^{er} au 30 juin 2017. Une première partie interrogeait le professionnel de santé sur les requêtes suspectes mettant en jeu le mélange récréatif prisé par les adolescents et jeunes adultes : fréquence des demandes douteuses, spécialités souhaitées, population demandeuse, formulation de la demande. Une seconde partie s'intéressait à la réaction de l'équipe officinale : fréquence des dispensations en cas de doute, estimation du nombre de refus de dispensation, motifs expliquant la suspicion, si une conduite à tenir avait été mise en place et, si oui, description de cette dernière en précisant son impact. Enfin, la deuxième enquête était réalisée, concernant la période du 1^{er} au 30 novembre 2017. Une première partie questionnait le praticien quant au maintien des demandes de médicaments entrant dans la composition du Purple drank. Si la réponse était positive, plus amples détails étaient requis : fréquence des demandes douteuses, molécules souhaitées, présence d'une ordonnance pour les principes actifs nouvellement à PMO, ordonnances

suspectes, fréquence des dispensations, estimation du nombre de refus de dispensation, motifs expliquant le refus. Si la réponse était négative, il était directement reconduit au thème suivant. Une seconde partie l'interrogeait quant à l'orientation des demandes vers d'autres molécules restées à PMF, toujours dans un cadre récréatif. Si la réponse était positive, des informations supplémentaires étaient requises : médicaments souhaités, fréquence des demandes douteuses, population demandeuse, fréquence des dispensations en cas de doute, estimation du nombre de refus de dispensation, motifs expliquant la suspicion. Si la réponse était négative, il était directement reconduit au thème suivant. Une troisième et dernière partie laissait l'interlocuteur libre de déclarer tous les changements repérés suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017.

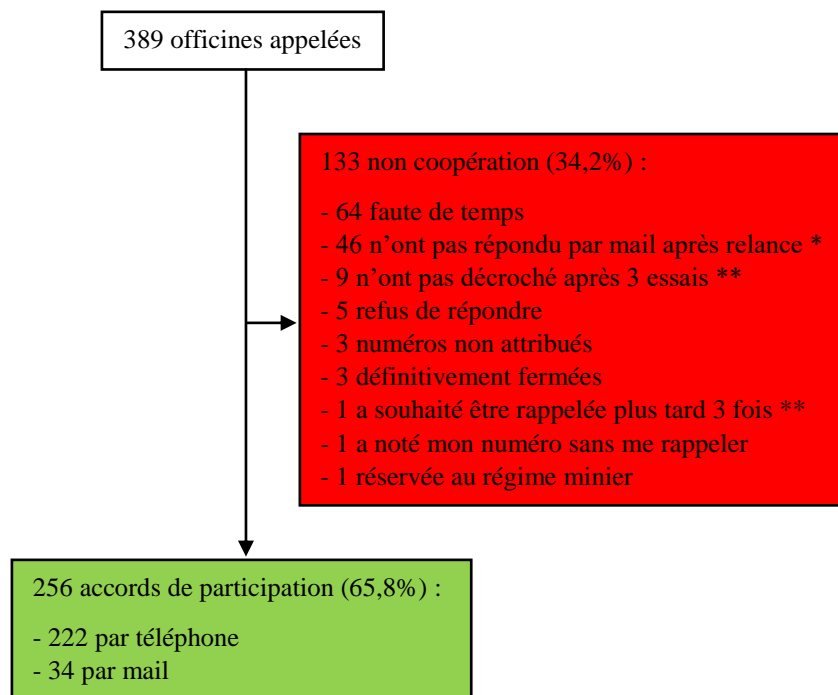
Au 1^{er} juillet 2017, l'ONP recensait 389 officines en Isère (212). À l'aide de l'annuaire des pharmacies présent sur le site de l'ONP (213) et des Pages Jaunes® (214), un tableau Excel® répertoriant la totalité de ces dernières avec leur adresse et numéro de téléphone a été établi. Un espace permettant d'inscrire leur mail, le cas échéant, a été prévu. La dernière colonne permettait de renseigner les modalités de réponse au sondage, ainsi que les motifs justifiant la non coopération, le cas échéant. Une fois cette étape préliminaire terminée, les 389 officines iséroises ont été contactées afin de répondre aux différentes questions par téléphone. Ces dernières ont été envoyées par mail aux pharmacies préférant cette modalité de communication. L'anonymat de l'interlocuteur comme de la pharmacie leur était garanti et respecté. Dans un premier temps, les 62 premières officines de la liste, soit seulement celles de Grenoble, ont été appelées entre le 9 août 2017 et le 20 septembre 2017, afin de les soumettre au premier questionnaire consacré à la situation au mois de juin 2017. Suite à cet essai, l'étude a été jugée faisable. Et, dans un second temps, les 389 pharmacies iséroises ont été sollicitées entre le 30 janvier 2018 et le 8 mai 2018, afin de répondre aux deux enquêtes l'une à la suite de l'autre. Seules les officines de Grenoble ayant déjà été interrogées sur le premier formulaire, n'ont été soumises qu'au deuxième sondage destiné à dresser l'état des lieux au mois de novembre 2017.

Le test exact de Fisher a été appliqué afin de comparer les résultats, avec une p-value unilatérale et un risque d'erreur α de 5%. L'analyse statistique a été menée sur Excel®.

3.3 Résultats

3.3.1 Données générales

Le procédé d'obtention des réponses aux deux enquêtes est récapitulé dans la figure suivante.



* sans réponse, relance par un deuxième mail deux semaines à un mois après le premier

** si n'ont pas décroché ou ont souhaité être rappelées plus tard, 3 essais étaient réalisés, avant d'être classées dans « non coopération »

Figure n° 8 : Flow chart de l'étude

Ainsi, le taux de participation aux enquêtes était de 65,8% ($n = 256$). Sur les 256 réponses obtenues, peu provenaient d'étudiants en pharmacie (1,6%), comme d'officines situées en zone touristique (2,7%) et en centre commercial (6,3%).

Tableau V : Caractéristiques des pharmacies ayant accepté de participer aux deux enquêtes

Pharmacies participant à l'étude (n = 256)	
Profession :	
- Pharmacien titulaire	131 (51,2%)
- Pharmacien adjoint	90 (35,2%)
- Préparateur	31 (12,1%)
- Étudiant en pharmacie	4 (1,6%)
Localisation de la pharmacie :	
- Zone rurale / périurbaine	128 (50%)
- Ville	105 (41%)
- Centre commercial	16 (6,3%)
- Zone touristique	7 (2,7%)
Présence d'un lycée à proximité de l'officine :	
- Non	141 (55,1%)
- Oui	115 (44,9%)

Plus de deux tiers des professionnels de santé officinaux exerçant en ville étaient à proximité d'un lycée, tandis que les trois quarts de ceux travaillant en zone rurale / périurbaine en étaient éloignés.

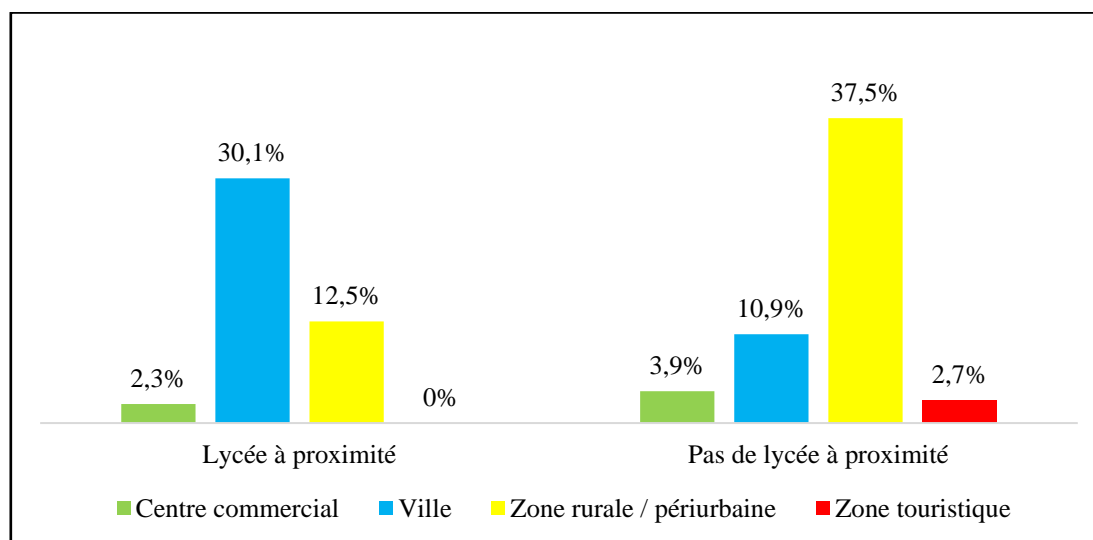


Figure n° 9 : Répartition des pharmacies en fonction de leur localisation (en %)

Lorsqu'ils ont répondu à l'étude, 87,5% (n = 224) des participants étaient documentés au sujet du Purple drank, tandis que 12,5% n'en avaient pas connaissance. Parmi les professionnels interrogés, les pharmaciens adjoints étaient les plus nombreux (93,3%) à être

avertis de cette pratique, par rapport aux pharmaciens titulaires (85,5%), aux préparateurs (80,6%) et aux étudiants en pharmacie (75%). De manière globale, les officinaux isérois sondés étaient majoritairement informés de l'existence de ce cocktail. Puis, c'était au sein des officines localisées dans un centre commercial que la majorité des répondeurs avaient notion de ce phénomène de mode (93,8%), en comparaison de ceux exerçant en ville (89,5%) et en zone rurale / périurbaine (87,5%). Les pharmacies en zone touristique étaient les moins au courant de la problématique du Purple drank (42,9%).

Parmi les 224 participants documentés, la plupart avait eu connaissance de l'existence du Purple drank au cours des années 2016 et 2017. Certains mentionnaient plusieurs sources leur ayant permis de découvrir ce mélange utilisé dans un cadre récréatif, celle ayant informé le plus d'officinaux étant les médias grand public (27,2%). Plus le questionnaire était réalisé tardivement, plus les répondeurs ne se rappelant pas de la date approximative ni du canal les ayant documentés à ce sujet étaient nombreux.

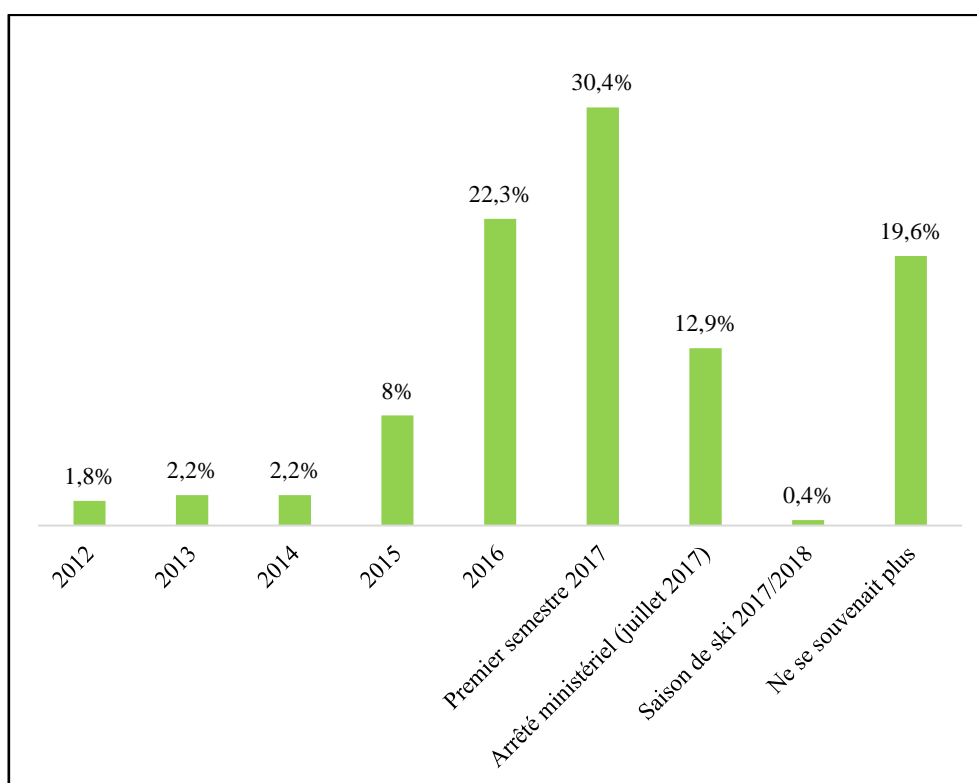


Figure n° 10 : Date à laquelle les participants documentés au sujet du Purple drank en ont eu connaissance (répartition en %)

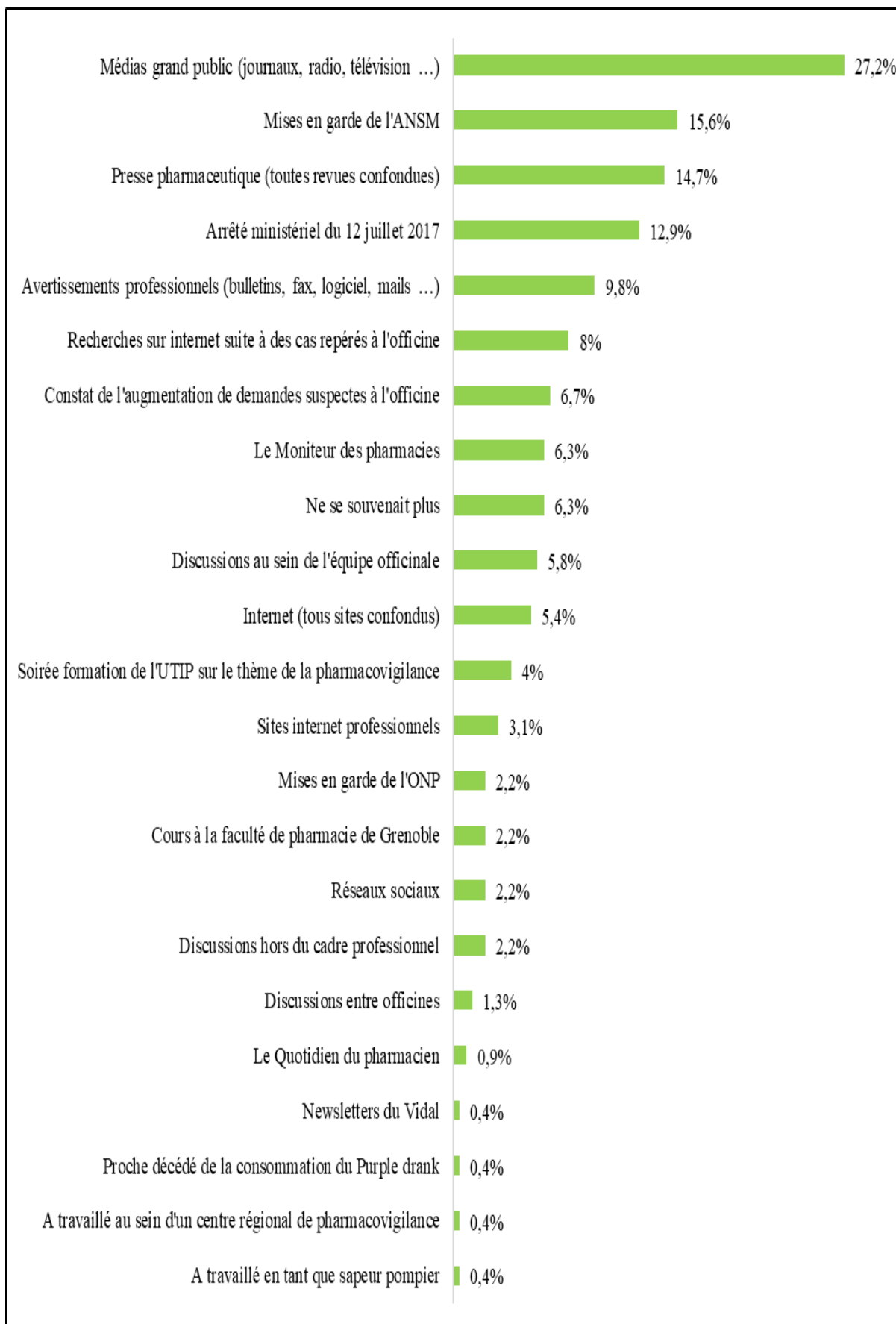


Figure n° 11 : Canal par lequel les participants documentés au sujet du Purple drank en ont eu connaissance (taux de citations en %)

3.3.2 1^{ère} enquête, sur la période du 1^{er} au 30 juin 2017

Lors du mois de juin 2017, 60,5% (n = 155) des officines sondées estimaient avoir été confrontées à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank. Parmi ces dernières, 40% ont repéré un cas douteux durant le mois, 30,3% un par semaine, 7,7% moins d'un par mois, 6,5% plusieurs par semaine en particulier le weekend, 5,8% deux par semaine, 5,2% un par jour et 4,5% plusieurs par jour. La **fréquence des suspicions** était plus importante lorsque la pharmacie était située à proximité d'un lycée. Ainsi, plus de trois quarts de celles n'ayant rencontré aucune requête de ce type sur cette période étaient éloignées de ces établissements, tandis que les trois quarts de celles y ayant fait face tous les jours en étaient proches.

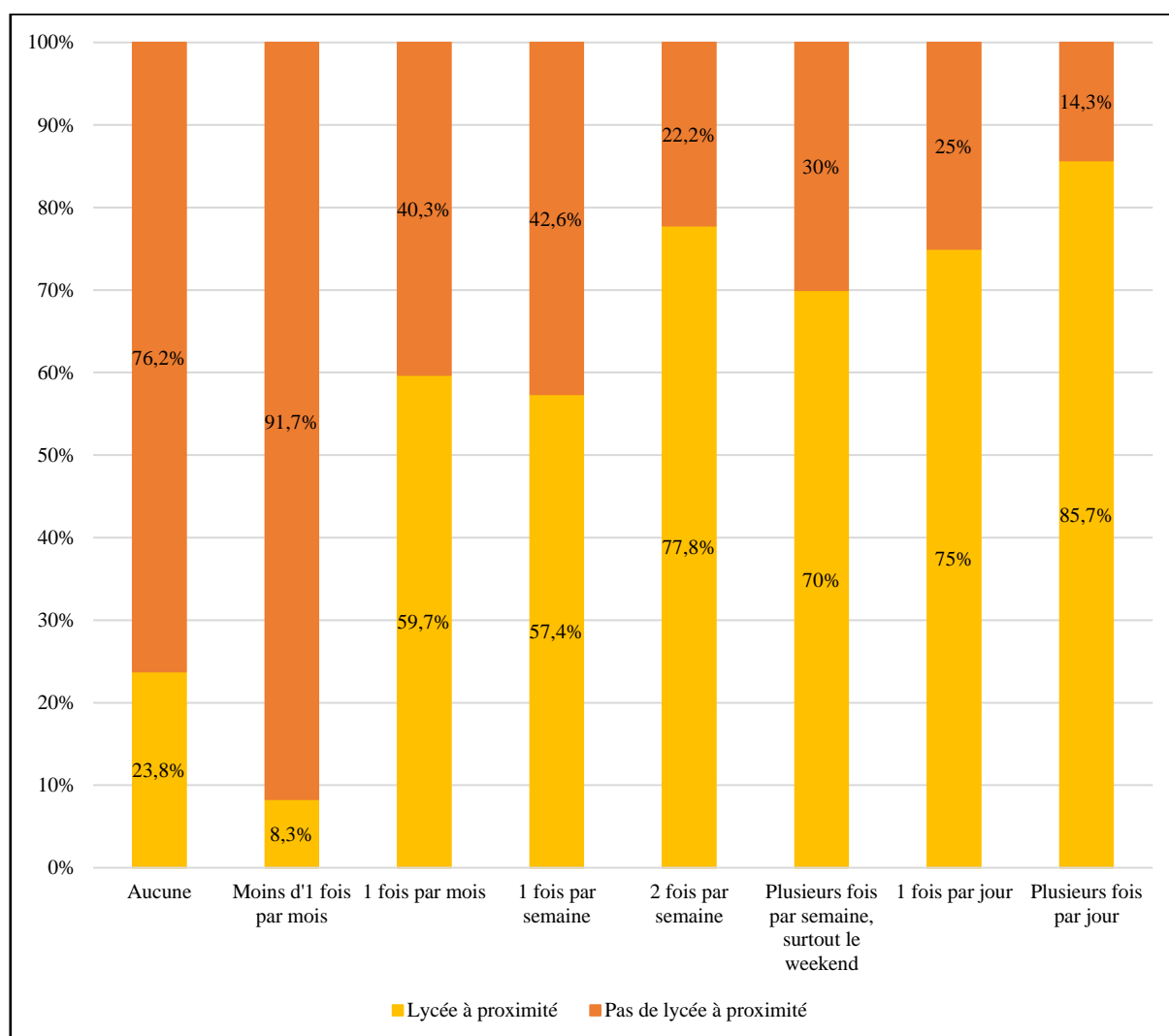


Figure n° 12 : Fréquences des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017, en fonction de la présence d'un lycée à proximité de la pharmacie (en %)

La même tendance était observée en fonction de la localisation de l'officine. La totalité de celles en zone touristique et la majorité de celles en zone rurale / périurbaine ne se heurtaient même pas à une demande douteuse par mois, juste avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Au contraire, plus de la moitié de celles en centre commercial et plus de trois quarts de celles en ville en repéraient au moins une par mois, à cette même époque.

Tableau VI : Fréquences des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017, en fonction de la localisation de la pharmacie

	Centre commercial	Ville	Zone rurale / périurbaine	Zone touristique
< 1 fois par mois	7 (43,8%)	23 (21,9%)	76 (59,4%)	7 (100%)
≥ 1 fois par mois	9 (56,3%)	82 (78,1%)	52 (40,6%)	0 (0%)
Total	16 (100%)	105 (100%)	128 (100%)	7 (100%)

Parmi les 155 professionnels confrontés à des requêtes douteuses, au cours du mois de juin 2017, certains citaient plusieurs **spécialités** qu'ils soupçonnaient d'entrer dans la composition du Purple drank. Les plus mentionnées étaient l'EUPHON® sirop (35,5%), le PHENERGAN® (sans précision de forme) (29%) et le NEO-CODION® (sans précision de forme) (23,2%). Le CODOLIPRANE® comprimé arrivait à la suite (20%). Généralement, les demandes variaient selon les effets de mode. Au final, en termes de DCI, la grande majorité des demandes concernait la codéine (69,8%) : de façon plus importante la codéine seule (49,8%), mais aussi en association au paracétamol (13,5%) et à l'éthylmorphine (6,4%). Ensuite, les antihistaminiques H1 sédatifs de première génération étaient souvent souhaités (18,6%), suivis du DXM (10,9%). Enfin, l'éthylmorphine seule et la pholcodine avaient été rapportées dans 1 cas chacune.

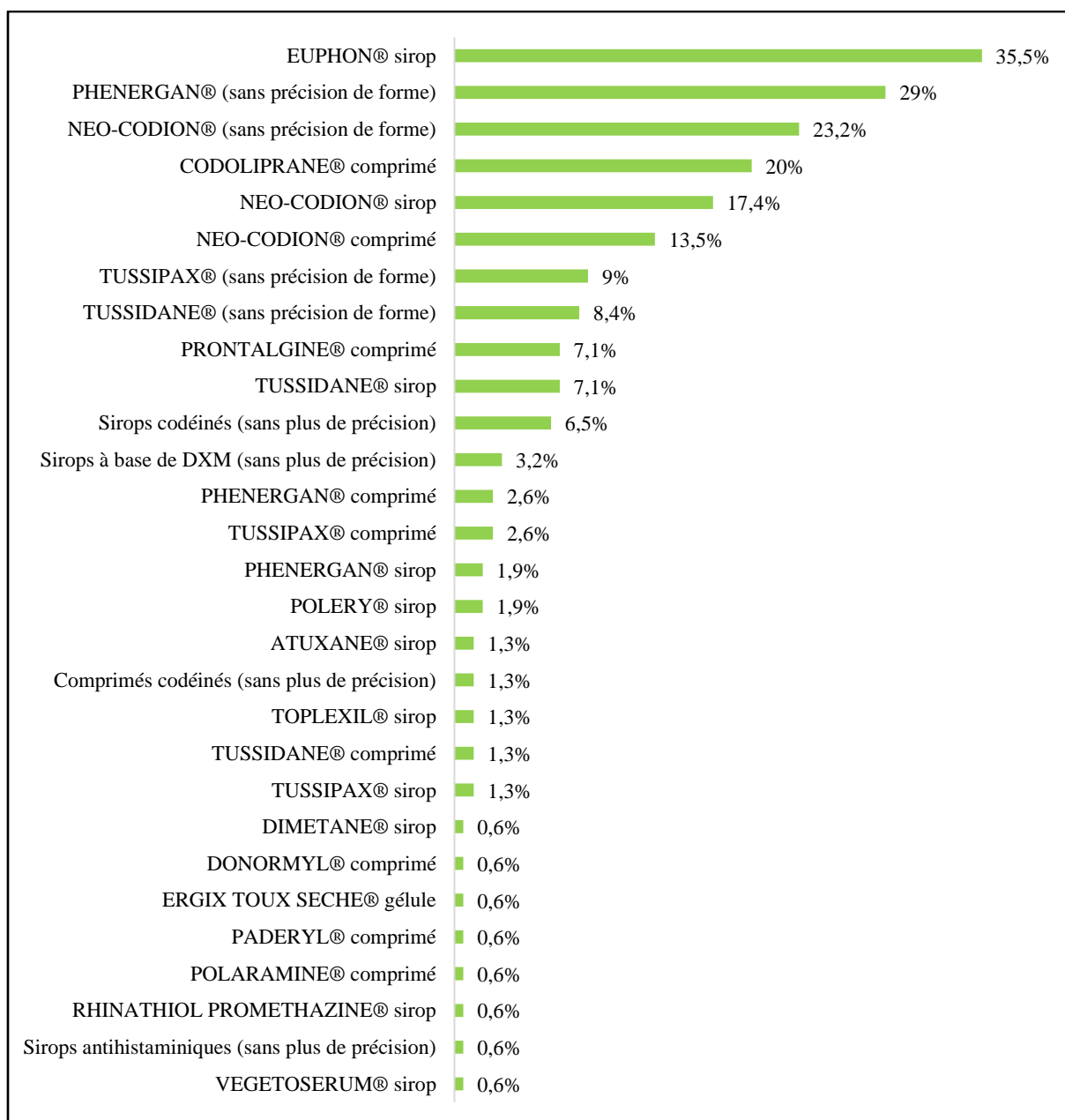


Figure n° 13 : Spécialités suspectées d’être utilisées pour composer le Purple drank, au mois de juin 2017 (taux de citations en %)

Les **consommateurs** du Purple drank étaient en grande majorité des adolescents et jeunes adultes. En effet, parmi les 155 officinaux décrivant leurs profils, des mineurs étaient cités dans 66,5% des cas, des jeunes majeurs ayant 30 ans ou moins dans 64,5% des cas, des majeurs ayant plus de 30 ans dans 14,2% des cas et aucun cas de personnes âgées de plus de 65 ans. Certains professionnels de santé mentionnaient plusieurs de ces différents profils d’utilisateurs.

Concernant les **formulations douteuses employées**, plus de la moitié des 155 officinaux ayant fait face à des requêtes suspectes, au cours du mois de juin 2017, citaient une formulation directe, le patient savait la spécialité qu'il désirait et demandait uniquement cette dernière sans rien préciser d'autre. D'autres essayaient de trouver des stratégies plus subtiles, telles que : la demande pour quelqu'un d'autre qui voulait absolument ce produit, ce qui avait pour avantage supplémentaire d'éviter de répondre aux questions posées (22,6%) ; ou encore, le fait de s'être bien renseigné sur le médicament et de le montrer (20,6%). Certains professionnels mentionnaient différentes formulations repérées. Ces dernières avaient toutes un point en commun, l'objectif d'obtenir une spécialité bien en particulier, et non pas un « sirop contre la toux » ou un « comprimé pour soulager les douleurs ».

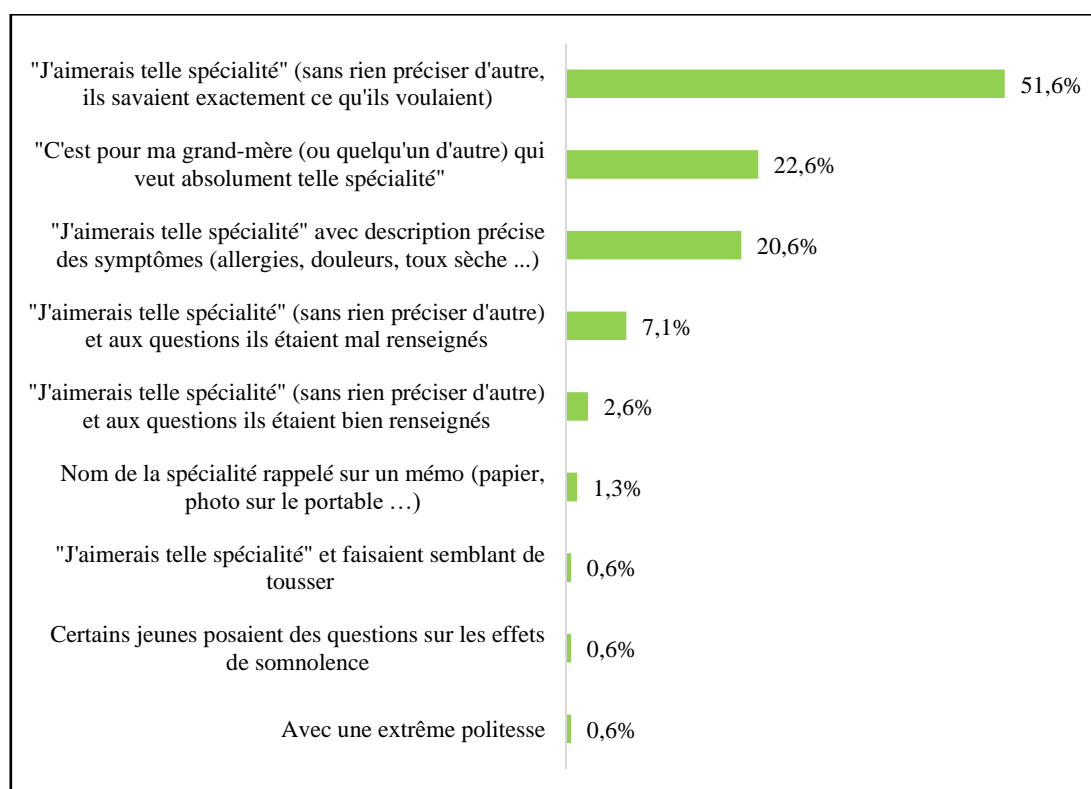


Figure n° 14 : Formulations suspectes de médicaments en lien avec le Purple drank, repérées au mois de juin 2017 (taux de citations en %)

Concernant la **fréquence des délivrances** de produits pharmaceutiques en lien avec le Purple drank, parmi les 155 participants ayant été confrontés à des demandes suspectes, au cours du mois de juin 2017, 38,7% avouaient avoir parfois dispensé le médicament souhaité

malgré leurs doutes, 31,6% ne cédaient jamais, 18,1% souvent et 11,6% toujours. La dispensation avait été refusée au moins une fois, face à cette situation, par la totalité des étudiants en pharmacie, par 90,8% des pharmaciens titulaires, par 90% des préparateurs et par 85,1% des pharmaciens adjoints. Puis, les refus de dispensation étaient plus élevés lorsque l'officine était située en centre commercial ou en ville, lieux où les requêtes en lien avec le Purple drank étaient plus fréquentes. Ainsi, la délivrance avait été refusée au moins une fois, lorsque les circonstances l'imposaient, par la totalité des pharmacies localisées en centre commercial, par 90,4% de celles en ville et par 84,1% de celles en zone rurale / périurbaine ; celles en zone touristique n'avaient repéré aucun cas douteux sur cette période.

Tableau VII : Fréquences des dispensations face à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017, en fonction de la localisation de la pharmacie

		Centre commercial	Ville	Zone rurale / périurbaine	Zone touristique
≥ 1 refus	Jamais	4 (44,4%)	31 (37,3%)	14 (22,2%)	X
	Parfois	4 (44,4%)	34 (41%)	22 (34,9%)	
	Souvent	1 (11,1%)	10 (12%)	17 (27%)	
0 refus ←	Toujours	0 (0%)	8 (9,6%)	10 (15,9%)	
	Total	9 (100%)	83 (100%)	63 (100%)	

Pendant le mois précédent l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, la plupart des professionnels suspicieux quant à certaines requêtes avaient eu recours à un (17,4%) ou deux (16,8%) **refus de délivrance**. Les officines ayant refusé plus de dix dispensations du fait de doutes, au cours du mois de juin 2017, étaient plus rares et généralement à proximité immédiate de grands lycées. Plus le questionnaire était effectué tardivement, plus les répondants ayant des difficultés à chiffrer le nombre de refus de dispensation à cette époque étaient nombreux.

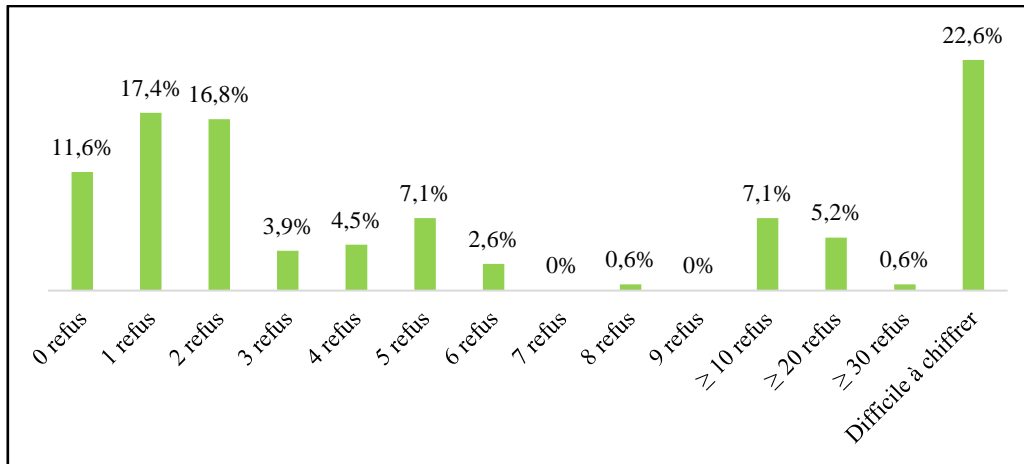


Figure n° 15 : Nombre de refus de dispensation face à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017 (répartition en %)

Les deux principaux **critères qui alertaient** les 155 professionnels de santé concernés sur le bien-fondé de la requête étaient le jeune âge du patient demandeur (76,8%) et les achats fréquents (71,6%). Sur la Figure n° 16 apparaissent, en rouge, les propositions sélectionnées par les répondeurs lors du questionnaire à choix multiples et, en vert, les motifs exprimés librement dans la rubrique « Autre ».

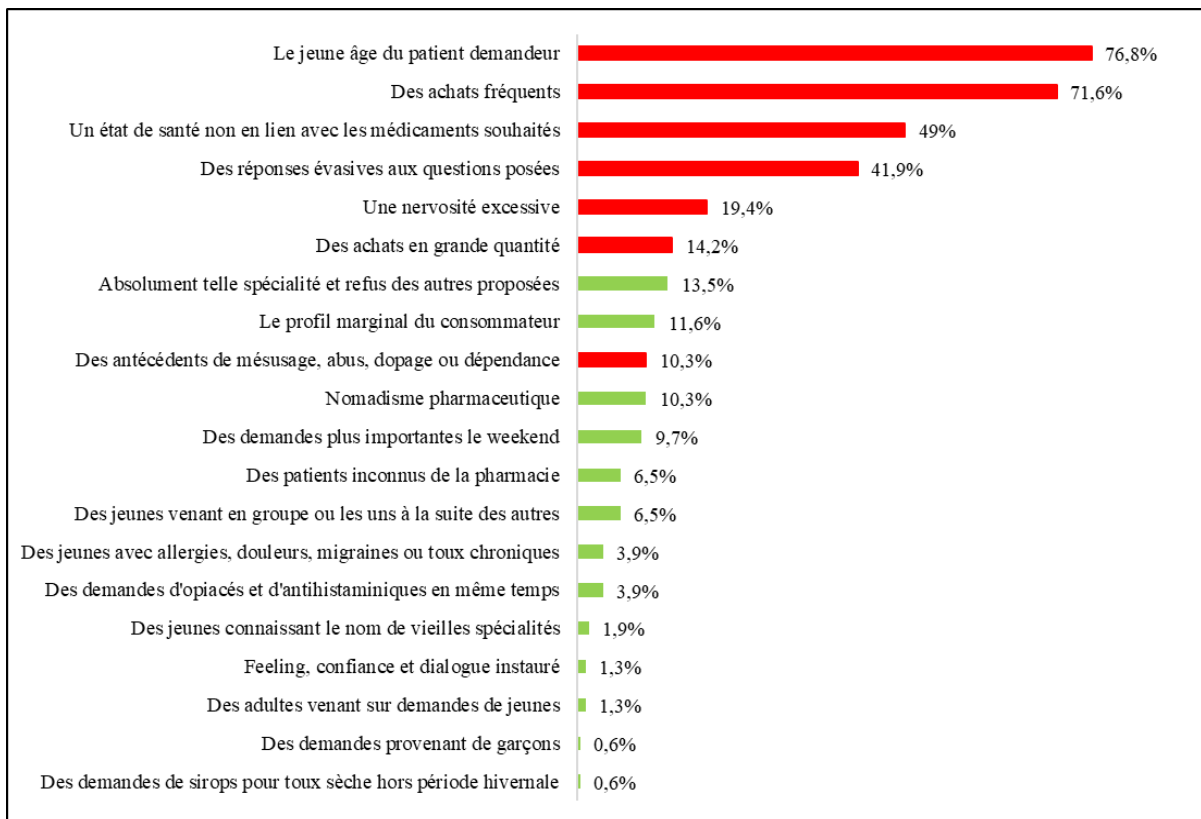


Figure n° 16 : Facteurs éveillant la suspicion d'une demande en lien avec le Purple drank, au mois de juin 2017 (taux de citations en %)

Afin de limiter ce mésusage dangereux de médicaments, moins de la moitié des 256 officines interrogées avaient mis en place une **conduite à tenir**, soit seulement 43,4% (n = 111) d'entre elles. Plus précisément, plus de la moitié des pharmacies situées en centre commercial (56,3%) et en ville (56,2%) en avaient une. Tandis que les deux tiers de celles en zone rurale / périurbaine (66,4%) et la totalité de celles en zone touristique n'en avaient pas. La même tendance était observée en fonction de la proximité d'un lycée par rapport à l'officine, puisque 60% de celles en étant proches avaient adopté une conduite à tenir en réaction face à ces demandes. Au contraire, 70,2% de celles étant éloignées de ces établissements n'en avaient aucune. Ce phénomène pouvait également être mis en relation avec la fréquence des demandes suspectes en lien avec le Purple drank. Ainsi, 67,8% des professionnels y ayant été confrontés au moins une fois au mois de juin 2017 avaient entrepris des actions au sein de la pharmacie, alors qu'à l'inverse 87,6% de ceux y ayant fait face moins d'une fois par mois n'en avaient mis en place aucune.

Parmi les 111 officines ayant adopté une conduite à tenir, certaines en appliquant plusieurs, le refus de dispensation était la principale **action entreprise** (83,8%). Venaient ensuite l'avertissement de l'équipe (27,9%) et la proposition d'une autre spécialité (22,5%). Plus inquiétant, seuls 2,7% des participants ont réalisé une déclaration aux CEIP-A et 1,8% ont orienté le patient vers une structure spécialisée. Puis, grâce à l'interrogation des officines sur l'**impact de ces mesures**, leur efficacité était caractérisable. Les trois quarts d'entre elles (74,8%) ont identifié une diminution du nombre de demandes suspectes suite aux actions entreprises au sein de la pharmacie. Un participant mentionnait des demandes de spécialités plus originales afin de ne pas éveiller les soupçons, montrant que quelques jeunes s'adaptaient aux interdictions. Un autre citait une acceptation par le patient d'être suivi par un addictologue. Toutefois, tous les impacts n'étaient pas positifs. En effet, il était nul pour les 5,4% de répondants ayant limité la dispensation à une boîte par patient par délivrance. Un professionnel

évoquait, des jeunes ne tenant pas compte des risques évoqués pendant l'entretien, et un autre, une aide difficile des patients du fait du nomadisme pharmaceutique.

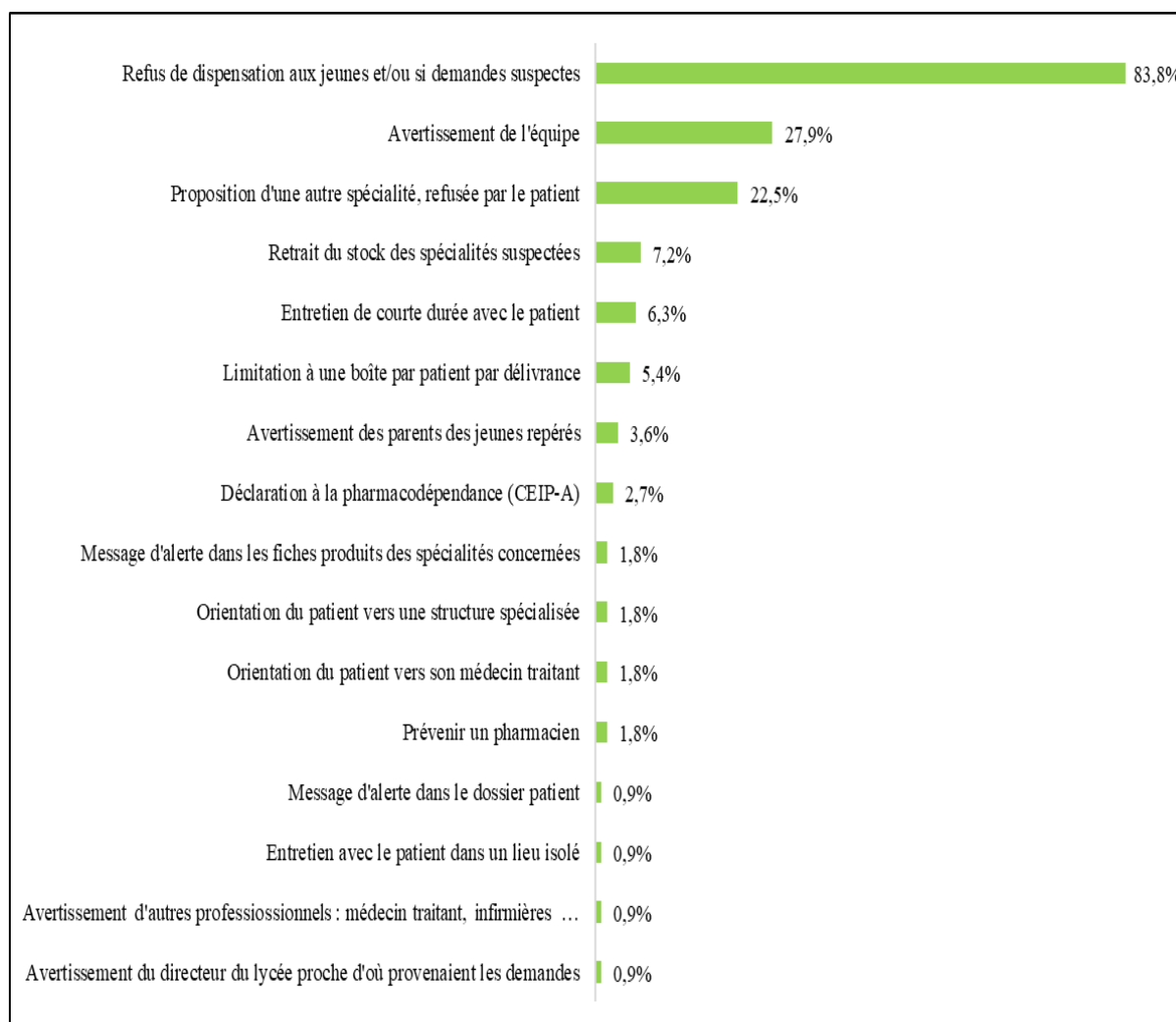


Figure n° 17 : Actions entreprises par les pharmacies ayant mis en place une conduite à tenir (taux de citations en %)

3.3.3 2^{ème} enquête, sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017

Au mois de novembre 2017, 14,1% (n = 36) des officines sondées estimaient encore recevoir des demandes de médicaments soupçonnés d'être utilisés dans le Purple drank. Une très forte diminution était ainsi observée en comparaison de la situation au mois de juin 2017. Les pharmacies les plus confrontées à ces requêtes douteuses restaient celles situées en ville (19%) et en centre commercial (18,8%), tandis que celles en zone rurale / périurbaine l'étaient plus rarement (9,4%). À cette même période, une officine localisée en zone touristique sur les

sept interrogées (14,3%) avait notifié des cas suspects, alors qu'avant l'arrêté du 12 juillet 2017 elle n'en avait repéré aucun. De la même manière, les pharmacies proches de lycées étaient toujours plus exposées à ce type de cas (16,5%) que celles étant éloignées de ces établissements (12,1%).

De plus, la **fréquence des demandes suspectes** avait, elle aussi, nettement baissé au mois de novembre 2017 par rapport au mois de juin 2017. Ainsi, quatre mois après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, parmi les 36 officines faisant toujours face à des cas douteux en lien avec le Purple drank : 41,7% d'entre elles n'y étaient confrontées qu'une fois par mois, 36,1% moins d'une fois par mois seulement et 19,4% une fois par semaine. L'officine située en zone touristique décrivait des vagues de requêtes éveillant les soupçons par périodes de quinze jours par mois au cours de la saison de ski 2017/2018, une fréquence particulière en concordance avec son activité. Cependant, bien que pour deux tiers de ces 36 officines une diminution de la fréquence des demandes suspectes était observée entre juin et novembre 2017, pour 22,2% d'entre elles cette dernière restait inchangée et pour 11,1% elle avait même augmenté.

Au sein des 36 participants déclarant avoir repéré des cas en lien avec le Purple drank au cours du mois de novembre 2017, certains notaient plusieurs **produits pharmaceutiques** entrant potentiellement dans sa composition. La majorité d'entre eux faisaient part d'une suspicion de mésusage concernant les médicaments contenant de la codéine (86,1%), suivis du PHENERGAN® (27,8%) et des médicaments contenant du DXM (22,2%). Les spécialités à base d'éthylmorphine étaient citées plus rarement (5,6%), ainsi que le RHINATHIOL PROMETHAZINE® sirop (2,8%), le DONORMYL® comprimé (2,8%) et le TOPLEXIL® sirop (2,8%).

Parmi les 36 répondeurs ayant été confrontés à des demandes possiblement en lien avec le Purple drank pendant le mois de novembre 2017, seuls un quart d'entre eux déclaraient la

présentation systématique d'une ordonnance par ces consommateurs afin d'obtenir des médicaments à base de codéine, de DXM, d'éthylmorphine ou de noscapine. De plus, 30,6% de ces professionnels évoquaient des **ordonnances leur ayant paru suspectes**.

Tableau VIII : Vérification de la présentation systématique d'une ordonnance et repérage d'ordonnances suspectes, au mois de novembre 2017, concernant les molécules nouvellement à PMO

	≥ 1 ordonnance suspecte repérée	Pas d'ordonnance suspecte repérée
Présentation systématique d'une ordonnance si nécessaire	5 (13,9%)	4 (11,1%)
Pas de présentation systématique d'une ordonnance si nécessaire	6 (16,7%)	21 (58,3%)

La **fréquence des dispensations** face à des demandes suspectes avait également diminué de façon importante entre juin et novembre 2017. Ainsi, sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017, 63,9% des 36 participants concernés n'avaient jamais dispensé lorsqu'ils étaient méfiants quant à la demande, 16,7% avouaient avoir délivré souvent, 13,9% parfois et seulement 5,6%, soit 2 professionnels, toujours. Ces deux derniers officinaux n'ayant refusé aucune requête alors que certaines leur paraissaient douteuses se justifiaient. L'un, pharmacien adjoint travaillant en zone rurale / périurbaine constatait avec regrets que des patients bien connus de la pharmacie, avec antécédents de mésusage, abus et dépendance aux produits codéinés, se présentaient tous les mois depuis l'arrêté du 12 juillet 2017 avec des ordonnances valides, aucune action n'a été entreprise après l'avertissement du médecin continuant à leur fournir des prescriptions. L'autre, pharmacien titulaire exerçant en ville continuait à ne refuser aucune délivrance de PHENERGAN®, tous les mois, aux mêmes jeunes majeurs ayant 30 ans ou moins qu'il décrivait déjà en juin 2017, prouvant que, sans application de conduite à tenir les demandes ne cessaient pas. Dans le même ordre d'idée, une pharmacie dans un centre commercial ne respectait pas systématiquement la nouvelle législation et avouait dépanner quelques fois certains patients d'une boîte de comprimés de CODOLIPRANE® ou de KLIPAL

CODEINE® du plus faible dosage, alors qu'ils ne présentaient pas d'ordonnance. De plus, étant donné que les cas suspects étaient plus rares, les **refus de dispensation** l'étaient aussi. En effet, 52,8% déclaraient n'avoir procédé qu'à un seul refus sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017, 2,8% à deux, 11,1% à quatre et aucun n'en citait plus. Néanmoins, 27,8% avaient des difficultés à chiffrer ces derniers.

Parmi les 34 officinaux ayant refusé au moins une dispensation au cours du mois de novembre 2017, certains citaient plusieurs **motifs expliquant leur réaction**. D'abord, la plupart d'entre eux (67,6%) n'avaient pas délivré puisqu'aucune ordonnance n'avait été présentée. En effet, la grande majorité des jeunes, tentant d'obtenir des molécules à PMO depuis le 12 juillet 2017, réalisaient leur demande sans prescription et semblaient ignorer qu'elle était nécessaire depuis. Cette dernière méthode était très fréquente les mois suivant l'arrêté ministériel et s'estompait au fur et à mesure que le temps passait, puisqu'ils ne réussissaient pas à acquérir les molécules souhaitées de cette manière. Puis, 3 pharmacies situées au centre-ville de Grenoble avaient repéré le même phénomène. Ainsi, des jeunes appelaient les officines pour leur envoyer une prescription médicale par mail, c'était toujours la même ordonnance type pour du sirop d'EUPHON® ou de NEO-CODION®, ils trafiquaient simplement les noms, prénoms et dates à l'ordinateur et se la faisait passer entre groupes d'amis. Cette fois encore, cette pratique, très fréquente juste après l'arrêté ministériel, ayant été décelée et ne fonctionnant plus, paraissait être abandonnée petit à petit. De même, une autre pharmacie localisée en ville, avait repéré une falsification d'ordonnance, concernant cette fois-ci une prescription hospitalière mal photocopiée pour des spécialités codéinées. Enfin, une officine située en zone rurale / périurbaine avait reconnu un patient, avec antécédents de mésusage, abus et dépendance aux produits codéinés, se présentant avec une ordonnance valide afin d'obtenir ces derniers. Après avertissement du médecin qui n'était pas au courant du passif de ce dernier, il avait modifié sa prescription en retirant les molécules posant problème.

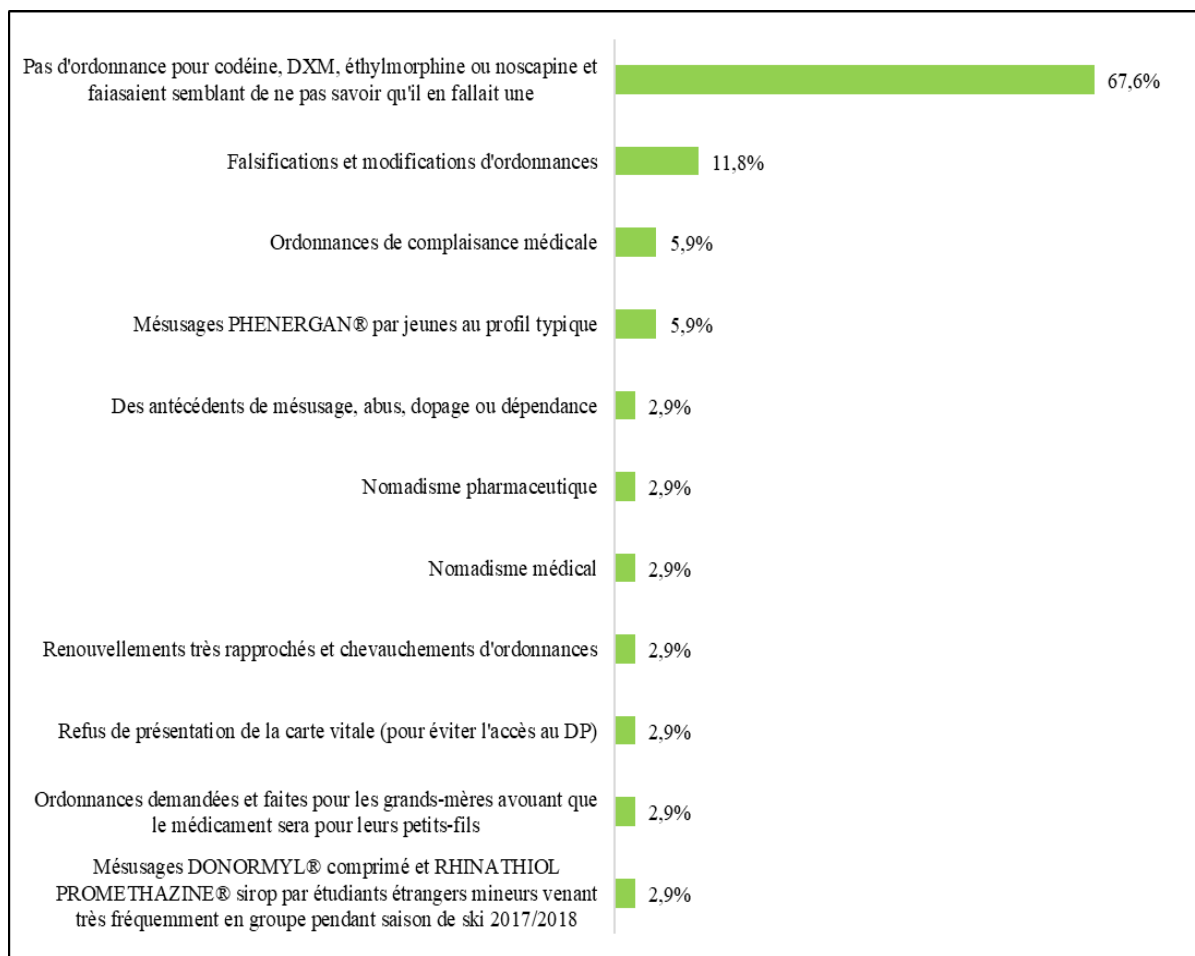


Figure n° 18 : Facteurs motivant le refus de dispensation d'une demande en lien avec le Purple drank, au mois de novembre 2017 (taux de citations en %)

Au mois de novembre 2017, 37,5% (n = 96) des officines sondées estimaient que, toujours à des fins récréatives, les patients s'orientaient vers d'autres molécules restant à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Les pharmacies localisées à proximité de lycées étaient plus nombreuses (42,6%) à avoir repéré ces nouveaux cas de consommateurs s'adaptant à la législation. Au contraire, celles en étant éloignées étaient plus rares (33,3%) à déclarer en avoir remarqué. De plus, la majorité des officines ayant été confrontées à ce type de demandes étaient en ville (38,1%). Cette fois-ci, une part plus importante de pharmacies situées en zone rurale / périurbaine faisaient face à ces dernières, puisqu'elles étaient autant que celles en centre commercial (37,5%), à mentionner des utilisateurs se tournant vers de nouveaux médicaments accessibles sans ordonnance. Au sein des officines se trouvant en zone touristique, seules deux sur les sept interrogées (28,6%), décrivaient des requêtes similaires.

Parmi les 96 professionnels ayant repéré des patients intéressés par de nouvelles molécules restant à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, plus de la moitié d'entre eux (51%) mentionnaient le TOPLEXIL® comme principale **spécialité** suspectée d'être utilisée à visée récréative, au cours du mois de novembre 2017. Certains participants avaient repéré plusieurs médicaments susceptibles d'être détournés de leurs indications. Bien qu'existant également avant la nouvelle réglementation, ces mésusages se sont accentués par la suite. Sur la Figure n° 19 apparaissent, en rouge, les propositions sélectionnées par les répondeurs lors du questionnaire à choix multiples et, en vert, les produits pharmaceutiques exprimés librement dans la rubrique « Autre ».

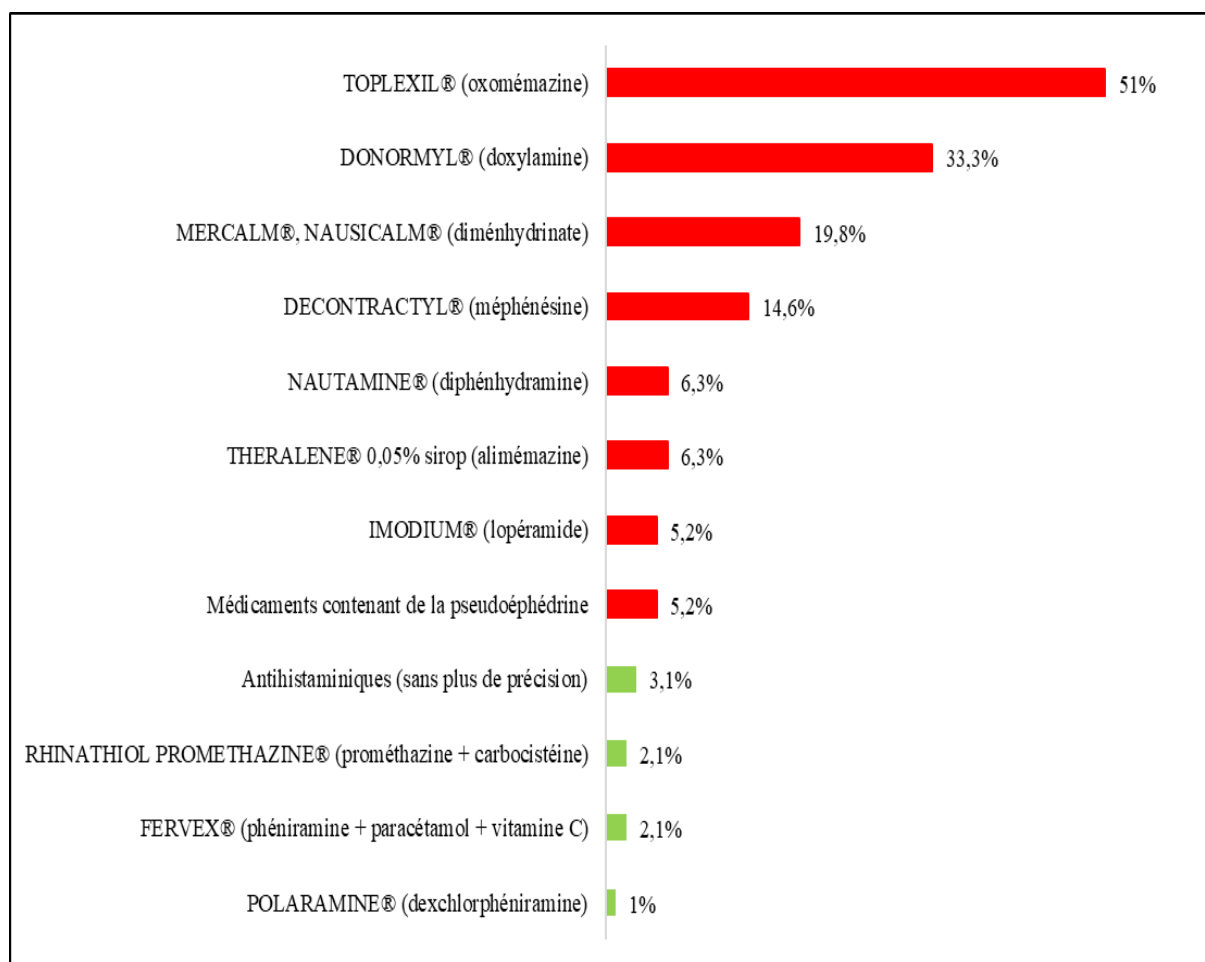


Figure n° 19 : Spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, suspectées d'être mésusées à des fins récréatives, au mois de novembre 2017 (taux de citations en %)

La **fréquence des demandes** éveillant les soupçons concernant ces spécialités restées accessibles sans ordonnance, quatre mois après l'arrêté ministériel, était assez importante, bien

qu'inférieure aux requêtes en lien avec le Purple drank, pendant le mois de juin 2017. Ainsi, sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017, au sein des 96 officinaux déclarant avoir été confronté à ce type de cas, 43,8% mentionnaient l'avoir été une fois par semaine, 41,7% une fois par mois, 7,3% une fois par jour et 6,3% moins d'une fois par mois. Des cas douteux, par périodes de quinze jours par mois au cours de la saison de ski 2017/2018, étaient décrits par la même officine située en zone touristique que précédemment.

Cependant, le profil des **consommateurs** paraissait différent, avec des utilisateurs plus âgés par rapport à ceux abusant du Purple drank en juin 2017. En effet, parmi les 96 participants concernés, la grande majorité (70,8%) rapportait des patients suspects majeurs ayant plus de 30 ans, plus rarement des jeunes majeurs ayant 30 ans ou moins (43,8%) et encore moins souvent des mineurs (18,8%). Étonnamment, des personnes âgées de plus de 65 ans (15,6%) avaient également été identifiées. Certains professionnels de santé citaient plusieurs de ces profils d'usagers.

Plus précisément, les antinaupathiques, la plupart des autres antihistaminiques H1 sédatifs et les médicaments à base de pseudoéphédrine intéressaient plutôt les adolescents et jeunes adultes, les utilisant à visée récréative. Puis, en grande majorité, c'étaient les adultes de plus de 30 ans qui détournaient de leurs indications la méphénésine (68,8%) et le lopéramide (80%). Le mésusage de POLARAMINE® n'avait été identifié que par un seul professionnel officinal, il était difficile de conclure avec certitude qu'elle était abusée de façon prédominante par les adultes ayant plus de 30 ans comme montré sur la Figure n° 20. Enfin, une faible part, au sein des 96 officinaux concernés, citaient des abus de TOPLEXIL® et de DONORMYL® par des personnes âgées de plus de 65 ans. Ces derniers n'utilisaient pas ces antihistaminiques H1 sédatifs dans un cadre récréatif, tels les mineurs et jeunes majeurs de 30 ans ou moins, mais en surconsommaient afin de trouver le sommeil, de même que certains majeurs de plus de 30 ans mentionnés dans cette catégorie.

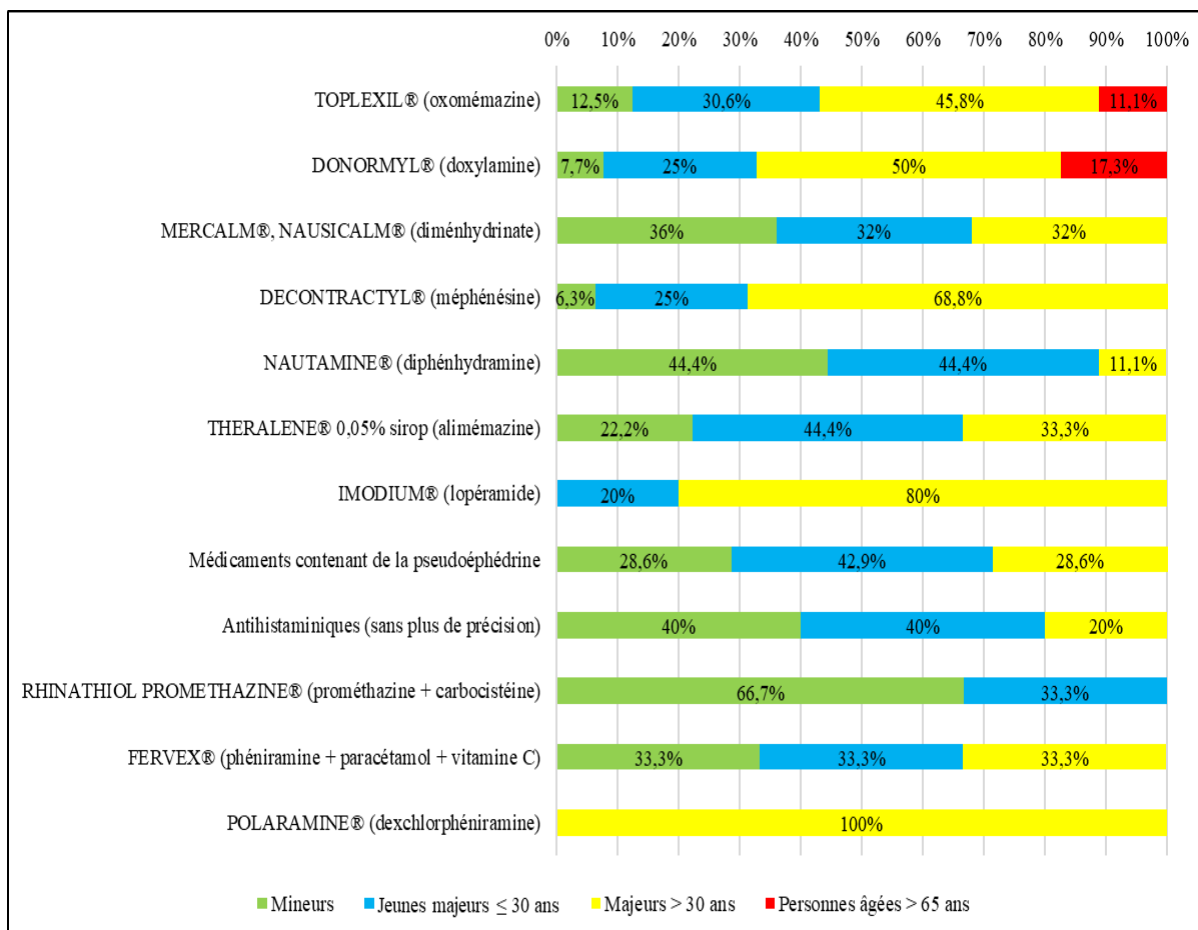


Figure n° 20 : Spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, suspectées d'être mésusées à des fins récréatives, au mois de novembre 2017, en fonction du profil des consommateurs (répartition en %)

La **fréquence des délivrances** des médicaments souhaités était élevée, malgré les doutes quant à leur bonne utilisation qu'avaient les 96 officinaux confrontés à ce type de demandes, au cours du mois de novembre 2017. Ainsi, 38,5% d'entre eux avaient souvent délivré, 28,1% toujours, 22,9% parfois et seulement 10,4% n'avaient jamais cédé. Le plus souvent, les requêtes douteuses ayant toujours abouti à une délivrance concernaient les suspicions d'abus de TOPLEXIL® et de DONORMYL®, par des adultes âgés de plus de 30 ans et des personnes âgées, les consommant afin de dormir. Une fois de plus, les pharmacies situées en centre commercial et en ville étaient celles ayant majoritairement eu recours à des **refus de dispensation** lorsque la situation l'imposait. En effet, 83,3% des professionnels de santé en centre commercial déclaraient avoir eu recours à au moins un refus de dispensation sur

la période du 1^{er} au 30 novembre 2017, en ville ils étaient 80%. Tandis que 35,4% des officinaux exerçant en zone rurale / périurbaine n'avaient procédé à aucun refus de délivrance, en zone touristique ils étaient même 50%. De plus, la majorité des participants concernés mentionnaient avoir refusé une dispensation sur cette période (34,4%), suivis de près par ceux ayant toujours délivrés (28,1%). Ces refus de dispensation ne s'élevaient pas à plus de cinq par mois, alors que certaines officines étaient confrontées à des demandes éveillant leurs soupçons tous les jours. Toutefois, une part importante au sein des 96 répondeurs (22,9%) n'arrivaient pas à chiffrer ces derniers.

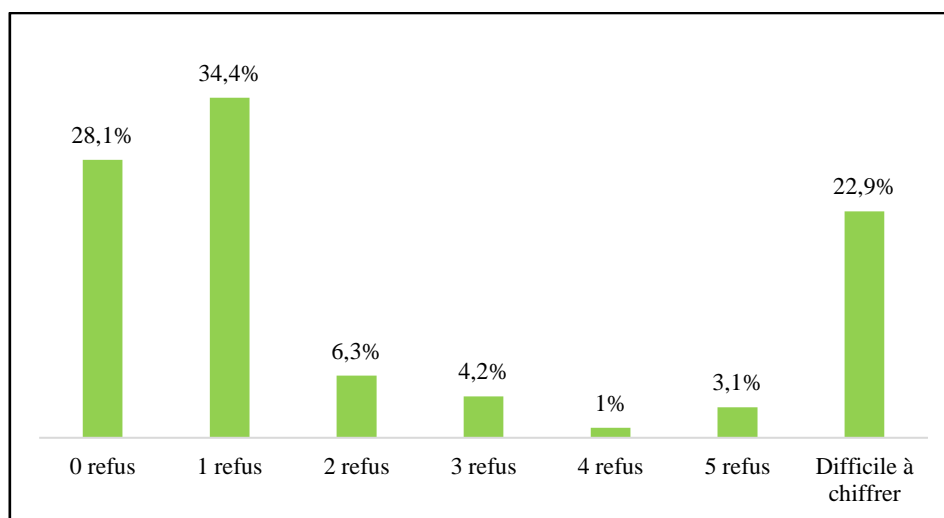


Figure n° 21 : Nombre de refus de dispensation face à des demandes suspectes de spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, au mois de novembre 2017 (répartition en %)

Environ les trois quarts des 96 participants ayant fait face à des demandes suspectes de spécialités toujours accessibles sans ordonnance après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, citaient des achats fréquents (76%) et un état de santé non en lien avec les médicaments souhaités (74%) comme principaux **facteurs ayant motivés leur suspicion**. Dans ce cas, le jeune âge du patient demandeur n'était que plus rarement décrit (21,9%) par les officinaux confrontés à ce type de requêtes douteuses, au cours du mois de novembre 2017. Sur la Figure n° 22 apparaissent, en rouge, les propositions sélectionnées par les répondeurs lors du questionnaire à choix multiples et, en vert, les motifs exprimés librement dans la rubrique « Autre ».



Figure n° 22 : Facteurs éveillant la suspicion d'une demande de spécialités à PMF suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, au mois de novembre 2017 (taux de citations en %)

Pour finir, parmi la totalité des 256 officinaux interrogés, certains constataient plusieurs changements depuis l'inscription de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine et de la noscapine sur la liste des médicaments à PMO. Tout d'abord, plus de la moitié d'entre eux (50,4%) notaient un bon respect de la nouvelle réglementation imposée par l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Cependant, de nombreux professionnels de santé officinaux (29,3%) soulevaient la question des toxicomanes dépendants à la codéine se présentant régulièrement, avant la nouvelle législation, afin d'obtenir le plus souvent par deux boîtes du CODOLIPRANE®, du KLIPAL CODEINE®, ou encore du NEO-CODION® comprimé. Depuis l'interdiction de dispenser ces spécialités sans la présentation d'une ordonnance, ces patients ont totalement été perdus de vue des officines concernées.

Tableau IX : Autres changements constatés après l'inscription de toutes les spécialités renfermant de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine et de la noscapine sur la liste des médicaments à PMO

Bon respect de la nouvelle réglementation	129 (50,4%)
Plus aucune trace des toxicomanes dépendants à la codéine (CODOLIPRANE®, KLIPAL CODEINE®, NEO-CODION® comprimé ... en général souhaités par deux boîtes)	75 (29,3%)
Difficulté du conseil officinal dans les douleurs aiguës (migraines, douleurs dentaires ...)	54 (21,1%)
Patients ayant besoin de médicaments codéinés (migraines, douleurs dentaires ...), ont maintenant des ordonnances valides	53 (20,7%)
Étonnement voire incompréhension de la part de certains patients ne méusant pas ces molécules, comprenant la nouvelle législation après explication de la cause	39 (15,2%)
Certains patients insistants et désagréables afin d'obtenir ces molécules sans ordonnance : surtout les premiers mois suivant la nouvelle réglementation, moins ensuite	36 (14,1%)
Augmentation des ordonnances suspectes de médicaments codéinés, dont de nombreux renouvellements rapprochés, chevauchements d'ordonnances, falsifications de prescriptions ... : jusqu'à 12 boîtes par mois, possiblement remboursées	35 (13,7%)
Diminution des demandes des jeunes en lien avec le Purple drank	27 (10,5%)
Diminution des ventes de spécialités à base de codéine, DXM, éthylmorphine et noscapine	18 (7%)
Difficulté du conseil officinal dans les toux sèches	17 (6,6%)
Mécontentement des pharmaciens : "Pas confiance en nous !", "Nous étions capables de refuser la dispensation si nécessaire !", "Nous n'en serions pas là si tout le monde faisait bien son travail !", "Minimisation du rôle du pharmacien !" ...	16 (6,3%)
Augmentation des prescriptions de tramadol, de DAFALGAN CODEINE® et de LAMALINE®	15 (5,9%)
Pénalisation : patients ne méusant pas, pharmacies ne faisant pas face aux demandes en lien avec le Purple drank ...	15 (5,9%)
Nécessité d'orienter les patients dépendants à la codéine chez un spécialiste (prescription d'aide au sevrage) : nouvelle réglementation a poussé ces derniers à sortir de leur dépendance	12 (4,7%)
Mécontentement des patients contraints d'aller chez le médecin pour soulager une simple toux hivernale, une douleur ne cédant pas au paracétamol ou à l'ibuprofène ... : augmentation des consultations médicales	12 (4,7%)
Brutalité de la décision, sans prévenir au préalable les professionnels de santé concernés : une plus grande communication de la part des autorités de santé aurait été appréciée, ainsi que la mise en place d'une conduite à tenir	10 (3,9%)
Difficulté du conseil officinal (sans plus de précision)	7 (2,7%)
Problème des gardes le weekend : plus aucune molécule sans ordonnance ne soulage un patient qui souffre et qui ne peut pas avoir rapidement de rendez-vous chez le médecin	5 (2%)
Proposition d'interdire la dispensation, seulement aux mineurs, des spécialités à base de codéine, DXM, éthylmorphine et noscapine	4 (1,6%)
Les jeunes se font passer les nouvelles informations rapidement grâce à internet	2 (0,8%)
Augmentation du marché noir, les jeunes s'adaptent en se tournant vers la rue : disparition de l'encadrement par un professionnel de santé	2 (0,8%)
Cette nouvelle réglementation ne résout rien, elle décale le problème : le contrôle pharmaceutique est nécessaire avec ou sans ordonnance	2 (0,8%)

En France, les autorités de santé mettent du temps à réagir et ne communiquent pas assez avec les professionnels de santé concernés (exemple du Royaume-Uni où le pharmacien a plus de responsabilités)	2 (0,8%)
Proposition de dispenser à nouveau ces spécialités sans ordonnance : modification du conditionnement, contrôle très fort (comme pour les stupéfiants par exemple) ...	2 (0,8%)
Augmentation des prescriptions de LYRICA®	1 (0,4%)
Augmentation des prescriptions de TUSSIDANE®	1 (0,4%)
Augmentation des prescriptions de médicaments remboursés	1 (0,4%)
Problème de l'arrêt de commercialisation de certaines spécialités	1 (0,4%)
Réticence de certains patients (plutôt âgés) à prendre des médicaments codéinés : découverte que cette molécule n'est pas anodine et peut être dangereuse	1 (0,4%)
Des cas suspects depuis l'arrêté mais pas avant	1 (0,4%)
Pharmaciens et médecins plus vigilants	1 (0,4%)
Pharmaciens spécialistes du médicament et médecins spécialistes du diagnostic : aujourd'hui pleins pouvoirs aux médecins	1 (0,4%)

3.3.4 Résumé comparatif, de juin 2017 contre novembre 2017

Tableau X : Résumé comparatif des principaux résultats antérieurs contre ceux postérieurs à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Comparaisons	06/2017 : Purple drank AVANT l'arrêté	11/2017 : Purple drank APRÈS l'arrêté	11/2017 : molécules à PMF APRÈS l'arrêté	P-values
Pharmacies confrontées à des demandes suspectes	155 (60,5%)	36 (14,1%)	-	3,6.10⁻⁸ *
		-	96 (37,5%)	4,4.10 ⁻¹
Profils des consommateurs :				
- mineurs	103 (66,5%)	-	18 (18,8%)	1,2.10 ⁻¹
- ≤ 30 ans	100 (64,5%)		42 (43,8%)	
- > 30 ans	22 (14,2%)		68 (70,8%)	
- > 65 ans	0 (0%)		15 (15,6%)	
Fréquences des demandes :				
- < 1 / mois	12 (7,7%)	13 (36,1%)	-	1,8.10⁻³ *
- 1 / mois	62 (40%)	15 (41,7%)		
- 1 / semaine	47 (30,3%)	7 (19,4%)		
- 2 / semaine	9 (5,8%)	0 (0%)		
- plusieurs / sem	10 (6,5%)	0 (0%)		
- 1 / jour	8 (5,2%)	0 (0%)		
- plusieurs / jour	7 (4,5%)	0 (0%)		
- saison ski	0 (0%)	1 (2,8%)		

Fréquences des demandes :				
- < 1 / mois	12 (7,7%)		6 (6,3%)	3,0.10 ⁻¹
- 1 / mois	62 (40%)		40 (41,7%)	
- 1 / semaine	47 (30,3%)		42 (43,8%)	
- 2 / semaine	9 (5,8%)	-	0 (0%)	
- plusieurs / sem	10 (6,5%)		0 (0%)	
- 1 / jour	8 (5,2%)		7 (7,3%)	
- plusieurs / jour	7 (4,5%)		0 (0%)	
- saison ski	0 (0%)		1 (1%)	
Fréquences des dispensations :				
- Jamais	49 (31,6%)	23 (63,9%)	-	1,4.10 ⁻¹
- Parfois	60 (38,7%)	5 (13,9%)		
- Souvent	28 (18,1%)	6 (16,7%)		
- Toujours	18 (11,6%)	2 (5,6%)		
Fréquences des dispensations :				
- Jamais	49 (31,6%)		10 (10,4%)	2,0.10 ⁻¹
- Parfois	60 (38,7%)		22 (22,9%)	
- Souvent	28 (18,1%)		37 (38,5%)	
- Toujours	18 (11,6%)		27 (28,1%)	

* p-value < 0,05 : résultats significativement différents, avant et après l'arrêté

3.4 Discussion

Au cours de ce travail, la totalité des 389 officines d'Isère ont été contactées par téléphone, certaines préférant que les questionnaires leur soient communiqués par mail, au sujet de l'impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 suite aux notifications d'intoxication en lien avec le Purple drank. 256 pharmacies iséroises ont accepté de participer, soit 65,8% d'entre elles, permettant une comparaison des situations antérieures et postérieures à l'inscription de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine et de la noscapine sur la liste des médicaments à PMO. Ainsi, les deux enquêtes s'intéressant successivement aux mois de juin 2017 et novembre 2017, ont permis de répondre à l'objectif principal de l'étude puisqu'un premier bilan est dressé caractérisant l'évolution des demandes suspectes suite à la nouvelle réglementation. Les reports de consommation et les profils des usagers ont pu être identifiés, afin d'en avertir les praticiens officinaux.

3.4.1 État des lieux avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Les mesures d'information des professionnels de santé concernés ont été entreprises par les autorités de santé dès mars 2016, avec une lettre de mise en garde de l'ANSM, à destination notamment des pharmaciens. Cette dernière les avertissait de l'usage détourné d'antitussifs opiacés et d'antihistaminiques H1 sédatifs par des adolescents et jeunes adultes dans le cadre du Purple drank, mais leur mettait également à disposition les principales conduites à tenir à adopter face à ces cas (81,92). De plus, d'autres sources de documentation étaient à disposition des équipes officinales avant cette date, telles les revues pharmaceutiques (91,92). Par exemple, l'ONP avait publié en avril 2015 un cahier de formation traitant, en partie, de l'usage récréatif du médicament avec une section consacrée au Purple drank. L'ONP appelait à la vigilance des pharmaciens et remémorait leur obligation de refus de dispensation lorsque « l'intérêt de la santé du patient [...] paraît l'exiger » (1). Ainsi, les officinaux ne pouvaient pas ne pas être au courant de l'existence de cette nouvelle pratique chez les jeunes. Cependant, 12,5% des professionnels exerçant au sein des pharmacies iséroises, contactés au cours de ce travail de thèse, n'avaient pas connaissance de ce phénomène de mode au moment où a été réalisé le sondage. Et, parmi ceux étant documentés à ce sujet, 12,9% n'en avaient entendu parler qu'au moment de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Malgré les nombreuses alertes diffusées par le biais des autorités de santé, la majorité des officinaux isérois a été informée par les médias grands publics. Plus préoccupant encore, une large part d'entre eux se plaignait de ne pas avoir été prévenue avant ces derniers et aurait apprécié plus de détails quant à l'attitude à mettre en place au comptoir afin de faire face à ces demandes suspectes. Dans le même ordre d'idée, selon une étude menée en septembre et octobre 2016 auprès des officines d'Aquitaine et des étudiants en pharmacie à l'université de Bordeaux, 46,2% des pharmaciens et 63,9% des étudiants attendaient également d'être plus informés (215). C'est ainsi qu'un problème de communication important, entre les autorités de santé et les pharmacies, est mis en évidence.

Afin d'appréhender plus efficacement les retombées de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, de nouveaux moyens d'atteindre le public cible devront être envisagés, telles des « piqûres de rappel » plus fréquentes adressées aux pharmaciens, mais il conviendra également à ces derniers de se tenir davantage informés de l'actualité pharmaceutique. En effet, il paraît difficile de réagir à une situation sans en être préalablement documenté.

Le fait d'être confronté à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank était fortement dépendant de la localisation de la pharmacie. En effet, celles situées à proximité d'un lycée, de même qu'en ville et en centre commercial, y faisaient plus fréquemment face. C'est pourquoi elles étaient plus documentées et paraissaient plus vigilantes, que celles en zones rurale / périurbaine et touristique, lorsque se présentait un cas douteux typique. Ces derniers provenaient très majoritairement de mineurs et jeunes adultes âgés de 30 ans ou moins, souhaitant une ou des spécialités bien précises, le plus souvent de l'EUPHON® sirop, du PHENERGAN® ou du NEO-CODION® (82,92). Lors de la 1^{ère} enquête s'intéressant au mois de juin 2017, le CODOLIPRANE® comprimé était également souvent demandé par ce même profil de consommateurs (20% des cas). Dans le même ordre d'idée, selon une étude menée entre décembre 2016 et janvier 2017 auprès des officines du sud-ouest de la France, les molécules les plus détournées dans un cadre récréatif étaient la codéine seule et la prométhazine, suivies des médicaments contenant du paracétamol en association à la codéine (216). Ce qui vient confirmer l'apparition des nouveaux signaux en 2015, s'ancrant par la suite dans les pratiques adolescentes, de l'utilisation de spécialités renfermant du paracétamol en association à la codéine, exposant ces jeunes à un risque supplémentaire d'hépatotoxicité (118). Des demandes augmentant le weekend et des stratégies d'achat menées en groupe d'amis étaient aisément décelées par les officinaux (82), respectivement mentionnées par 9,7% et 6,5% des réponders isérois concernés. Une partie d'entre eux avait également conscience du nomadisme pharmaceutique (10,3%), rendant difficile l'identification et la limitation de ces

usages récréatifs (81,91). En effet, les requêtes n'étaient pas toutes facilement identifiables. Par exemple, certains jeunes s'orientaient sur des spécialités plus originales moins sujettes à des détournements, telles la POLARAMINE® comprimé (dexchlorphéniramine) ou encore le VEGETOSERUM® sirop (éthylmorphine), afin de ne pas éveiller les soupçons. Cette adaptation des adolescents succédait à la mise en place de conduite à tenir au sein des officines iséroises, qui au mois de juin 2017, repéraient de nombreux cas en lien avec le Purple drank et tentaient de limiter les dispensations.

Ainsi, les pharmacies ayant majoritairement entrepris des actions étaient celles les plus fréquemment confrontées à des demandes suspectes, c'est-à-dire celles localisées à proximité d'un lycée, ainsi qu'en ville et en centre commercial. Généralement, les membres de l'équipe officinale avaient pour consigne de refuser la dispensation lorsqu'ils repéraient un cas douteux, comme préconisé par les autorités de santé (1,81,91). En plus de protéger la santé du patient en question, cette conduite à tenir avait pour impact de diminuer, avec le temps, la fréquence des requêtes en lien avec le Purple drank au sein de l'officine. Ce qui était déjà identifié, lors de la 1^{ère} enquête portant sur la période du 1^{er} au 30 juin 2017, par 74,8% des participants concernés. Cependant, seulement 43,4% des pharmacies iséroises sondées avaient mis en place une conduite à tenir afin de faire face à ces demandes. Plus alertant encore, d'autres recommandations étaient établies et communiquées par les autorités de santé, mais faiblement mises en application au sein des officines. En effet, 22,5% proposaient une autre spécialité au patient, refusée systématiquement par ce dernier. Seulement 2,7% déclaraient les cas suspects repérés aux CEIP-A, confirmant une part élevée de sous-notification. Et uniquement 1,8% orientaient le patient vers une structure spécialisée (1,81,91,92,202). C'est pourquoi, face à tant de disparités parmi les réactions des professionnels de santé officinaux, l'adoption d'une conduite à tenir harmonisée au sein de la totalité des pharmacies du territoire français, et pas seulement parmi celles les plus exposées aux demandes en lien avec le Purple drank, était

primordiale afin de limiter cet effet de mode mettant en danger une population fragile. Évidemment, sans action suffisante et adaptée, les patients revenaient. Ce qui s'est vérifié jusqu'à l'apparition de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, inscrivant sur la liste des médicaments à PMO la codéine, le DXM, l'éthylmorphine et la noscapine.

3.4.2 Stratégies pour obtenir les principes actifs à PMO depuis l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Tout d'abord, la nouvelle réglementation a permis de grandement diminuer le nombre et la fréquence des demandes suspectes en lien avec le Purple drank au sein des officines. Ainsi, seulement 14,1% des pharmacies iséroises sondées restaient confrontées à ce type de cas au mois de novembre 2017, alors qu'elles étaient 60,5% au mois de juin 2017. Avant la législation plus stricte, plusieurs requêtes pouvaient être formulées tous les jours dans certaines officines. Après application de cette dernière, au maximum une par semaine était repérée. Une baisse importante des dispensations était également observée. En effet, 63,9% des participants soupçonneux n'ont jamais dispensé le produit pharmaceutique souhaité au mois de novembre 2017, tandis qu'ils n'étaient que 31,6% à avoir réagi de la sorte au mois de juin 2017. À première vue, l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 est un franc succès, rendant l'accès à la codéine, au DXM, à l'éthylmorphine et à la noscapine plus difficile pour les jeunes, comme attendu. Toutefois, à partir de ces constats, un **report des adolescents et jeunes adultes vers la rue** est à envisager puisqu'ils ne côtoient plus les officinaux. De surcroît, leur consommation n'est alors plus encadrée par ces professionnels de santé donc potentiellement plus dangereuse : dealers de rue, sites internet illégaux, substances illicites, ou encore drogues dures (92,203). Malheureusement, cette étude ne permet pas de mesurer ce phénomène qui demeurera à suivre par le moyen d'autres enquêtes plus appropriées, interrogeant directement les consommateurs cibles par exemple.

Ensuite, certains adolescents et jeunes adultes tentaient d'obtenir en pharmacie les spécialités nouvellement listées, sans ordonnance, paraissant ignorer qu'elle était nécessaire depuis l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Ainsi, 67,6% des refus de dispensation au mois de novembre 2017, étaient motivés par l'absence d'ordonnance afin d'obtenir de la codéine, du DXM, de l'éthylmorphine ou de la noscapine. Cette stratégie, très prisée les premiers mois suivant la nouvelle législation, s'est estompée rapidement avec le temps, bien qu'encore présente au mois de novembre 2017, puisqu'ils n'arrivaient pas à obtenir les produits pharmaceutiques souhaités. Une seule officine, de centre commercial, a avoué avoir dépanné certains patients, leur délivrant une boîte de médicaments codéinés sans prescription. C'est alors qu'un **report vers le médecin** était identifié (92). En effet, 11,8% des dispensations avaient été refusées au mois de novembre 2017 à cause de falsifications et modifications d'ordonnances. Par exemple : un trafic de prescriptions, par des jeunes modifiant l'identité du destinataire et la date à l'ordinateur à partir de la même ordonnance type, a été repéré par 3 pharmacies du centre-ville de Grenoble ; une officine en zone rurale / périurbaine a fait face à plusieurs tentatives de grands-mères présentant des ordonnances d'antitussifs opiacés à leur nom et en ouvrant le dialogue avec elles, elles avouaient que le médicament était à destination de leurs petits-fils. Ces stratégies rappellent aux pharmaciens toute l'importance de la vigilance et de l'ouverture du dialogue avec le patient, ce d'autant plus suite à l'application de la nouvelle réglementation avec les adaptations à l'interdiction qu'elle entraîne (1,81,91,92,202). Des dérives plus graves encore étaient observées, puisque l'inattention de professionnels de santé était mise en jeu. Ainsi, au sein des refus de délivrance, en lien avec le cocktail à la mode chez les jeunes, sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 : 5,9% d'ordonnances faites par complaisance médicale avaient été identifiées ; 2,9% de renouvellements très rapprochés et de chevauchements de prescriptions avaient été repérés. Ces aperçus montrent que, dans le cadre du Purple drank, la responsabilité est transférée du pharmacien au médecin. Néanmoins, les

professionnels de santé officinaux, plus au fait de cette problématique que leurs confrères, puisqu'abondamment sollicités par des demandes spontanées avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, sécurisent la dispensation en tant que dernier maillon de la chaîne de santé. Une coopération entre pharmaciens et médecins s'avère nécessaire afin de limiter ces dérives (92).

Enfin, les officines à proximité d'un lycée, de même que celles en ville et en centre commercial, restaient les plus confrontées à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank au mois de novembre 2017 comme c'était le cas au mois de juin 2017 également. Les médicaments à base de codéine étaient les plus souvent soupçonnés d'être utilisés dans un cadre récréatif (86,1% des cas), quatre mois après la nouvelle législation. Une diminution globale de la fréquence des cas était observée entre juin et novembre 2017. Cependant, 11,1% des officines toujours confrontées à ce phénomène de mode faisaient face à une augmentation des cas suite à la nouvelle réglementation. Soit aucune demande n'était formulée avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, soit les pharmacies ne les identifiaient pas par manque de documentation à ce sujet. C'est pourquoi, afin de déceler de nouvelles stratégies et dérives, un recul plus important est également nécessaire, la même enquête que celle faite sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 pourra être reconduite un an après, sur le mois de novembre 2018 (208).

3.4.3 Report vers d'autres molécules restant à PMF après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Au cours de la 2^{ème} enquête s'intéressant à la période du 1^{er} au 30 novembre 2017, 37,5% des officines sondées estimaient avoir repéré des patients mésusant possiblement, dans un cadre récréatif, de médicaments toujours à PMF. Cette fois-ci, l'identification de ces derniers était moins dépendante de la localisation de l'officine. En effet, les pharmacies situées en zones rurale / périurbaine et touristique semblaient faire davantage face à ce type d'usage détourné. Celles en zone rurale / périurbaine y avaient même été autant confrontées que celles en centre commercial, sur cette période, bien que légèrement moins que celles en ville. Deux officines

situées en zone touristique sur les sept avaient remarqué des cas suspects. La fréquence des demandes douteuses mettant en jeu des molécules restées à PMF après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 était importante : un peu moins de la moitié des pharmacies iséroises concernées estimaient y faire face une fois par semaine, allant même jusqu'à une fois par jour pour 7,3% d'entre elles. Plus inquiétant, la fréquence des dispensations était elle aussi élevée, malgré les suspicions des professionnels de santé, plus d'un quart d'entre eux avaient toujours délivré. Ils justifiaient leur réaction par le fait que la population demandeuse était généralement plus âgée que celle du Purple drank, le refus de dispensation était alors d'autant plus difficile. La mise en application d'une conduite à tenir identique au sein de toutes les officines françaises est nécessaire, afin d'appréhender ce report des consommateurs vers des produits pharmaceutiques accessibles sans ordonnance, continuant ainsi leur usage récréatif aisément comme constaté au mois de novembre 2017. Sans laquelle des dérives et drames similaires à ceux constatés avec le Purple drank pourront être attendus (82,85,92,202,203). Les praticiens devront être alertés que les achats fréquents et les états de santé non en lien avec les médicaments souhaités font toujours partie des principaux motifs devant éveiller leurs soupçons (1,91). Toutefois, le jeune âge du patient demandeur paraît, lui, dépendre de la molécule à PMF demandée. Là encore, un recul plus important est requis, c'est pourquoi la même enquête que celle faite sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 pourra être reconduite un an après, sur le mois de novembre 2018 (208). Bien que les autorités de santé aient déjà communiqué quant au mésusage des molécules suivantes, consommées par voie orale en quantité supérieure à la posologie normalement recommandée, les détournements les concernant semblent s'être intensifiés suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. De nouvelles lettres de mise en garde des professionnels de santé concernés, notamment afin d'attirer l'attention des pharmaciens et de les aider à réagir correctement, seront à envisager.

3.4.3.1 Les antinaupathiques : antihistaminiques H1 sédatifs de génération

Deux molécules sont retrouvées dans cette classe. Le **diménhydrinate** est commercialisé sous les noms de MERCALM® comprimé (217) et NAUSICALM® gélule et sirop (218). La **diphénhydramine** est commercialisée sous le nom de NAUTAMINE® comprimé (219). Ils sont tous trois indiqués dans la prévention et le traitement du mal des transports, seul le NAUSICALM® est également indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée des nausées et vomissements non accompagnés de fièvre. Ces trois spécialités sont à PMF, néanmoins le MERCALM® et le NAUSICALM® ont été radiés de la liste des médicaments de médication officinale le 13 octobre 2015 et la NAUTAMINE® n'était pas disponible en libre accès. Cette décision fait suite à l'identification de cas de mésusage, abus, dopage ou dépendance, majoritairement par des adolescents et jeunes adultes dans un cadre récréatif, mais également par des patients souffrant d'antécédents de pharmacodépendance. Les RCP de ces médicaments ont été homogénéisés afin de mentionner ces risques. Une mise en garde a été diffusée auprès des pharmaciens, leur rappelant notamment d'être vigilants face aux demandes émanant d'adolescents et de jeunes adultes (220–224).

L'étude réalisée sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 confirmait ces profils de consommateurs. Ainsi, 19,8% parmi les officinaux isérois concernés, suspectaient des demandes douteuses mettant en jeu le MERCALM® et le NAUSICALM® et 6,3% la NAUTAMINE®. Le MERCALM® et le NAUSICALM® « sont plus impliqués dans les cas d'abus » que la NAUTAMINE® (221), puisque le diménhydrinate a « un potentiel d'abus plus important » que la diphénhydramine (151). Concernant le MERCALM® et le NAUSICALM®, les détournements repérés étaient réalisés par des mineurs dans 36% des cas, des jeunes majeurs ayant 30 ans ou moins et des adultes de plus de 30 ans dans 32% des cas respectivement. Concernant la NAUTAMINE®, les mésusages suspectés provenaient de mineurs et de jeunes

majeurs âgés de 30 ans ou moins dans 44,4% des cas respectivement et d'adultes âgés de plus de 30 ans dans 11,1% des cas.

Les effets recherchés sont des effets euphorisants, stimulants et sédatifs, des hallucinations visuelles et tactiles, ainsi qu'une perte de poids. Les risques encourus en cas d'abus sont des convulsions, en particulier chez l'enfant, des effets anticholinergiques, une hypotension orthostatique, une sédation marquée, des troubles neurologiques avec altération de la mémoire, agitation et tremblements, des troubles cardiaques avec tachycardie et douleur thoracique, des troubles de la conscience pouvant aboutir au coma et au décès. La dépendance à ces molécules est possible, bien que le risque soit faible. Le syndrome de sevrage comprend : léthargie, perte d'appétit, troubles de la mémoire, agitation, irritabilité, hostilité et craving (151,220–227).

3.4.3.2 Les autres antihistaminiques H1 sédatifs de première génération

La 2^{ème} enquête se déroulant pendant le mois de novembre 2017 mettait en évidence six molécules de cette classe suspectées par les participants concernés d'être détournées de leurs indications. Pour commencer, l'**oxomémazine**, commercialisée sous le nom de TOPLEXIL® sirop et solution buvable puis retrouvée dans divers génériques (165), et la **doxylamine**, commercialisée sous le nom de DONORMYL® comprimé et LIDENE® comprimé puis retrouvée dans divers génériques (228), étaient toutes deux citées par une majorité d'officinaux isérois, respectivement 51% et 33,3%. Les usagers mésusant ces produits pharmaceutiques étaient pour la plupart des adultes de plus de 30 ans et des personnes âgées de plus de 65 ans, les utilisant au long cours du fait de difficultés de sommeil. D'une part, l'oxomémazine n'est pas indiquée dans le cadre d'insomnie (166). D'autre part, la doxylamine est bien indiquée dans les insomnies occasionnelles de l'adulte, mais seulement sur une courte durée ne devant excéder 5 jours au maximum sans avis médical (229,230). Or, depuis l'arrêté ministériel du 12 juillet

2017, ces deux molécules sont de plus en plus consommées dans un cadre récréatif par des adolescents et jeunes adultes, de même que d'autres antihistaminiques H1 sédatifs de première génération. Un faible nombre de pharmacies iséroises rapportait déjà ce nouveau phénomène sur la période allant du 1^{er} au 30 novembre 2017. Ces antihistaminiques paraissaient être utilisés seuls et l'association aux opiacés délaissée. Par exemple, une pharmacie localisée en zone touristique déclarait l'apparition de demandes suspectes de DONORMYL® comprimé et de RHINATHIOL PROMETHAZINE® sirop, par des mineurs, seulement depuis la saison de ski 2017/2018 et pas avant. Cette dernière spécialité à base de **prométhazine** associée à la carbocistéine était citée par 2,1% des officinaux concernés et les suspicions de mésusage impliquaient majoritairement des mineurs (66,7%), suivis des jeunes majeurs âgés de 30 ans ou moins (33,3%). Le FERVEX ETAT GRIPPAL® sachet contenant la **phéniramine** associée à la vitamine C et au paracétamol, entraînant un risque supplémentaire d'hépatotoxicité en cas d'abus, était également mentionné par 2,1% des professionnels de santé concernés. Les usages détournés provenaient des mineurs et des jeunes majeurs âgés de 30 ans ou moins dans 33,3% des cas respectivement. Cette même association, indiquée dans le traitement des rhumes, rhinites, rhinopharyngites et états grippaux, est également présente dans les spécialités : DOLI ETAT GRIPPAL® sachet, HUMEXLIB ETAT GRIPPAL® sachet et dans divers génériques (231). Le THERALENE® 0,05% sirop composé d'**alimémazine** avait été repéré par 6,3% des répondants concernés. Les demandes suspectes étaient faites majoritairement par des jeunes majeurs âgés de 30 ans ou moins (44,4%). Au moment où a été réalisée l'enquête cette spécialité était encore à PMF, ce qui n'est plus le cas depuis le 7 septembre 2018 (162). La POLARAMINE® comprimé à base de **dexchlorphéniramine**, indiquée dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses, n'avait été citée que par un seul participant mentionnant un usage dans un cadre récréatif par un adulte de plus de 30 ans (232). Bien évidemment le mésusage de PHENERGAN® comprimé et sirop continuait au mois de

novembre 2017, encore mentionné par 27,8% des officinaux concernés, quatre mois après la nouvelle législation. Pour finir, d'autres antihistaminiques H1 sédatifs de première génération accessibles sans prescription existent, mais n'ont pas été évoqués par les pharmacies iséroises au cours des enquêtes, donc ne sont pas répertoriés ici.

Les effets recherchés, les risques encourus en cas d'abus, ainsi que les possibles dépendance et syndrome de sevrage, sont similaires à ceux décrits pour la prométhazine dans le Tableau II (133,134,165,228,231–233).

À ce jour peu de documents ont été publiés au sujet de cette nouvelle tendance et des dangers qui en découlent faisant suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Cependant, les professionnels de santé, notamment les pharmaciens, doivent être avertis du possible détournement dans un cadre récréatif de ces six molécules par des adolescents et jeunes adultes principalement. Un élargissement à toutes les molécules antihistaminiques H1 sédatives de première génération restant accessibles sans ordonnance pourra s'avérer nécessaire.

3.4.3.3 Un vasoconstricteur : la pseudoéphédrine

Les spécialités à base de pseudoéphédrine disponibles en France, ne le sont qu'en association à d'autres molécules. Tout d'abord, ce principe actif est un « précurseur de la méthamphétamine, amphétamine de synthèse, stimulant du SNC » (234). L'usage de cette drogue est répandu en Amérique du Nord et en Asie, où de nombreux laboratoires clandestins de fabrication sont implantés, mais très peu en Europe et encore moins en France (235). De plus, sur le territoire français, les produits pharmaceutiques ne contenant que de la pseudoéphédrine ont été inscrits sur la liste II des substances vénéneuses en 2014 (236), mais les laboratoires avaient déjà arrêté leur commercialisation en 2013. Ainsi, actuellement, les spécialités à base de pseudoéphédrine, n'existant qu'en association avec d'autres principes actifs, sont accessibles sans ordonnance tout en n'étant pas en libre accès. Du fait de l'addition

de ces derniers, l'extraction de la pseudoéphédrine est rendue compliquée et le risque de détournement est considéré comme faible. Cependant, toutes les demandes suspectes mettant en jeu ces spécialités doivent être déclarées aux CEIP-A afin de suivre l'évolution de cette pratique (234,237). Enfin, la pseudoéphédrine est une molécule dont l'utilisation n'est pas anodine voire même dangereuse, en raison d'« effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques centraux ». C'est pourquoi, depuis décembre 2017, les publicités auprès du public des spécialités contenant ce vasoconstricteur administré par voie orale sont interdites. Auparavant, des mesures non suffisantes avaient été entreprises, telles la modification des RCP en incluant ce risque d'effets indésirables graves et les mises en garde appelant à la prudence les patients et les professionnels de santé (238,239). La pseudoéphédrine, contre-indiquée avant 15 ans, est associée à : la cétirizine dans ACTIFED RHINITE ALLERGIQUE® comprimé à libération prolongée indiqué dans le traitement des manifestations allergiques avec congestion nasale ; à la triprolidine et au paracétamol dans ACTIFED RHUME® comprimé indiqué dans le traitement des rhumes avec nez bouché, écoulement nasal clair et maux de tête ; au paracétamol dans le comprimé blanc d'ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT®, dans DOLIRHUME® comprimé, dans le comprimé jour de DOLIRHUMEPRO®, dans le comprimé d'HUMEX RHUME® et dans RHUMAGRIP® comprimé indiqués dans le traitement des rhumes avec nez bouché et maux de tête, ainsi qu'écoulement nasal clair pour les formules nuit contenant un antihistaminique H1 ; à la vitamine C et au paracétamol dans le comprimé clair de FERVEX RHUME JOUR ET NUIT® indiqué dans le traitement des rhumes avec nez bouché et maux de tête, ainsi qu'écoulement nasal clair pour la formule nuit contenant un antihistaminique H1 ; à l'ibuprofène dans NUROFEN RHUME® comprimé, dans RHINADVIL IBUPROFENE / PSEUDOEPHEDRINE® comprimé et dans RHINUREFLEX® comprimé indiqués dans le soulagement de la congestion nasale avec rhino-

sinusite aiguë présumée virale et céphalées. Le traitement par la pseudoéphédrine en association ne doit pas excéder 5 jours sans avis médical (240).

L'étude réalisée sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 montrait que 5,2% des participants concernés suspectaient un mésusage lors de demandes de spécialités à base de pseudoéphédrine. Elles provenaient de mineurs dans 28,6% des cas, de jeunes majeurs ayant 30 ans ou moins dans 42,9% des cas et d'adultes âgés de plus de 30 ans dans 28,6% des cas également. Les adolescents et jeunes adultes semblaient être une population éveillant majoritairement les suspicions des professionnels de santé (151). La pseudoéphédrine paraissait moins détournée que les antihistaminiques H1 sédatifs de première génération puisque peu de pharmacies iséroises ont identifié des requêtes douteuses, toutefois des précautions doivent être prises lors de la dispensation des spécialités contenant cette molécule (204).

Les effets recherchés se rapprochent en partie d'une conduite dopante avec une recherche de l'augmentation des capacités physiques et mentales, une perte de poids, des effets stimulants et euphorisants, ainsi que des hallucinations visuelles à doses élevées. Les risques encourus en cas d'abus comprennent les arythmies cardiaques, l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les convulsions, l'agitation, l'anxiété et les psychoses. Les principes actifs en association à la pseudoéphédrine entraînent des risques supplémentaires, tels : l'hépatotoxicité avec le paracétamol ; les douleurs abdominales et ulcères gastro-duodénaux avec l'ibuprofène ; les effets anticholinergiques et adrénolytiques, les convulsions, les troubles de la conscience et la dépression respiratoire avec les antihistaminiques H1 sédatifs de première génération. La possible évolution vers la dépendance avait été mise en évidence avec les spécialités contenant la pseudoéphédrine seule, puis quelques cas d'abus et de dépendance à des produits pharmaceutiques associant d'autres principes actifs à cette dernière ont également été signalés bien que le risque soit plus modéré (1,151,239–241).

3.4.3.4 Un myorelaxant à action centrale : la méphénésine

La méphénésine, commercialisée sous le nom de DECONTRACTYL® comprimé, est indiquée, à partir de 15 ans, dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses (242). Elle est à PMF, mais ne fait pas partie de la liste des médicaments de médication officinale (37). Les chiffres de vente de cette spécialité « augmentent régulièrement depuis 2002 » (243), avec « une forte augmentation à compter de 2012 » (244). En raison du risque d'abus et de dépendance, avec un nombre de notifications qui s'accroît depuis 2006 et même encore plus fortement depuis 2010, le RCP a été modifié en incluant ce risque et le rapport bénéfices-risques a été voté défavorable dans l'indication de l'AMM. Les médecins et pharmaciens en ont été avertis afin d'alerter leur vigilance. Il a été jugé nécessaire de poursuivre la surveillance (243–245). Il est plus prudent de ne pas engager ce type de traitement, notamment chez le profil type de consommateurs détournant cette molécule : plutôt des femmes, âgées d'environ 40 ans, avec des antécédents de mésusage, abus, dopage ou dépendance. Dans l'intérêt du patient, le professionnel de santé doit l'informer du risque de pharmacodépendance et proposer un arrêt progressif du médicament (243,244,246,247).

Au cours de l'étude s'intéressant au mois de novembre 2017, le DECONTRACTYL® a été suspecté de mésusage par 14,6% des participants concernés. Avec une majorité d'adultes de plus de 30 ans (68,8%) formulant des demandes douteuses afin d'obtenir cette spécialité. Ainsi, l'âge d'environ 40 ans correspondant au profil type des consommateurs est confirmé par cette enquête (243,244,247). Cependant, des jeunes majeurs ayant 30 ans ou moins (25%) et des mineurs (6,3%) ont également éveillé la suspicion des officinaux en souhaitant cette molécule. En effet, suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, les adolescents et jeunes adultes semblent avoir reporté leur usage récréatif, en partie, sur le DECONTRACTYL®. Par exemple, sur le site Psychoactif, certains internautes préconisent d'utiliser la méphénésine en

alternative à la codéine (193). C'est pourquoi une veille internet est nécessaire pour aider à identifier les reports de consommation des jeunes à des fins récréatives.

Les effets recherchés sont des effets euphorisants, sédatifs, anxiolytiques et la recherche du soulagement d'une douleur physique ou psychologique. Les risques encourus en cas d'abus sont des réactions cutanées allergiques, des nausées et vomissements accompagnés de somnolence, mais également d'autres plus graves tels une hypotonie musculaire, une hypotension artérielle, des vertiges avec troubles visuels, une incoordination motrice et une paralysie respiratoire pouvant aboutir au décès. La dépendance à la méphénésine est possible mais le mécanisme inconnu à ce jour, avec potentiellement un syndrome de sevrage comprenant tremblements, irritabilité, agressivité et anxiété à l'arrêt (242–247).

3.4.3.5 Un antidiarrhéique opiacé : le loperamide

Les produits pharmaceutiques suivants à base de loperamide sont à PMF et font partie de la liste des médicaments de médication officinale : DIARETYL® gélule, DIASTROLIB® lyophilisat oral, ERCESTOP® gélule, GASTROWELL LOPERAMIDE® gélule, IMODIUMCAPS® gélule, IMODIUMLINGUAL® lyophilisat oral, IMODIUMLIQUICAPS® capsule molle, INDIARAL® gélule et divers génériques. Ils sont indiqués dans le traitement de courte durée des diarrhées aiguës passagères, à partir de 15 ans. Le loperamide est associé à la siméticone dans IMODIUMDUO® comprimé, indiqué dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës avec gêne abdominale liée à la présence de gaz, à partir de 12 ans. Cette spécialité est à PMF, mais ne peut être placée en libre accès (37,248,249). Le loperamide est un agoniste des récepteurs opioïdes μ ne franchissant pas la BHE aux doses thérapeutiques. Toutefois, une action centrale a été identifiée à des posologies très supérieures à celles normalement recommandées, de 16 mg par jour au maximum, ne devant excéder 2 jours sans avis médical. Ainsi, l'agence américaine des médicaments a notifié

48 cas d'évènements cardiaques graves liés à la consommation de cette molécule à des doses supra-thérapeutiques, en 40 ans. Or, plus de la moitié des signalements ont été rapportés depuis 2010 et le nombre d'abus déclarés de cet antidiarrhéique opiacé s'est multiplié par sept entre 2011 et 2015 (250–252). En France, les principaux résultats de l'enquête OSIAP réalisée en 2015 montraient que le lopéramide faisait partie des médicaments présentant le taux de détournement le plus élevé entre 2011 et 2015, avec un pic de suspicions de mésusage très nettement repérable en 2015 par rapport aux quatre années précédentes (54). L'usage détourné du lopéramide, pratique provenant des États-Unis, semble néanmoins anecdotique à ce jour, bien que son détournement soit aisé du fait de sa facilité d'accès, de son faible coût et du peu de méfiance des professionnels de santé quant à son potentiel de mésusage. Ces derniers doivent être plus informés à ce sujet et sensibilisés à déclarer les cas d'abus repérés. Ils doivent connaître les risques en découlant, afin d'en avertir les patients (252).

L'enquête portant sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 mettait en évidence un mésusage du lopéramide suspecté par 5,2% des participants concernés. Les adultes de plus de 30 ans étaient majoritairement identifiés comme des consommateurs douteux de cette molécule, puisqu'ils représentaient 80% de ces derniers. Les 20% restant, ayant été repérés comme détournant ce principe actif, étaient de jeunes majeurs âgés de 30 ans ou moins. Ces résultats paraissent en accord avec le profil type des usagers décrit dans la littérature. Par exemple, deux décès par arrêt cardiaque suite à l'ingestion de doses très élevées de lopéramide ont été signalés par une équipe d'urgentistes de New-York, ceux de deux hommes âgés de 24 et 39 ans, tous deux toxicomanes (252).

Les effets recherchés sont une euphorie et le soulagement des symptômes de manque lors d'un sevrage, ce sont en général des patients s'automédiquant dans le cadre de leur addiction. Les risques encourus en cas d'abus sont une constipation importante, une rétention urinaire, une dépression du SNC, une dépression respiratoire et une cardiotoxicité élevée avec

un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes et d'autres arythmies ventriculaires, pouvant aboutir au décès. Du fait de l'action du loperamide sur les récepteurs opioïdes μ , une dépendance est possible (248–252).

3.4.4 Conduite à tenir à l'officine

L'adolescence constitue une période d'expérimentation, au cours de laquelle les jeunes se mettent en danger, consciemment ou non. Le Purple drank en est l'exemple typique (188). L'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 était attendu par bon nombre de professionnels de santé officinaux, harmonisant la prise en charge des cas douteux au comptoir et limitant les demandes suspectes. Ainsi, lors de l'étude menée en 2016 auprès des officines d'Aquitaine et des étudiants en pharmacie à l'université de Bordeaux, 50% des pharmaciens et 44,3% des étudiants y étaient favorables (215). Cependant, les enquêtes interrogeant les pharmacies iséroises, à propos des changements mis en évidence entre l'avant et l'après application de cet arrêté, montraient que 6,3% des officinaux, exerçant principalement en zone rurale / périurbaine, étaient mécontents de cette mesure radicale. Moins ils étaient confrontés au problème du Purple drank, plus ils avaient des difficultés à comprendre cette dernière. En effet, 5,9% des sondés estimaient que cette nouvelle réglementation pénalise, à la fois, les pharmacies non exposées à ce type de demandes et les patients ne mésusant pas de codéine, de DXM, d'éthylmorphine ou de noscapine. Ils s'insurgeaient, entre autres, contre le manque de confiance accordé aux pharmaciens et contre les pleins pouvoirs transférés petit à petit aux médecins. La brutalité de la décision prise, sans concertation avec les professionnels de santé concernés et sans renseignement sur la conduite à tenir à adopter à l'officine, a été reprochée par 3,9% des répondants. De plus, cette nouvelle législation crée également des mécontents parmi les patients. Certains étaient décrits comme insistants et désagréables afin d'obtenir les produits pharmaceutiques désirés sans ordonnance, par 14,1% des participants aux enquêtes faites au sein des pharmacies d'Isère, surtout au cours des premiers mois suivant cette dernière et

s'estompant par la suite. D'autres étaient étonnés et comprenaient son utilité après explication de la cause par le professionnel officinal, observés par 15,2% des sondés. Ainsi, un déficit de l'information sur le médicament à destination des professionnels de santé comme des usagers, est constaté. Agnès Buzyn a justement remis le 3 septembre 2018 un rapport visant à améliorer ces failles (253–255). La conduite à tenir à l'officine élaborée ici suit le schéma de la prise en charge idéale préconisée par l'ONP qui a été détaillée dans la Partie 1, tout en intégrant les remarques des pharmaciens et en tenant compte des moyens innovants de communication évoqués par la Ministre des Solidarités et de la Santé au début du mois de septembre 2018.

Tout d'abord, tous les membres de l'équipe officinale doivent **savoir repérer l'usage détourné de médicaments**, en étant préalablement documentés. Or, selon l'étude réalisée en 2016 auprès des étudiants en pharmacie à l'université de Bordeaux, 11,5% d'entre eux déclaraient ne pas être compétents dans l'identification des cas de mésusage, abus, dopage ou dépendance (215). C'est pourquoi une amélioration des « enseignements relatifs aux médicaments, au cours de la formation initiale et continue » est attendue et à venir (216,253). En ce qui concerne l'alerte des professionnels de santé, dont les pharmaciens, la communication d'urgence est dorénavant confiée à l'ANSM prenant la position de chef de fil. C'est par le biais des messages de cette dernière qu'ils doivent se tenir informés, notamment des nouvelles pratiques et usages détournés. Il leur est également préconisé de disposer de la messagerie d'alerte des professionnels de santé DGS-Urgent et de la messagerie sécurisée MS-Santé, afin d'être avertis plus rapidement et d'échanger les données médicales entre eux pour une meilleure prise en charge des patients. La diffusion de l'information va maintenant intégrer « les nouveaux modes et canaux de communication à grande audience » (253), tels les médias et les réseaux sociaux, afin de toucher un maximum de professionnels ainsi que d'usagers. Étant donné que les jeunes communiquent rapidement entre eux les nouveautés et effets de mode par l'intermédiaire d'internet et des réseaux sociaux, une veille et une analyse de ces derniers

s'avèrent également nécessaires (253–255). Le profil type des consommateurs du Purple drank, les spécialités souhaitées, ainsi que les formulations et attitudes douteuses étaient généralement connus des officinaux. Toutefois, depuis l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, de nouvelles pratiques qu'ils doivent savoir repérer naissent. Ce qui n'est pas une tâche facile puisque peu d'études sont parues sur le sujet des reports de consommation suite à ce dernier et les problèmes de nomadisme pharmaceutique et médical sont toujours présents, rendant l'identification d'autant plus pénible. Ils doivent être vigilants au report vers d'autres molécules toujours à PMF à ce jour, mais également se méfier du report vers le médecin (92). En effet, 13,7% des participants citaient une augmentation des ordonnances suspectes de médicaments codéinés suite à la nouvelle réglementation. Selon les enquêtes OSIAP de 2015 et 2016, la codéine en association faisait partie des médicaments les plus fréquemment repérés sur les ordonnances suspectes, avec 10,5% de citations en 2015 et 6% en 2016 (53,54). Les enquêtes OSIAP ultérieures à la nouvelle législation seront à observer avec attention, un pic de prescriptions falsifiées et modifiées des produits pharmaceutiques codéinés est potentiellement à attendre (208). De plus, 5,9% des sondés remarquaient une augmentation des prescriptions de tramadol, de DAFALGAN CODEINE® et de LAMALINE® et 0,4% une hausse de celles de LYRICA® et de TUSSIDANE® respectivement. Ces observations devant éveiller les soupçons des professionnels de santé étaient confirmées par un sondage réalisé sur Psychoactif en septembre 2017, repéré par la veille internet du CEIP-A de Toulouse en novembre 2017. Sur la totalité des 197 participants : 5% continuaient la codéine en allant voir plusieurs médecins ; 10% étaient passés au tramadol ; un sondé gérait « *le manque avec [...] une petite surdose de LYRICA®, mais c'est beaucoup plus long à monter* » (193,256). Ainsi, les pharmaciens doivent être particulièrement vigilants face : d'une part, aux demandes spontanées sans prescription ; d'autres part, aux ordonnances non recevables contenant les molécules précédemment décrites (215,216).

Une fois que les professionnels de santé officinaux sont documentés et savent repérer les usages détournés, la **réalisation de la dispensation** est une étape clé. Notamment le refus de dispensation lorsque l'intérêt de la santé du patient l'exige. Cette conduite à tenir doit être rappelée afin d'être systématiquement appliquée, lorsque le patient se présente sans ordonnance, mais également lorsqu'il en a une auquel cas le prescripteur doit être prévenu du refus ainsi que de son motif. En effet, trop de praticiens (28,1%) délivraient toujours les spécialités souhaitées à PMF malgré leurs doutes au mois de novembre 2017. En alternative, un autre médicament peut être proposé au patient. Afin de traiter un épisode aigu de courte durée, la dispensation d'une seule boîte est suffisante puisque les conditionnements sont adaptés à cet effet (1,43). Dès qu'un produit pharmaceutique est dispensé, avec ou sans ordonnance, une inscription sur le DP est fortement recommandée. Cela permet de renforcer le suivi des traitements pris par le patient, le conseil officinal n'en sera que meilleur, mais également de repérer les achats fréquents et en grande quantité, ainsi que le nomadisme pharmaceutique et médical, évocateurs de mésusage, abus, dopage ou dépendance. Un autre outil existe, le Dossier Médical Partagé (DMP). Il sera, lui, généralisé sur l'ensemble du territoire français au mois d'octobre 2018. Il ouvre un accès aux informations médicales du patient à tous les professionnels de santé, améliorant et sécurisant la prise en charge de ce dernier. La création du DP comme du DMP nécessitent au préalable l'accord du principal intéressé (43,253–255). De surcroît, la communication au sein de l'ensemble de l'équipe officinale est primordiale, de façon à ce que chacun soit informé des patients et des médicaments jugés suspects, afin d'harmoniser le processus de dispensation dans une même pharmacie et à terme au niveau national (43). Cependant, lors de la dispensation, les professionnels de santé officinaux font face à différentes nouvelles difficultés qu'ils doivent savoir appréhender. Avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, ils étaient nombreux à conseiller la codéine pour soulager des douleurs aiguës ou des toux sèches, soit 96,2% des pharmaciens d'Aquitaine et 72,1% des

étudiants en pharmacie bordelais, par exemple (215). Depuis la nouvelle législation, 21,1% des praticiens isérois rencontrent des difficultés dans le conseil officinal des douleurs aiguës, telles les migraines et les douleurs dentaires, dans lesquelles la spécialité PRONTALGINE® était très souvent conseillée. Il est compliqué pour les pharmaciens de réagir au comptoir face à des douleurs de ce type, en particulier lors des gardes le weekend, 2% se plaignent de ne plus avoir d'antalgique plus fort que le paracétamol à conseiller sans ordonnance. Le conseil officinal dans les toux sèches pose moins de difficultés, puisque de nombreuses autres spécialités sont accessibles sans prescription dans cette indication, seuls 6,6% des participants isérois ont fait remonter ce problème. Comme l'a souligné Nicolas Authier, président de la CNSP de l'ANSM, le conseil officinal doit évoluer et ne se solde pas forcément par la dispensation d'un produit pharmaceutique, mais également par la remise de conseils hygiéno-diététiques et l'orientation vers le médecin des patients le nécessitant, afin que soit diagnostiquée la cause de la plainte algique ou de la toux (203). Dans le même ordre d'idée, 7% des pharmaciens constatent une diminution des ventes de codéine, DXM, éthylmorphine et noscapine. Un suivi des données des ventes des laboratoires semble alors utile, afin de vérifier cette chute et de surveiller qu'elle ne se répercute pas par l'augmentation des ventes d'autres molécules. Auquel cas, les professionnels de santé devront en être avertis de même que les usagers. Agnès Buzyn attache une toute nouvelle importance à la transparence de l'information (253–255). Ainsi, le pharmacien d'officine et son équipe ont un rôle tout particulier de conseils. Ils préviennent le patient des dangers encourus lors de sa consommation, d'autant plus si elle leur paraît suspecte et risquée. Un entretien avec ce dernier dans un lieu isolé est à privilégier, malheureusement trop peu effectué en pratique. Et, ils l'orientent vers un professionnel de santé plus à même de prendre en charge la situation, si nécessaire (1,43).

Dans le cadre de l'usage détourné de médicaments, **l'orientation de l'utilisateur vers une structure spécialisée en addictologie** est généralement la plus appropriée. Cette prise en

charge n'est que trop peu appliquée en pratique. En particulier avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, où seuls 1,8% des officinaux isérois concernés la mettaient en œuvre et le même pourcentage adressait le patient à son médecin traitant. Depuis la nouvelle réglementation, 4,7% des praticiens isérois ont pris conscience de la nécessité d'orienter les consommateurs dépendants à la codéine vers une structure spécialisée, certains ayant ainsi obtenu une prescription d'aide au sevrage. Cette mesure brutale a été à double tranchant. D'une part, elle a permis d'identifier les patients ayant débuté une automédication et « s'étant placé dans une situation de dépendance », afin de les aider à s'en sortir (206). D'autre part, elle en a installé de nombreux dans « une situation infernale, avec des médecins qui ne voulaient pas leur prescrire de produits codéinés et des pharmaciens contraints de respecter la nouvelle obligation » (209). Par exemple, sur la totalité des 197 participants du sondage réalisé sur Psychoactif en septembre 2017, repéré par la veille internet du CEIP-A de Toulouse en novembre 2017 : 8% ont fait un sevrage en allant voir un médecin et 13% sans aide de la part des professionnels de santé (193,256). « Au final, les centres spécialisés dans les addictions ont dû accueillir des milliers de personnes qui consommaient jusqu'alors des codéinés en automédication » (209). Les pharmaciens avaient un rôle primordial à jouer : l'orientation de ces patients. Une multiplicité de structures spécialisées en addictologie existe, détaillées dans la Partie 1.3. Cependant, il ressort de l'étude menée par Myriam Vandermoere, en février 2017 et publiée peu de temps avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, une méconnaissance inquiétante de ces dernières de la part des professionnels de santé officinaux. Ainsi, 89,9% d'entre eux n'avaient jamais entendu parler des CAARUD et 80,5% des CSAPA (49). Encore une fois, il paraît difficile d'orienter le patient sans être informé des structures existantes. C'est pourquoi, partant de ce constat, des formations, auxquelles les pharmaciens sont encouragés à participer, sont proposées (209). Finalement, en plus de protéger la population fragile des adolescents et jeunes adultes en limitant les usages détournés dans le cadre du Purple drank, la nouvelle

réglementation a également permis de déclencher une prise en charge des adultes devenus dépendants aux médicaments codéinés dans le cadre d'une automédication à leur initiative (85). Il reste toutefois le problème des toxicomanes dépendants aux opiacés, qui soulageaient le manque par la codéine, ayant été perdus de vue par 29,3% des officines iséroises suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017.

Une fois le patient pris en charge correctement, le professionnel de santé doit **déclarer au CEIP-A l'usage détourné** dont il a été témoin. Un problème important de sous-notification est là encore identifié, avec seulement 2,7% des officinaux isérois rapportant les mésusages observés en lien avec le Purple drank, au CEIP-A dont ils dépendent, avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Bien qu'ils aient l'obligation de notifier les cas graves, il est primordial de leur rappeler de faire remonter tous les signaux de mésusage, abus, dopage ou pharmacodépendance dont ils ont connaissance. C'est pourquoi une amélioration des outils, permettant de fournir des renseignements quant aux nouvelles pratiques et usages détournés de médicaments, est en cours. Une feuille de route est à venir afin de sensibiliser et pousser les professionnels de santé à la notification. Agnès Buzyn a également évoqué la possibilité d'une rémunération de ces derniers, dans le but d'augmenter les déclarations. Afin de faciliter la tâche des praticiens, une connexion du logiciel métier avec le portail de signalements des cas de pharmacodépendance a été discutée. Une dernière perspective, développant les technologies pour extraire des connaissances à partir de grandes quantités de données appelée data-mining, a été envisagée, permettant l'émergence « des signaux faibles échappant au système » des CEIP-A (253–255). Une fois la tendance repérée, les professionnels de santé sont mis en garde par les autorités de santé et sont plus à même de réagir de manière adaptée avec toute la vigilance nécessaire.

Cette conduite à tenir, incluant les failles détectées par les enquêtes réalisées auprès des officines d'Isère, doit être rappelée aux pharmaciens. Afin d'appréhender au mieux les

retombées de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, une harmonisation au niveau national des mesures à adopter au comptoir pour faire face à ces usages détournés paraît nécessaire.

3.4.5 Limites

Ces deux enquêtes mesurant l'impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 en étudiant l'avant et l'après, se sont déroulées à distance de sa mise en application. Ainsi, les données présentées dans ce travail sont déclaratives et soumises à un **biais de mémoire** des participants. Il est possible qu'il y ait eu des sur ou sous estimations de la part de ces derniers, ainsi que des imprécisions quant à certaines réponses. Étant donné que la plupart des molécules abordées dans cette étude étaient ou sont toujours à PMF, leur dispensation n'était pas obligatoirement tracée de manière informatique au nom du patient dans le logiciel métier. Par conséquent, il n'était pas possible d'obtenir le profil exact des demandeurs suspects de ces médicaments, notamment leur âge et leur sexe. Les chiffres de ventes des produits pharmaceutiques victimes d'usages détournés, tirés du logiciel métier des pharmaciens ne permettaient pas de dénombrer avec exactitude les demandes douteuses et les délivrances qui n'avaient pas lieu d'être, au cours des mois de juin et novembre 2017.

Cette étude a été menée par téléphone, 222 réponses ont été obtenues par cette voie et 34 par mail. De ce fait, un **biais d'interprétation** de ma part quant aux données transmises oralement par les participants est possible. D'autant plus que les professionnels interrogés de manière téléphonique avaient peut-être plus de mal à se livrer, par rapport à ceux envoyant leurs remarques par mail pour lesquels il était sûrement plus facile d'être honnête et de faire remonter les problèmes.

Un **biais de sélection** est également identifiable. En effet, peu d'étudiants en pharmacie (1,6%) ont répondu à ces deux enquêtes en comparaison des autres professionnels de santé officinaux. De la même manière, les pharmacies localisées en zone touristique (2,7%) et celles

en centre commercial (6,3%) étaient sous représentées par rapport à celles situées en ville et en zone rurale / périurbaine. Ces tendances s'expliquent tout simplement par le fait que peu d'étudiants en pharmacie ont décroché lors de mes appels et que les pharmacies en zone touristique et en centre commercial sont moins nombreuses que celles en ville et en zone rurale / périurbaine en Isère.

Un **biais de classement** est lui aussi repérable. Un grand nombre de praticiens ont cité, le TOPLEXIL® et le DONORMYL® consommés au long cours par des adultes et personnes âgées pour dormir, dans la rubrique « Toujours à des fins récréatives, les patients s'orientent-ils vers d'autres molécules restant à prescription médicale facultative après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 ? ». C'est certes un usage détourné, néanmoins pas dans un cadre récréatif.

Finalement, ces deux enquêtes permettent de dresser un premier bilan de l'impact de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017. Cependant, un recul plus important est nécessaire. Le questionnaire s'intéressant au mois de novembre 2017 pourra être reconduit sur le mois de novembre 2018, par exemple. Afin de pallier les limites mises en évidence, cette étude pourra être menée : le mois suivant la période d'intérêt, sur un maillage plus large, via un sondage informatique sur une plateforme professionnelle sécurisée, avec une meilleure représentativité des professionnels de santé officinaux et des localisations des pharmacies.

En outre, il se dégage de ces deux enquêtes des points survolés et non abordés en détails, méritant d'y accorder une importance toute particulière par l'intermédiaire d'autres études plus adaptées les ciblant. C'est le cas de la gestion : des patients ayant développé une dépendance à la codéine lors d'une automédication débutée à leur initiative, généralement dans le cadre de douleurs ; des toxicomanes dépendants aux opiacés soulageant le manque par la consommation de codéine. Que sont-ils devenus suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 ?

THÈSE SOUTENUE PAR : Laurène PERRIER

TITRE : PURPLE DRANK, IMPACT DE L'ARRÊTÉ MINISTÉRIEL DU 12 JUILLET 2017 : ENQUÊTES AUPRÈS DES OFFICINES D'ISÈRE

CONCLUSION

L'adolescence constitue une période de mise en danger, mais également de vulnérabilité toute particulière face aux substances psychoactives et conduites addictives. Pour protéger cette population à risque, le pharmacien d'officine et son équipe possèdent un rôle primordial afin de limiter l'usage détourné à but récréatif de médicaments. Le Purple drank est l'exemple typique des expérimentations risquées auxquelles se livrent les jeunes, recherchant la « défonce » et ignorant les dangers découlant de leur conduite. La consommation de codéine, de prométhazine et de DXM, les composants principaux de ce cocktail, s'accompagne de possibles dépendance et syndrome de sevrage. Une majoration de l'effet sédatif, ainsi que des risques de dépression respiratoire, coma et décès sont attendus, lors de l'association de ces molécules entre elles, de même qu'avec de l'alcool. Ainsi, deux décès suite à l'abus de médicaments codéinés ont été notifiés au début de l'année 2017, précipitant la signature de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 par Agnès Buzyn, inscrivant la codéine, le DXM, l'éthylmorphine et la noscapine sur la liste des médicaments à PMO.

L'objectif de cette étude est de mesurer l'impact de cette nouvelle réglementation sur la consommation du Purple drank. Ainsi, deux enquêtes téléphoniques auprès des 389 officines d'Isère ont été réalisées, la première s'intéressant au mois de juin 2017, soit juste avant cette dernière, et la seconde au mois de novembre 2017, soit quatre mois après. 256 réponses ont été obtenues, soit un taux de participation de 65,8%.

Avant l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, 60,5% des pharmacies iséroises sondées faisaient face à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, majoritairement celles situées à proximité de lycées, en ville et en centre commercial. Moins de la moitié d'entre elles avaient adopté une conduite à tenir afin de limiter cet effet de mode, principalement

celles y étant les plus exposées. Les mesures entreprises étaient généralement le refus de dispensation (83,8%), très peu de praticiens orientaient le patient vers une structure spécialisée en addictologie (1,8%) et déclaraient des cas aux CEIP-A (2,7%).

Après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, d'une part, 14,1% des officines iséroises interrogées restaient confrontées à des demandes suspectes en lien avec le Purple drank. Une forte diminution de ces dernières étaient ainsi observée, sous-tendant à un possible report des adolescents et jeunes adultes vers la rue. Un report de ces derniers vers le médecin était également mis en évidence. D'autre part, 37,5% des participants isérois avaient repéré un report vers d'autres molécules restant à PMF après la nouvelle législation. Le profil type des consommateurs semblait différent, avec des usagers plus âgés, expliquant en partie que les praticiens avaient été nombreux à avoir eu des difficultés à refuser la dispensation malgré leurs doutes. Ainsi, les pharmaciens doivent être avertis de ces reports et avisés quant à la prise en charge à adopter au comptoir, afin de réagir au mieux face aux retombées qu'entraînent la nouvelle législation et d'éviter des dérives et drames similaires à ceux subis avec le Purple drank. Malheureusement, un déficit de l'information des professionnels de santé comme des usagers est constaté. Toutefois, le 3 septembre 2018, un rapport visant à améliorer cette faille a été remis à la Ministre des Solidarités et de la Santé.

Pour aller plus loin, la question de la gestion des patients toxicomanes et dépendants à la codéine reste entière. Que sont-ils devenus depuis qu'ils ont été perdus de vue par les officines suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 ?

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 10 septembre 2018

LE DOYEN



Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Diane GODIN-RIBUOT

Bibliographie

1. Cahier 7 de l'Ordre National des Pharmaciens. Abus, usage « récréatif », addiction, dopage ... - La lutte contre le mésusage du médicament [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2015 [cité 2 oct 2017]. Disponible à: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218947/1249970/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+7+-+La+lutte+contre+le+m%C3%A9susage+du+m%C3%A9dicament.pdf>
2. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults : a cross-sectional investigation in France. PLoS ONE. 3 oct 2013;8(10):e76499.
3. Spilka S, Le Nézet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, Shah J, et al. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 [Internet]. OFDT. 2018 [cité 12 mars 2018]. Disponible à: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>
4. Article L5111-1 du Code de la santé publique
5. ANSM. Stupéfiants et psychotropes - Glossaire de l'ANSM [Internet]. ANSM. 2017 [cité 31 oct 2017]. Disponible à: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/S#term_16643](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/S#term_16643)
6. MILDECA. Comprendre - Qu'est-ce qu'une drogue ? [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-drogue>
7. MILDECA. Comprendre - Facteurs de risque, facteurs de protection [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/facteurs-de-risques-facteurs-de-protection>
8. MILDECA. Comprendre - Conduites addictives et adolescence [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/conduites-addictives-et-adolescence>
9. Article R5121-152 du Code de la santé publique
10. Inserm. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances - Chapitre 12 : Mécanismes neurobiologiques [Internet]. CE Collective de l'Inserm. 2012 [cité 17 nov 2017]. Disponible à: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_12.html
11. MILDECA. Comprendre - Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
12. Inserm. Addictions - Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie : Dossiers d'information [Internet]. Inserm. 2014 [cité 8 nov 2017]. Disponible à: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions>
13. OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives : Syndrome de dépendance [Internet]. OMS. 2017 [cité 12 nov 2017]. Disponible à: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
14. OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives : Syndrome de sevrage [Internet]. OMS. 2017 [cité 12 nov 2017]. Disponible à: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/
15. American Psychiatric Association. Evaluation de la dépendance. Dans: DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. 5^e éd. Washington, DC; 2013.
16. Inserm. Conduites addictives chez les adolescents : Usages, prévention et accompagnement - Chapitre 6 : Vulnérabilité des adolescents aux addictions et corrélats neurobiologiques [Internet]. CE Collective de l'Inserm. 2014 [cité 13 nov 2017]. Disponible à: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5966/Chapitre_6.html
17. MILDECA. Comprendre - Que nous dit la science des addictions ? [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/que-nous-dit-la-science-des-addictions>

18. Thomasson N. Addiction et cerveau : Rôle des neurotransmetteurs dans la cause et le traitement de la dépendance. *Neuropsychiatr Tend Débats*. 2001;14:45-8.
19. Karila L, Reynaud M. Facteurs de risque et de vulnérabilité. Dans: *Traité d'Addictologie*. 1^{re} éd. Paris; 2006.
20. Spilka S, Le Nézet O, Tovar M-L. Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 [Internet]. OFDT. 2012 [cité 6 nov 2017]. Disponible à: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxsp2.pdf>
21. Spilka S, Le Nézet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014 [Internet]. OFDT. 2015 [cité 6 nov 2017]. Disponible à: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxsp5.pdf>
22. Prescrire. « Automédication » en Europe : état des lieux et enjeux [Internet]. Prescrire. 2009 [cité 24 oct 2017]. Disponible à: <http://www.prescrire.org/docus/AutomedEurope.pdf>
23. Paitraud D. Baromètre AFIPA : l'automédication a nettement progressé en 2015 en France [Internet]. Vidal. 2016 [cité 1 déc 2017]. Disponible à: https://www.vidal.fr/actualites/19034/barometre_afipa_1_automedication_a_nettement_progressé_en_2015_en_france/
24. AFIPA. Communiqué de presse : 14^{ème} baromètre AFIPA des produits du selfcare [Internet]. AFIPA. 2016 [cité 1 déc 2017]. Disponible à: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/afipa-documents/afipa/GcHgMZwdC3RBzXTL.pdf>
25. AFIPA. Communiqué de presse : 15^{ème} baromètre AFIPA des produits du selfcare [Internet]. AFIPA. 2017 [cité 1 déc 2017]. Disponible à: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/afipa-documents/afipa/IKuV706ZEKhOr9NL.pdf>
26. Article R5132-2 du Code de la santé publique
27. Article L5132-6 du Code de la santé publique
28. ANSM. Publicité pour les médicaments - Modalités de contrôle de la publicité [Internet]. ANSM. 2017 [cité 3 déc 2017]. Disponible à: [http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Modalites-de-contrôle-de-la-publicite/(offset)/0)
29. Article L5122-3 du Code de la santé publique
30. Article L5122-6 du Code de la santé publique
31. Article L5122-6-1 du Code de la santé publique
32. Article L5125-33 du Code de la santé publique
33. Article L5125-34 du Code de la santé publique
34. Ordre National des Pharmaciens. Vente de médicaments sur Internet en France [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2017 [cité 9 déc 2017]. Disponible à: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Vente-de-medicaments-sur-Internet-en-France>
35. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Requêtes patient - Demande en médicaments [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: <http://www.acqo.fr/Requetes-patient/Demande-en-medicaments>
36. Fillon F, Bachelot-Narquin R. Décret n°2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie ; JORF n°0152 du 1 juillet 2008 : 10577.
37. Meddispar. Médicaments en accès direct [Internet]. Meddispar. [cité 11 oct 2017]. Disponible à: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-en-acces-direct#nav-buttons>
38. Article R4235-61 du Code de la santé publique
39. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Accueillir [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: <http://www.acqo.fr/Comportement/Accueillir>

40. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Collecter [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Collecter>
41. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Rechercher [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Rechercher>
42. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Ordonner [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Ordonner>
43. Ordre National des Pharmaciens. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2016 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307371/1558583/version/2/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf>
44. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Préconiser [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Preconiser>
45. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Requêtes patient - Demande de conseil [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Requetes-patient/Demande-de-conseil>
46. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Optimiser [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Optimiser>
47. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Libeller [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Libeller>
48. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Comportement - Entériner [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Comportement/Enteriner>
49. Vandermoere M. L'abus et le détournement à but récréatif des médicaments : comment fait face le pharmacien d'officine ? Thèse d'exercice : Pharmacie : Université Grenoble Alpes; 2017.
50. Vidal. Prescription et délivrance des médicaments - Principes et modalités [Internet]. Vidal. 2014 [cité 7 déc 2017]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id9390.htm>
51. Ameli. Pour les pharmaciens : Médicaments à substances vénéneuses - Règles de délivrance et prise en charge [Internet]. Ameli. 2010 [cité 8 déc 2017]. Disponible à : https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5241/document/regles-medicaments-substances-veneneuses_assurance-maladie.pdf
52. AcQO. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance - Requêtes patient - Demande d'un médicament listé [Internet]. AcQO. 2011 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.acqo.fr/Requetes-patient/Demande-d-un-medicament-liste>
53. CEIP - Addictovigilance de Toulouse. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2016 [Internet]. ANSM. 2017 [cité 6 déc 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e0ecc89b5ed3c48a0cba9d1857b0dcf0.pdf
54. CEIP - Addictovigilance de Toulouse. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2015 [Internet]. ANSM. 2017 [cité 6 déc 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2e4a929492eafcc848de7f7880e8f4fa.pdf
55. MILDECA. Être aidé - En ville [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 13 oct 2017]. Disponible à : <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/ville>
56. Idrac S, Berthomieu A-L. Communiqué de presse : Le CNOP et la MILDECA coopèrent pour lutter contre les conduites addictives et améliorer la prévention et la prise en charge des patients [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2014 [cité 12 déc 2017]. Disponible à : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/155171/762109/version/1/file/CP+Convention+CNOP+MILDECA+Vdef.pdf>

57. MILDECA. Être aidé - Lieux d'accueil et d'écoute pour les jeunes [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/lieux-daccueil-decoute-jeunes>
58. FESJ. Les Espaces Santé Jeunes - Définition [Internet]. FESJ. 2017 [cité 12 déc 2017]. Disponible à: <https://www.fesj.org/Qu-est-ce-qu-un-Espace-Sante>
59. FESJ. La Fédération des Espaces Santé Jeunes (FESJ) - Qui sommes-nous ? [Internet]. FESJ. 2017 [cité 12 déc 2017]. Disponible à: <https://www.fesj.org/La-Federation-des-Espaces-Sante>
60. ANMDA. Les Maisons Des Adolescents - Missions [Internet]. ANMDA. [cité 13 déc 2017]. Disponible à: <http://www.anmda.fr/les-mds/les-missions/missions/>
61. Ministère des Solidarités et de la Santé. Points Accueil et Ecoute Jeunes (PAEJ) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 13 déc 2017]. Disponible à: <http://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/familles-enfance/lieux-d-accueil-et-d-ecoute-des-jeunes/article/points-accueil-et-ecoute-jeunes-paej>
62. Ministère du Travail. Missions locales [Internet]. Ministère du Travail. 2017 [cité 13 déc 2017]. Disponible à: <http://travail-emploi.gouv.fr/ministere/acteurs/service-public-de-l-emploi/article/missions-locales>
63. Ministère des Solidarités et de la Santé. La prise en charge et la prévention des addictions - Plan 2007-2011 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2006 [cité 14 déc 2017]. Disponible à: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_addictions_2007_2011.pdf
64. MILDECA. Être aidé - À l'hôpital [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/lhopital>
65. MILDECA. Être aidé - Les consultations jeunes consommateurs [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/consultations-jeunes-consommateurs>
66. Drogues Info Service. Les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC), une aide aux jeunes et à leur entourage [Internet]. Drogues Info Service. [cité 15 déc 2017]. Disponible à: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Se-faire-aider/Les-Consultations-jeunes-consommateurs-CJC-une-aide-aux-jeunes-et-a-leur-entourage>
67. MILDECA. Être aidé - Structures spécialisées en addictologie [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: <http://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/structures-specialisees-addictologie>
68. ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance) [Internet]. ANSM. 2017 [cité 18 déc 2017]. Disponible à: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
69. Article R5132-100 du Code de la santé publique
70. ANSM. Pharmacodépendance - Organisation [Internet]. ANSM. 2017 [cité 18 déc 2017]. Disponible à: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
71. ANSM. Pharmacodépendance - Champ d'application [Internet]. ANSM. 2017 [cité 18 déc 2017]. Disponible à: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Champ-d-application/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Champ-d-application/(offset)/1)
72. Article R5132-112 du Code de la santé publique
73. ANSM. Pharmacodépendance - Outils de surveillance et d'évaluation : Résultats d'enquêtes [Internet]. ANSM. 2017 [cité 18 déc 2017]. Disponible à: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5#paragraphe_54405](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#paragraphe_54405)
74. Article R5132-114 du Code de la santé publique
75. Article R5132-97 du Code de la santé publique
76. Addictovigilance.fr. Notification Spontanée (NotS) [Internet]. Association française des centres d'addictovigilance. [cité 20 déc 2017]. Disponible à: <http://www.addictovigilance.fr/nots>

77. Ministère des Solidarités et de la Santé. Signalement-sante.gouv.fr [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 19 déc 2017]. Disponible à : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>
78. Inserm. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances - Chapitre 14 : Réglementation et systèmes de vigilance [Internet]. CE Collective de l'Inserm. 2012 [cité 20 déc 2017]. Disponible à : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_14.html
79. Addictovigilance.fr. Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) [Internet]. Association française des centres d'addictovigilance. [cité 20 déc 2017]. Disponible à : <http://www.addictovigilance.fr/osiap>
80. ANSM. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information [Internet]. ANSM. 2016 [cité 11 juill 2017]. Disponible à : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
81. ANSM. Mise en garde : Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes [Internet]. ANSM. 2016 [cité 19 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80027bcf97abdb611490a158fab2b781.pdf
82. Cadet-Taïrou A, Milhet M. Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes [Internet]. Note 2017-03 de l'OFDT. 2017 [cité 22 sept 2017]. Disponible à : http://maison-des-addictions.chu-nancy.fr/images/usages_d%C3%83%C2%A9tourb%C3%83%C2%A9s_de_m%C3%83%C2%A9dicaments_cod%C3%83%C2%A9in%C3%83%C2%A9s_par_les_jeunes.pdf
83. Chavallier C, Batisse A, Marillier M, Grillon M, Fraysse M, Djeddar S, et al. L'usage récréatif de médicaments psychoactifs par les adolescents [Internet]. CEIP - Addictovigilance de Paris. 2015 [cité 5 oct 2017]. Disponible à : <http://addictovigilance.aphp.fr/2015/01/06/lusage-recreatif-de-medicaments-psychoactifs-par-les-adolescents/>
84. ANSM. L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information [Internet]. ANSM. 2017 [cité 26 sept 2017]. Disponible à : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphan-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information>
85. Rivière J-P. Codéine, dextrométhorphan, éthylmorphine et noscapine prescription médicale obligatoire, liste des produits concernés [Internet]. Vidal. 2017 [cité 18 oct 2017]. Disponible à : https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine_dextrometorphane_ethylmorphine_et_noscapine_prescription_medicale_obligatoire_liste_des_produits_concernes/
86. CEIP - Addictovigilance de Paris. Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents [Internet]. CEIP - Addictovigilance de Paris. 2014 [cité 5 oct 2017]. Disponible à : <http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/>
87. Peters R, Yacoubian G, Rhodes W, Forsythe K, Bowers K, Eulian V, et al. Beliefs and social norms about codeine and promethazine hydrochloride cough syrup (CPHCS) use and addiction among multi-ethnic college students. J Psychoactive Drugs. 1 sept 2007;39:277-82.
88. Vidal. Codéine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 15 janv 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:1039/>
89. Vidal. Codéine - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 15 janv 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:1039/>
90. Vidal. Codéine - Fiche substance [Internet]. Vidal. 2013 [cité 15 janv 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/1039/codeine/>
91. Lettre 66 de l'Ordre National des Pharmaciens. « Purple drank » : nouvelle mise en garde de l'ANSM. L'Ordre interpelle l'ANSM. [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2016 [cité 12 juill 2017]. Disponible à : <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-66/Purple-drank-nouvelle-mise-en-garde-de-l-ANSM.-L-Ordre-interpelle-l-ANSM>

92. ANSM. Séance n°6 de la Commission des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la séance du 29 juin 2017 - Approuvé le 12 octobre 2017 [Internet]. ANSM. 2017 [cité 24 avr 2018]. Disponible à: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f34b85fdd7328749fb73db7f26be24bb.pdf
93. Merck Index. The Merck Index Online - Codeine [Internet]. Royal Society of Chemistry. [cité 15 avr 2018]. Disponible à: <https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=codeine>
94. CEIP - Addictovigilance PACA/Corse. Soyons vigilants avec les médicaments antitussifs en automédication [Internet]. CEIP - Addictovigilance PACA/Corse. 2015 [cité 5 oct 2017]. Disponible à: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/antitussifs_automedication.pdf
95. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 1^{re} éd. De Boeck; 2012. (Prépa Pharma).
96. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil.* 5 nov 2013;4:75-82.
97. Fabre M. Détournement de médicaments à propos de la codéine et du NEO-CODION® : Données des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. Thèse d'exercice : Pharmacie : Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2012.
98. Monassier L, Muller A. Module de pharmacologie clinique - Chapitre 20 : Les analgésiques centraux [Internet]. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2012 [cité 17 avr 2018]. Disponible à: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap20-Analgésiques_centraux2013v.pdf
99. Fischer J, Andrès E, Stein R. Revue pharmacologique des antitussifs et leur place dans le traitement de la bronchite aiguë virale. *Médecine Thérapeutique.* 2017;23(1):14-20.
100. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Pharmacodynamie [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-pharmacodynamie.htm
101. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Pharmacodynamie [Internet]. Vidal. 2018 [cité 18 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-pharmacodynamie.htm
102. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-pharmacocinetique.htm
103. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. 2018 [cité 18 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-pharmacocinetique.htm
104. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
105. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
106. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-fertilite_grossesse_allaitement.htm
107. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-fertilite_grossesse_allaitement.htm
108. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Contre-indications [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-contre-indications.htm

109. Paitraud D. Codéine chez les enfants dans le traitement de la toux : les restrictions d'utilisation sont applicables au niveau européen [Internet]. Vidal. 2015 [cité 18 oct 2017]. Disponible à : https://www.vidal.fr/actualites/15530/codeine_chez_les_enfants_dans_le_traitement_de_la_toux_les_restrictions_d_utilisation_sont_applicables_au_niveau_europeen/
110. EurekaSanté. DINACODE [Internet]. EurekaSanté. 2018 [cité 13 avr 2018]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf340006-DINACODE.html>
111. EurekaSanté. EUCALYPTINE LE BRUN [Internet]. EurekaSanté. 2018 [cité 13 avr 2018]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oeuclb02-EUCALYPTINE-LE-BRUN.html>
112. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Contre-indications [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-contre-indications.htm
113. EurekaSanté. NOVACETOL [Internet]. EurekaSanté. 2018 [cité 13 avr 2018]. Disponible à : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mnovac01-NOVACETOL.html>
114. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-posologie_et_mode_d_administration.htm
115. Vidal. TUSSIPAX comprimé pelliculé - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussipax_cp_pellic-16941-posologie_et_mode_d_administration.htm
116. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-posologie_et_mode_d_administration.htm
117. Vidal. DAFALGAN CODEINE comprimé pelliculé - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2018 [cité 15 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/dafalgan_codeine-4741-posologie_et_mode_d_administration.htm
118. ANSM. Séance n°13 de la Commission des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la séance du 17 décembre 2015 - Approuvé par voie électronique le 7 février 2016 [Internet]. ANSM. 2016 [cité 26 sept 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28857ac19be3f230fd5a651db36c74f0.pdf
119. ANSM. Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Séance du 19 mars 2015 - CT022015023 [Internet]. ANSM. 2015 [cité 11 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9328677e7a48b722274b90159035d1b.pdf
120. Paitraud D. Nette augmentation de l'usage détourné de prométhazine et de codéine : mise en garde de l'ANSM [Internet]. Vidal. 2016 [cité 18 oct 2017]. Disponible à : https://www.vidal.fr/actualites/19291/nette_augmentation_de_l_usage_detourne_de_promethazine_et_de_codeine_mise_en_garde_de_l_ansm/
121. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-effets_indesirables.htm
122. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-effets_indesirables.htm
123. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Surdosage [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-surdosage.htm
124. Vidal. CODOLIPRANE 400 mg/20 mg comprimé sécable adulte - Surdosage [Internet]. Vidal. 2018 [cité 18 janv 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/codoliprane_400_mg_20_mg_cp_sec_adulte-116740-surdosage.htm

125. CHU Grenoble Alpes. Tableau des doses toxiques [Internet]. Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes. 2015 [cité 1 mai 2018]. Disponible à: <http://www.sfm.u-grenoble.fr/toxin/DOSETOXI/DOSETOX.HTM>
126. Vidal. TUSSIPAX comprimé pelliculé - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2018 [cité 17 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/tussipax_cp_pellic-16941-effets_indesirables.htm
127. Vidal. TUSSIPAX comprimé pelliculé - Surdosage [Internet]. Vidal. 2018 [cité 18 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/tussipax_cp_pellic-16941-surdosage.htm
128. Vidal. PADERYL 19,50 mg comprimé enrobé - Interactions [Internet]. Vidal. 2017 [cité 15 janv 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/paderyl_19_50_mg_cp_enr-12590-interactions.htm
129. Drogues Info Service. Le sevrage de la codéine en questions [Internet]. Drogues Info Service. 2017 [cité 23 avr 2018]. Disponible à: <http://www.drogues-info-service.fr/Actualites/Le-sevrage-de-la-codeine-en-questions>
130. ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la 98^{ième} réunion du 21 juin 2012 [Internet]. ANSM. 2012 [cité 26 sept 2017]. Disponible à: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf
131. Vidal. Pholcodine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 26 avr 2018]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:2753/>
132. Vidal. Pholcodine - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 26 avr 2018]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:2753/>
133. Vidal. Prométhazine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 27 avr 2018]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:2934/>
134. Vidal. Prométhazine - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 27 avr 2018]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:2934/>
135. Vidal. Prométhazine - Fiche substance [Internet]. Vidal. 2013 [cité 27 avr 2018]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/substances/2934/promethazine/>
136. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Indications [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-indications.htm
137. Vidal. FLUISEDAL sirop - Indications [Internet]. Vidal. 2018 [cité 29 avr 2018]. Disponible à: <https://www.vidal.fr/Medicament/fluisedal-6942-indications.htm>
138. Vidal. RHINATHIOL PROMETHAZINE sirop - Indications [Internet]. Vidal. 2016 [cité 29 avr 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/rhinathiol_promethazine-14397-indications.htm
139. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Contre-indications [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-contre-indications.htm
140. Merck Index. The Merck Index Online - Promethazine [Internet]. Royal Society of Chemistry. [cité 29 avr 2018]. Disponible à: <https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=promethazine>
141. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-histaminiques H1 (sauf comme anxiolytiques ou comme hypnotiques) [Internet]. pharmacomedicale.org. 2017 [cité 29 avr 2018]. Disponible à: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comm-anxiolytiques-ou-comm-hypnotiques>
142. Monassier L. Module de pharmacologie clinique - Chapitre 10 : Les antihistaminiques H1 [Internet]. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2001 [cité 29 avr 2018]. Disponible à: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap10-antihistaminiquesH1_2005.pdf
143. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Pharmacodynamie [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à: https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-pharmacodynamie.htm

144. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-pharmacocinetique.htm
145. Foster A, Mobley E, Wang Z. Complicated pain management in a CYP450 2D6 poor metabolizer. Pain Pract Off J World Inst Pain. déc 2007;7(4):352-6.
146. Vidal. TUSSISEDAL sirop - Contre-indications [Internet]. Vidal. 2018 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussisedal-16944-contre-indications.htm>
147. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-posologie_et_mode_d_administration.htm
148. Vidal. FLUISEDAL sirop - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2018 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/fluisedal-6942-posologie_et_mode_d_administration.htm
149. Vidal. RHINATHIOL PROMETHAZINE sirop - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2016 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/rhinathiol_promethazine-14397-posologie_et_mode_d_administration.htm
150. Vidal. TUSSISEDAL sirop - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2018 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussisedal-16944-posologie_et_mode_d_administration.htm
151. Légaré N. Les médicaments en vente libre comme substances d'abus : revue d'un phénomène méconnu. Drogue Santé Société. juin 2008;7(1):129-51.
152. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-effets_indesirables.htm
153. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Surdosage [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-surdosage.htm
154. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
155. Prescrire. Le syndrome atropinique en bref [Internet]. Prescrire. 2011 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : <http://www.prescrire.org/Fr/100/311/47264/0/PositionDetails.aspx>
156. Vidal. TUSSISEDAL sirop - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2018 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussisedal-16944-effets_indesirables.htm
157. Vidal. TUSSISEDAL sirop - Surdosage [Internet]. Vidal. 2018 [cité 30 avr 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussisedal-16944-surdosage.htm>
158. Vidal. PHENERGAN 25 mg comprimé enrobé - Interactions [Internet]. Vidal. 2017 [cité 27 avr 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/phenergan_25_mg_cp_enr-13078-interactions.htm
159. Pharmacie des HUG. Protocole de sevrage de la sédation et des opioïdes aux USI/NEONAT - Département de l'enfant et de l'adolescent Service des Soins Intensifs de Pédiatrie et Néonatalogie [Internet]. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires Genève. 2017 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/Sevrage_USIdef.pdf
160. Delcourt N, Jouanjus É, Lafaurie M, Ponté C, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M, et al. Intoxications aiguës lors de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes : étude à partir des données du CAPTV de Toulouse. Thérapie. 1 févr 2017;72(1):146.
161. Vidal. THERALENE 0,05 % sirop - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. Vidal. 2018 [cité 1 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/theralene-16248-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

162. Gauthier Y. Théralène : passage en liste I [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2018 [cité 8 sept 2018]. Disponible à : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/180907-theralene-passage-en-liste-i.html>
163. Vidal. THERALENE 0,05 % sirop - Indications [Internet]. Vidal. 2018 [cité 1 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/theralene-16248-indications.htm>
164. ANSM. Séance n°4 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé : Compte-rendu de la séance du 11 avril 2017 [Internet]. ANSM. 2017 [cité 1 mai 2018]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/49088283588abe773778d353e08cd24e.pdf
165. Vidal. Oxoméazine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 1 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:2608/>
166. Vidal. TOPLEXIL 0,33 mg/ml sirop - Indications [Internet]. Vidal. 2017 [cité 1 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/toplexil-19786-indications.htm>
167. ANSM. Mise en garde : Usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan, en particulier chez les adolescents et jeunes adultes [Internet]. ANSM. 2014 [cité 27 oct 2017]. Disponible à : http://www.federationaddiction.fr/wp-content/uploads/2014/09/MEG_ansm_sept14.pdf
168. Vidal. Dextrométhorphan - Médicaments par substance active [Internet]. Vidal. [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Substance/dextromethorphan-1221.htm>
169. Vidal. Dextrométhorphan - Fiche substance [Internet]. Vidal. 2015 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/1221/dextromethorphan/>
170. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Indications [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-indications.htm>
171. EurekaSanté. CLARIX TOUX SÈCHE dextrométhorphan mépyramine [Internet]. EurekaSanté. 2017 [cité 4 mai 2018]. Disponible à : <https://eukasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5455-CLARIX-TOUX-SECHE-dextromethorphan-mepyramine.html>
172. Merck Index. The Merck Index Online - Dextromethorphan [Internet]. Royal Society of Chemistry. [cité 15 mai 2018]. Disponible à : <https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=dextromethorphan>
173. ANSM. Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Séance du 19 décembre 2013 - CT022013043 [Internet]. ANSM. 2014 [cité 5 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240cb0ac457dbf87b4143de46d8b22b4.pdf
174. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Pharmacodynamie [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-pharmacodynamie.htm>
175. Vidal. SURBRONC DEXTROMETHORPHANE toux sèche 15 mg/5 ml solution buvable en sachet - Pharmacodynamie [Internet]. Vidal. 2017 [cité 16 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/surbronc_dextromethorphan_toux_seche_15_mg_5_ml_sol_buv_en_sachet_sans_sucres_edulcore_a_la_saccharine_sodique-124478-pharmacodynamie.htm
176. Schwartz R. Adolescent abuse of dextromethorphan. Clin Pediatr (Phila). 1 oct 2005;44:565-8.
177. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-pharmacocinetique.htm>
178. Vidal. SURBRONC DEXTROMETHORPHANE toux sèche 15 mg/5 ml solution buvable en sachet - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. 2017 [cité 16 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/surbronc_dextromethorphan_toux_seche_15_mg_5_ml_sol_buv_en_sachet_sans_sucres_edulcore_a_la_saccharine_sodique-124478-pharmacocinetique.htm
179. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm

180. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-fertilite_grossesse_allaitement.htm
181. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Contre-indications [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-contre-indications.htm>
182. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-posologie_et_mode_d_administration.htm
183. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Interactions [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-interactions.htm>
184. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-effets_indesirables.htm
185. Vidal. TUSSIDANE 30 mg comprimé pelliculé sécable - Surdosage [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/tussidane-106765-surdosage.htm>
186. Danel V. Syndrome sérotoninergique [Internet]. Université Grenoble Alpes. 2017 [cité 24 mai 2018]. Disponible à : <http://www.sfm.u-grenoble.fr/toxin/SYNDROME/SEROTONI.HTM>
187. Stanciu CN, Penders TM, Rouse EM. Recreational use of dextromethorphan, « Robotripping » - A brief review. Am J Addict. août 2016;25(5):374-7.
188. Garcin L, Le Roch M, Agbessi C-A, Lobut J-B, Lecoœur A, Benoist G. Purple drank : un dangereux cocktail à connaître. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. nov 2016;23(11):1165-8.
189. Agnich L, Stogner J, Miller B, Marcum C. Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. Addict Behav. 4 avr 2013;38(9):2445-9.
190. ANSM. Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Séance du 17 septembre 2015 - CT022015043 [Internet]. ANSM. 2015 [cité 11 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/65da663e2c365f71aa2ac21741f47603.pdf
191. ANSM. Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphan chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information [Internet]. ANSM. 2014 [cité 25 sept 2017]. Disponible à : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphan-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
192. Erowid. Erowid, documenting the complex relationship between humans and psychoactives [Internet]. erowid.org. [cité 28 mai 2018]. Disponible à : <https://www.erowid.org/>
193. PsychoActif. PsychoActif, l'espace solidaire entre usagers de drogues [Internet]. psychoactif.org. [cité 28 mai 2018]. Disponible à : <https://www.psychoactif.org>
194. Buzyn A. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses ; JORF n°0165 du 16 juillet 2017.
195. Buzyn A. 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 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 26 sept 2017]. Disponible à : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_arrete_codeine_12_juillet_2017.pdf
196. ANSM. Retour sur la séance du 29 juin 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. ANSM. 2017 [cité 26 sept 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/066fc6b7199c36ff73a88abbb63c5000.pdf
197. Ordre National des Pharmaciens. Les médicaments contenant de la codéine et autres dérivés de l'opium sont désormais disponibles uniquement sur ordonnance [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2017 [cité 23 sept 2017]. Disponible à : <http://www.ordre-np.fr/actualites/les-medicaments-contenant-de-la-codaine-et-autres-derivees-de-l-opium-sont-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance>

- 2017]. Disponible à : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-autres-derivees-de-l-opium-sont-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance>
198. Gauthier Y. Médicaments à base de codéine : sur ordonnance [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2017 [cité 13 sept 2017]. Disponible à : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170712-medicaments-a-base-de-codeine-sur-ordonnance.html>
199. Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine - Version consolidée au 4 juillet 2017.
200. Article L5432-1 du Code de la santé public
201. Ordre National des Pharmaciens. Les chambres de discipline - Nos missions [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2017 [cité 2 oct 2017]. Disponible à : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Les-chambres-de-discipline>
202. Gauthier Y. Médicaments à base de codéine : rester vigilants [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2017 [cité 25 sept 2017]. Disponible à : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170613-medicaments-a-base-de-codeine-rester-vigilants.html>
203. Demarti C, Doukhan D. Codéine sur ordonnance : la mesure qui fait tousser. Le Quotidien du pharmacien. 3371^e éd. 14 sept 2017;2.
204. Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication. Drug Saf. 2009;32(10):859-73.
205. MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Over-the-counter painkillers containing codeine or dihydrocodeine [Internet]. GOV.UK. 2009 [cité 23 oct 2017]. Disponible à : <https://www.gov.uk/drug-safety-update/over-the-counter-painkillers-containing-codeine-or-dihydrocodeine>
206. ANSM. Séance n°7 de la Commission des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la séance du 12 octobre 2017 - Approuvé le 7 décembre 2017 [Internet]. ANSM. 2018 [cité 26 mai 2018]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/388b53f683502e9ff353503620b06b41.pdf
207. Lefort L. Codéine listée : Agnès Buzyn s'en félicite selon l'UDGPO [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2018 [cité 23 mars 2018]. Disponible à : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/codeine-listee-agnes-buzyn-s-en-felicite-selon-l-udgpo.html>
208. ANSM. Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Séance du 21 septembre 2017 - CT022017043 [Internet]. ANSM. 2018 [cité 28 juin 2018]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3fbd2bc20650cd980745a7463f1f6153.pdf
209. Demarti C. Addictions : osez le conseil ! Le Quotidien du pharmacien. 3422^e éd. 26 mars 2018;2.
210. Google Forms. Google Forms [Internet]. Google Forms. [cité 30 juill 2018]. Disponible à : <https://www.google.fr/intl/fr/forms/about/>
211. Google Maps. Google Maps [Internet]. Google Maps. [cité 31 juill 2018]. Disponible à : <https://www.google.fr/maps>
212. Ordre National des Pharmaciens. Données départementales : Officine - Le pharmacien [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2017 [cité 2 oct 2017]. Disponible à : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Pharmacie/Cartes-departementales-Officine/Donnees-departementales#>
213. Ordre National des Pharmaciens. Annuaire des établissements : Pharmacie - Le pharmacien [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2017 [cité 30 juill 2018]. Disponible à : <http://www.ordre.pharmacien.fr/annuaire/etablissement>
214. Pages Jaunes. Pages Jaunes [Internet]. Pages Jaunes. [cité 30 juill 2018]. Disponible à : <https://www.pagesjaunes.fr/>

215. Baumevieille M, Rambaud A, Perri-Plande J, Miremont-Salamé G, Daveluy A. Discussed poster abstracts PM1 - 004 : Misuse of medicines containing codeine used for self-medication and community pharmacists. *Fundam Clin Pharmacol*. 31 mai 2018;32(S1):22.
216. Falcou A, Deheul S, Roussin A, Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E. Discussed poster abstracts PM1 - 006 : Assessment of diverted use of psychoactive drugs by adolescents and young adults in community pharmacies. *Fundam Clin Pharmacol*. 31 mai 2018;32(S1):23.
217. Vidal. Diménhydrinate - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:1270/>
218. Vidal. Diménhydrinate - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:1270/>
219. Vidal. Diphényldramine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:6764/>
220. ANSM. Mercalm, Nausicalm (diménhydrinate), Nautamine (diphényldramine) : Risque d'abus et d'usage détourné - Point d'information [Internet]. ANSM. 2016 [cité 4 oct 2017]. Disponible à : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mercalm-Nausicalm-dimenhydrinate-Nautamine-diphenhydramine-Risque-d-abus-et-d-usage-detourne-Point-d-information>
221. ANSM. Compte-rendu du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Séance du 22 janvier 2015 - CT02201513 [Internet]. ANSM. 2015 [cité 16 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f57cae176b7c4f72617d3fa2fca5d83.pdf
222. ANSM. Séance n°10 de la Commission des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la séance du 12 février 2015 - Approuvé le 25 juin 2015 [Internet]. ANSM. 2015 [cité 26 mai 2018]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3de3cb988a143422c1856947aa0bc317.pdf
223. ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes : Retour sur la séance du 12 février 2015 [Internet]. ANSM. 2015 [cité 5 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/624b2176705c4cc770a9d6e3dee4b2de.pdf
224. Paitraud D. Usage détourné de MERCALM, NAUSICALM et NAUTAMINE : les mesures préventives de l'ANSM [Internet]. Vidal. 2016 [cité 19 oct 2017]. Disponible à : https://www.vidal.fr/actualites/19376/usage_detourne_de_mercalm_nausicalm_et_nautamine_les_mesures_preventives_de_l_ansm/
225. Vidal. MERCALM comprimé pelliculé sécable - Effets indésirables [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/mercalm-10740-effets_indesirables.htm
226. Vidal. MERCALM comprimé pelliculé sécable - Surdosage [Internet]. Vidal. 2018 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/mercalm-10740-surdosage.htm>
227. Vidal. NAUTAMINE comprimé sécable - Surdosage [Internet]. Vidal. 2016 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/Medicament/nautamine-11525-surdosage.htm>
228. Vidal. Doxylamine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:9646/>
229. Vidal. DONORMYL 15 mg comprimé pelliculé sécable - Indications [Internet]. Vidal. 2017 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/donormyl_15_mg_cp_pellic_sec-5536-indications.htm
230. Vidal. DONORMYL 15 mg comprimé pelliculé sécable - Posologie et mode d'administration [Internet]. Vidal. 2017 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : https://www.vidal.fr/Medicament/donormyl_15_mg_cp_pellic_sec-5536-posologie_et_mode_d_administration.htm
231. Vidal. Phéniramine - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:6851/>

232. Vidal. Dexchlorphéniramine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:6756/>
233. Vidal. Alimémazine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:5789/>
234. Pageot C. La Lettre d'addictovigilance – n° 10, juillet 2014 [Internet]. Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux. 2014 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacodependance/Lettres_pdf/010_LettreAddicto_2014-07.pdf
235. Daveluy A. La Lettre d'addictovigilance – n°5, septembre 2011 [Internet]. Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux. 2011 [cité 4 sept 2018]. Disponible à : http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacodependance/Lettres_pdf/005_LettreAddicto_2011-09.pdf
236. Choma C. Arrêté du 6 février 2014 portant classement sur la liste des substances vénéneuses ; JORF n°0038 du 14 février 2014 : 2548.
237. AFSSAPS. Commission nationale des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la 85ième réunion du 22 octobre 2009, adopté le 15 décembre 2009 [Internet]. AFSSAPS. 2009 [cité 4 sept 2018]. Disponible à : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4651e8f120211629299f96f95425e739.pdf
238. ANSM. Décision du 15 décembre 2017 portant modification des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant de la pseudoéphédrine administrées par voie orale [Internet]. ANSM. 2018 [cité 3 sept 2018]. Disponible à : [https://ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM/Decision-du-15-decembre-2017-Modification-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-de-la-pseudoephedrine-administrees-par-voie-orale/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM/Decision-du-15-decembre-2017-Modification-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-des-specialites-contenant-de-la-pseudoephedrine-administrees-par-voie-orale/(language)/fre-FR)
239. Lettre 20 de l'Ordre National des Pharmaciens. Décongestionnants de la sphère ORL : l'ANSM compte sur la vigilance des pharmaciens [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. 2012 [cité 4 sept 2018]. Disponible à : <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-20/Decongestionnants-de-la-sphere-ORL-l-ANSM-compte-sur-la-vigilance-des-pharmaciens>
240. Vidal. Pseudoéphédrine - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 3 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:4358/>
241. AFSSAPS. Commission nationale des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la 79ième réunion du 17 avril 2008, adopté le 12 juin 2008 [Internet]. AFSSAPS. 2008 [cité 4 sept 2018]. Disponible à : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5ad978b15b706d92f5882696b4ef9d77.pdf
242. Vidal. Méphénésine - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 5 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:2313/>
243. ANSM. Commission nationale des stupéfiants et psychotropes : Compte-rendu de la 97ième réunion du 19 avril 2012, adopté le 21 juin 2012 [Internet]. ANSM. 2012 [cité 24 oct 2017]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/292257b175710ab7c96020e1c019477d.pdf
244. ANSM. Séance n°5 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé : Compte-rendu de la réunion du 3 octobre 2017 - Approuvé le 19 décembre 2017 [Internet]. ANSM. 2018 [cité 26 mai 2018]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7ca9b3fe58e79b9741030035a0b969bb.pdf
245. ANSM. Retour sur la séance du 3 octobre 2017 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé [Internet]. ANSM. 2017 [cité 26 mai 2018]. Disponible à : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/472ae2d49facab020223cb20c391f680.pdf
246. Prescrire. Méphénésine (Décontractyl®) : abus et dépendances [Internet]. Prescrire. 2013 [cité 24 oct 2017]. Disponible à : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/48462/0/NewsDetails.aspx>
247. CEIP - Addictovigilance PACA/Corse. Soyons vigilants sur le risque d'abus de la Méphénésine (Décontractyl) [Internet]. CEIP - Addictovigilance PACA/Corse. 2016 [cité 24 oct 2017]. Disponible à : http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_mephenesine.pdf

248. Vidal. Lopéramide - Médicaments contenant la substance active seule [Internet]. Vidal. [cité 5 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:mono/id:5732/>
249. Vidal. Lopéramide - Médicaments contenant la substance active en association [Internet]. Vidal. [cité 5 sept 2018]. Disponible à : <https://www.vidal.fr/substances/liste/type:associated/id:5732/>
250. Bargoin V. Usage détourné du lopéramide aux US : alerte de sécurité sur le risque cardiaque [Internet]. Medscape. 2016 [cité 10 oct 2017]. Disponible à : <http://francais.medscape.com/viewarticle/3602438>
251. FDA. Loperamide (Imodium) : Drug Safety Communication - Serious heart problems with high doses from abuse and misuse [Internet]. FDA. 2016 [cité 10 oct 2017]. Disponible à : <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm505303.htm>
252. Eggleston W, Clark KH, Marraffa JM. Loperamide abuse associated with cardiac dysrhythmia and death. Ann Emerg Med. 1 janv 2017;69(1):83-6.
253. Ministère des Solidarités et de la Santé. Remise du rapport sur l'amélioration de l'information des usagers et des professionnels de santé sur le médicament [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [cité 6 sept 2018]. Disponible à : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/remise-du-rapport-sur-l-amelioration-de-l-information-des-usagers-et-des>
254. Clausener M. Agnès Buzyn : six mesures pour améliorer l'information sur le médicament [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2018 [cité 6 sept 2018]. Disponible à : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/agnes-buzyn-six-mesures-pour-ameliorer-l-information-sur-le-medicament.html>
255. Clausener M. Information et médicament : Agnès Buzyn engage plusieurs chantiers [Internet]. Le Moniteur des pharmacies. 2018 [cité 6 sept 2018]. Disponible à : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/information-et-medicament-agnes-buzyn-engage-plusieurs-chantiers.html>
256. Lepelley M. CEIP Toulouse. Comité technique du 23 novembre 2017 - Cas marquants Toulouse [Internet]. Destinataire : Perrier L. Communication personnelle par mail le 23 nov 2017.

Annexes : questionnaires proposés aux 389 officines d'Isère

Données générales

Date de la réponse à l'enquête : * ____

1) La pharmacie

Nom de la pharmacie, complété de la ville et du département : * ____

Êtes-vous ? *

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Préparateur
- Étudiant en pharmacie
- Autre : ____

Localisation de la pharmacie *

- Ville
- Centre commercial
- Zone rurale / périurbaine
- Zone touristique
- Autre : ____

Y a-t-il un lycée à proximité ? *

- Oui
- Non

2) Le Purple drank, qu'est-ce que c'est ?

Avez-vous déjà entendu parler du Purple drank : mélange de PHÉNERGAN® (prométhazine), de codéine, parfois de dextrométhorphan, associés ou non à du soda, utilisé à des fins récréatives en particulier par les adolescents ? *

- Oui
- Non

Si oui, quand et par quel canal (radio, journal, grand public, ANSM, bulletin professionnel ...) ? ____

Enquête numéro 1 : le Purple drank au mois de juin 2017

1) La demande au mois de juin 2017

À combien estimez-vous le nombre de demandes de médicaments entrant dans la composition du Purple drank sur la période du 1^{er} au 30 juin 2017 ? *

- Aucune
- 1 fois par mois
- 1 fois par semaine
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par jour
- Autre : ____

Quelles sont les spécialités demandées ? * ____

Quelle(s) population(s) vous demande(nt) ce type de produits ? *

- Mineur
- Jeune majeur ayant 30 ans ou moins (≤ 30 ans)
- Majeur de plus de 30 ans (> 30 ans)
- Personne âgée de plus de 65 ans (> 65 ans)
- Autre : ____

Comment la demande est-elle formulée ? * ____

2) La réaction de l'équipe officinale

Avez-vous dispensé ? *

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais
- Autre : ____

Combien de fois avez-vous refusé de dispenser ces médicaments sur le mois de juin 2017 ? * ____

Quels motifs vous font suspecter une demande douteuse ? *

- Des achats fréquents
- Des achats en grande quantité
- Le jeune âge du patient demandeur
- Des réponses évasives aux questions posées
- Un état de santé non en lien avec les médicaments souhaités
- Une nervosité excessive
- Des antécédents de mésusage, abus, dopage ou dépendance
- Autre : ____

Avez-vous décidé d'une conduite à tenir au sein de la pharmacie pour faire face à ces demandes ? *

- Oui
- Non

Si oui, quelle conduite à tenir et quel(s) impact(s) a-t-elle ? ____

Enquête numéro 2 – Partie 1/3 : le Purple drank au mois de novembre 2017

1) La demande au mois de novembre 2017

Avez-vous toujours des demandes de médicaments entrant dans la composition du Purple drank sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 ? *

- Oui
- Non

Seulement si oui, accès à l'enquête numéro 2 – Partie 1/3 (suite)

Si oui, à combien estimez-vous le nombre de demandes de ce type sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 ? *

- 1 fois par mois
- 1 fois par semaine
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par jour
- Autre : ____

Si oui, quels sont les médicaments demandés ? *

- PHÉNERGAN® (prométhazine)
- Médicaments contenant de la codéine
- Médicaments contenant du dextrométhorphan
- Autre : ____

Pour les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan de l'éthylmorphine ou de la noscapine, la demande est-elle systématiquement accompagnée d'une ordonnance ? *

- Oui
- Non

Certaines ordonnances contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine vous ont-elles parues suspectes ? *

- Oui
- Non

Avez-vous dispensé ? *

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais
- Autre : ____

Combien de fois avez-vous refusé de dispenser ces médicaments sur le mois de novembre 2017 et pour quel(s) motif(s) ? * ____

Enquête numéro 2 – Partie 2/3 : le Purple drank au mois de novembre 2017

2) Médicaments toujours à prescription médicale facultative après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017

Toujours à des fins récréatives, les patients s'orientent-ils vers d'autres molécules restant à prescription médicale facultative après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 ? *

- Oui
- Non

Seulement si oui, accès à l'enquête numéro 2 – Partie 2/3 (suite)

Si oui, quels sont les médicaments demandés ? *

- MERCALM®, NAUSICALM® (diméhydrinate)
- NAUTAMINE® (diphénhydramine)
- TOPLEXIL® (oxoméazine)
- THÉRALÈNE® 0,05% sirop (alimémazine)
- DONORMYL® (doxylamine)
- IMODIUM® (lopéramide)
- DÉCONTRACTYL® (méphénésine)
- Médicaments contenant de la pseudoéphédrine
- Autre : ____

Si oui, à combien estimez-vous le nombre de demandes de ce type sur la période du 1^{er} au 30 novembre 2017 ? *

- 1 fois par mois
- 1 fois par semaine
- 1 fois par jour
- Plusieurs fois par jour
- Autre : ____

Si oui, quelle(s) population(s) vous demande(nt) ce type de produits ? *

- Mineur
- Jeune majeur ayant 30 ans ou moins (≤ 30 ans)
- Majeur de plus de 30 ans (> 30 ans)
- Personne âgée de plus de 65 ans (> 65 ans)
- Autre : ____

Si oui, avez-vous dispensé ? *

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais
- Autre : ____

Combien de fois avez-vous refusé de dispenser ces médicaments sur le mois de novembre 2017 ? * ____

Quels motifs vous font suspecter une demande douteuse ? *

- Des achats fréquents
- Des achats en grande quantité
- Le jeune âge du patient demandeur
- Des réponses évasives aux questions posées
- Un état de santé non en lien avec les médicaments souhaités
- Une nervosité excessive
- Des antécédents de mésusage, abus, dopage ou dépendance
- Autre : ____

Enquête numéro 2 – Partie 3/3 : le Purple drank au mois de novembre 2017

3) Pour finir

Quel(s) autre(s) changement(s) avez-vous constaté concernant l'avant / après l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 inscrivant toutes les spécialités renfermant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire ? *

Légendes :

* : réponse obligatoire ____ : réponse courte ○ : réponse à choix simple □ : réponse à choix multiples

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



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

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

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

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

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

PURPLE DRANK, IMPACT DE L'ARRÊTÉ MINISTÉRIEL DU 12 JUILLET 2017 :
ENQUÊTES AUPRÈS DES OFFICINES D'ISÈRE

RÉSUMÉ : Les adolescents et jeunes adultes sont particulièrement enclins à mésuser de produits pharmaceutiques dans un but récréatif. En 2011, 7% des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool pour se "défoncer". Le Purple drank en est l'exemple typique, pratique venue des États-Unis, les premiers cas ont été notifiés en France en 2013. Les consommateurs, associant le plus souvent la codéine, la prométhazine et le dextrométhorphan avec de l'alcool, s'exposent à des risques. Au début de l'année 2017, deux décès suite à l'abus de spécialités codéinées, ont précipité la signature de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 par Agnès Buzyn, inscrivant la codéine, le dextrométhorphan, l'éthylmorphine et la noscapine sur la liste des médicaments à prescription médicale obligatoire. Quel impact cette nouvelle réglementation a-t-elle sur la consommation du Purple drank? Deux enquêtes téléphoniques réalisées auprès des 389 officines d'Isère permettent de dresser un premier bilan. 256 réponses ont été obtenues, soit un taux de participation de 65,8%. Ainsi, suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, ont pu être identifiés : une forte diminution des demandes suspectes en lien avec le Purple drank, ne pouvant exclure un report des utilisateurs vers la rue ; un report des consommateurs vers le médecin ; un report des usagers vers d'autres molécules restant à prescription médicale facultative. Afin d'appréhender ces retombées au mieux, le pharmacien d'officine ayant un rôle privilégié de proximité avec le patient, doit être plus informé pour repérer et limiter ces dérives. Une harmonisation de la conduite à tenir au niveau national paraît nécessaire.

MOTS CLÉS : Purple drank, usage récréatif, abus, pharmacodépendance, codéine, prométhazine, dextrométhorphan, arrêté ministériel du 12 juillet 2017

FILIÈRE : Pharmacie filière officine