



HAL
open science

Élaboration d'un programme de sensibilisation sur le risque médicamenteux dans le milieu lycéen

Thomas Veillet

► **To cite this version:**

Thomas Veillet. Élaboration d'un programme de sensibilisation sur le risque médicamenteux dans le milieu lycéen. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02159901

HAL Id: dumas-02159901

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02159901v1>

Submitted on 21 Jun 2019

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 : 2019

**ÉLABORATION D'UN PROGRAMME DE SENSIBILISATION SUR LE RISQUE
MÉDICAMENTEUX DANS LE MILIEU LYCÉEN**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Thomas VEUILLET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 17/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr. Christophe RIBUOT

Membres :

Dr. Catherine GILLY (directrice de thèse)

Dr. Michel MALLARET

Dr. Laurent FEAZ

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

Liste des enseignants de l'UFR de pharmacie de Grenoble



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

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 – 2019

ENSEIGNANTS – ENSEIGNANTS/CHERCHEURS HDR et ou Pharmaciens

Statut	Nom	Prénom	Laboratoire	Pharmacien	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheREx	oui	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, ThEMAS	oui	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	oui	oui
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, ThEMAS	oui	non
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	oui	non
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, ThEMAS	oui	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	non	oui
MAST	BELLETT	BEATRICE	-	oui	non
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR CNRS 5063	oui	non
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823	non	non
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR CEA E3	oui	oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	non	non
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	non	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	oui	oui
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	-	oui	oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	oui	non
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx	non	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT		non	oui
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	oui	oui
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	oui	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042	non	oui

MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	non	non
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
PRAG	GAUCHARD	PIERRE- ALEXIS	-	non	non
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR CEA CNRS 5075 HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	non	oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	non	non
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	oui	oui
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
MCF	HININGER- FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	oui	non
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	non	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	non	non
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
AHU	MNOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	oui	non
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA – INSERM U1055	non	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	non	oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553	non	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525 THEMAS	oui	non
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	non	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
PU	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui

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 : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre 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

Aux membres du jury :

Au Pr Christophe RIBUOT, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse d'exercice.

Au Dr Catherine GILLY, je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ma thèse d'exercice et de m'avoir aidé et soutenu durant toute cette période. Merci également pour votre disponibilité, vos conseils et le temps que vous m'avez consacré.

Au Dr Michel MALLARET, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ma thèse en tant que membre du jury. Merci pour m'avoir si bien accueilli et accompagné lors de mon stage hospitalier au CRPV de Grenoble. Votre professionnalisme et vos compétences sont un exemple à suivre pour tout futur professionnel de santé.

Au Dr Laurent FEAZ, je te remercie pour avoir accepté d'être membre du jury et pour le temps que tu as accordé à mon travail. Merci aussi pour tous tes conseils et ton aide durant toutes ces années d'études. C'était un véritable plaisir de travailler avec toi. Je serai toujours impatient d'entendre tes anecdotes passionnantes.

À ma famille :

À ma mère Sylvie, merci pour la vie que tu nous as offerte, et pour ton soutien infaillible. Je te remercie pour m'avoir aidé dans mon travail et pour me remettre souvent en question. Je te souhaite le meilleur pour le futur et tu pourras toujours compter sur moi.

À Mathieu, merci pour ta gentillesse et ton aide inestimable pendant toutes ces années. Je te souhaite que du bonheur avec Célié, Yumi et Philae !

À Nicolas, merci pour ces années d'enfance passées avec toi. Dommage que la distance qui nous sépare nous empêche de nous voir plus souvent.

À Sophie, merci pour tous ces moments de joie avec Angéline, Émeraude, Jonathan et toi. Merci aussi pour ton soutien inconditionnel.

À Robin, merci pour tous ces moments passés ensemble à Chambéry. Je te remercie également pour m'avoir aidé et supporté pendant ma thèse. Je te souhaite le meilleur pour ta vie professionnelle et personnelle. Sache que je serais toujours là pour t'épauler en cas de besoin.

À Laura, impossible d'oublier ta contribution à ma thèse et notamment ces heures passionnantes passées à recueillir informatiquement les centaines de questionnaires. Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée, et pour m'avoir soutenu (et toléré) pendant tout ce temps. J'espère te rendre la pareille un jour ! Courage pour le travail !

Merci à toute l'équipe de la Pharmacie du Bourg pour toutes ces années de travail à vos côtés, je ne serais certainement pas au même point sans vous.

Au Dr Anne-Françoise SIGAUD et au Dr Sylvie VERNE, merci infiniment pour m'avoir aussi bien accueilli lors de mes stages, et pour m'avoir accordé votre confiance pendant toutes ces années. Vous m'avez fait découvrir et aimé la pharmacie d'officine. Je vous remercie également pour votre aide et votre soutien.

À Corinne, pour tous tes conseils et ta bienveillance.

À Géraldine, pour ta gentillesse et ta disponibilité.

À Sonia, pour ta bonne humeur contagieuse et ton dynamisme.

À Mélody, pour ta ténacité et tes chansons inoubliables.

À Jessy, pour ton amabilité et ton professionnalisme.

À Marine, pour nos conversations et ta serviabilité.

Merci aux lycées St Ambroise et Monge pour l'intérêt porté à mon projet. Je voudrais notamment remercier Mme Sandrine GÉRARD, Mme Mireille BRES et Mme Nathalie VIGNE-PAULHAN pour leur disponibilité et le temps qu'elles m'ont accordé.

Table des matières

Liste des tableaux	10
Liste des figures	14
Listes des abréviations	16
Introduction	18
Partie 1 : Prévention en santé publique liée aux médicaments	19
1.1. Définitions	19
1.1.1. Santé publique / Promotion de la santé	19
1.1.2. Préventions	19
1.1.3. Médicament	21
1.1.4. Iatrogénie médicamenteuse	22
1.1.5. Interactions médicamenteuses	25
1.1.6. Pharmacovigilance et addictovigilance	26
1.2. Déterminants de santé	27
1.2.1. Généralités	27
1.2.2. Modèle du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec	29
1.2.3. Modèle de l’OMS	34
1.3. Les risques liés aux médicaments	35
1.3.1. Effets indésirables	35
1.3.2. Hypersensibilités	39
1.3.3. Pharmacodépendance	41
1.3.4. Interactions médicamenteuses	45
1.3.5. En cas de mauvaises conditions de prise	49
1.3.6. Grossesse et allaitement	50
1.3.7. Problématiques liées à la fabrication	53
Partie 2 : Etat des lieux en 2019	55
2.1. Épidémiologie des effets indésirables	55
2.1.1. Généralités	55
2.1.2. Opioides	62
2.1.3. Anticoagulants	63

2.2.	Épidémiologie des addictions, des mésusages et des détournements	65
2.2.1.	Généralités.....	65
2.2.2.	Médicaments les plus détournés ou les plus à risques.....	69
2.3.	Consommations de médicaments chez les lycéens	78
2.3.1.	État de la littérature et données de santé publique	78
2.3.2.	Comportements par rapport aux médicaments	84
2.4.	Médicaments en vente libre à risques	87
2.4.1.	Paracétamol	87
2.4.2.	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens en vente libre	92
2.4.3.	Pseudoéphédrine.....	98
Partie 3 : Campagnes de prévention actuelles		102
3.1.	Préventions en établissements scolaires	102
3.1.1.	Lutte contre les infections sexuellement transmissibles.....	102
3.1.2.	Lutte contre les addictions.....	103
3.1.3.	Prévention routière	104
3.1.4.	Médecine scolaire.....	104
3.1.5.	Programmes scolaires concernant la santé au collège et au lycée.....	105
3.2.	Actions réalisées contre le risque médicamenteux	108
3.2.1.	Médicaments listés	108
3.2.2.	Règles de prescription et de délivrance	108
3.2.3.	Retrait de lots	109
3.2.4.	Mises en garde et précautions d'emploi / contre-indications	110
3.2.5.	Déremboursement	110
3.2.6.	Médicaments retirés du marché.....	111
3.2.7.	Informations au public	111
3.3.	Rôle du pharmacien en santé publique	113
3.4.	Intérêt d'une action de prévention dans les lycées	115
Partie 4 : Étude réalisée		116
4.1.	Descriptif de l'étude réalisée – Matériels et méthodes	116
4.1.1.	Objectif de l'étude.....	116
4.1.2.	Protocole.....	116
4.1.3.	Population étudiée	117

4.1.4.	Contenu de la présentation visuelle.....	119
4.1.5.	Questionnaires.....	121
4.1.6.	Analyse statistique.....	125
4.2.	Résultats	126
4.2.1.	Population étudiée.....	126
4.2.2.	Questionnaire sur la consommation de médicaments.....	128
4.2.3.	Questionnaire de satisfaction.....	142
4.3.	Discussion	146
4.3.1.	Commentaires sur l'intervention.....	146
4.3.2.	Commentaires sur les résultats.....	149
4.3.3.	Proposition d'un programme de sensibilisation.....	151
4.3.4.	Création d'un livret informatif.....	153
	Conclusion	157
	Bibliographie	158
	Sitographie	162
	Annexes	171

Liste des tableaux

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques individuelles

Tableau 2 : Descriptif des milieux de vie

Tableau 3 : Descriptif des systèmes

Tableau 4 : Descriptif du contexte global

Tableau 5 : Caractéristiques de la photoallergie et de la phototoxicité

Tableau 6 : Mécanismes d'activation du circuit de la récompense par substance

Tableau 7 : Récapitulatif des syndromes de sevrage aux benzodiazépines et opioïdes

Tableau 8 : Classes de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques

Tableau 9 : Exemples d'interactions pharmacocinétiques

Tableau 10 : Exemples de conséquences liées à de mauvaises conditions de prise

Tableau 11 : Exemples de conséquences liées à la prise d'un traitement

Tableau 12 : Risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse et la période néonatale

Tableau 13 : Exemples de spécialités ayant fait l'objet d'un rappel en 2018 en France

Tableau 14 : Descriptif de l'étude EMIR

Tableau 15 : Taux d'incidence d'hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux

Tableau 16 : Descriptif des médicaments liés aux hospitalisations

Tableau 17 : Variation du pourcentage de patients (après passage aux urgences) avec un effet indésirable suivant le nombre de médicament pris

Tableau 18 : Hospitalisations causées par des effets indésirables chez le sujet âgé

Tableau 19 : Facteurs de risques d'effets indésirables

Tableau 20 : Descriptif des 276 effets indésirables chez les enfants allaités enregistrés entre 1985 et 2011 en France

Tableau 21 : Exemples de médicaments cancérogènes avec les fréquences d'apparition d'après les RCP

Tableau 22 : Evolution de la consommation d'opioïdes entre 2004 et 2017 en France

Tableau 23 : Evolution des hospitalisations et des décès liés aux opioïdes en France

Tableau 24 : Résultats de l'étude DRAMES 2016

Tableau 25 : Anticoagulants commercialisés en France en 2019

Tableau 26 Acquisition illégale de médicaments psychotropes en 2008

Tableau 27 : Résultats de l'enquête OSIAP 2017

Tableau 28 : Soumission chimique en France en 2015

Tableau 29 : Liste de médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance par l'ANSM

Tableau 30 : Effets des opioïdes et récepteurs

Tableau 31 : Récapitulatif des opioïdes via action pharmacologique et indications

Tableau 32 : Comparaison des différents opioïdes avec le rapport d'analgésie

Tableau 33 : Morphine

Tableau 34 : Fentanyl

Tableau 35 : Oxycodone

Tableau 36 : Tramadol

Tableau 37 : Codéine

Tableau 38 : Buprénorphine

Tableau 39 : Méthadone

Tableau 40 : Benzodiazépines

Tableau 41 : Apparentés aux benzodiazépines

Tableau 42 : Méthylphénidate

Tableau 43 : Tianeptine

Tableau 44 : Tropicamide

Tableau 45 : Prégabaline

Tableau 46 : Consommation de médicaments chez les lycéens par symptômes décrits au cours des 4 mois précédents

Tableau 47 : Modes d'obtention des médicaments chez les lycéens par symptômes décrits au cours des 4 mois précédents

Tableau 48 : Consommation de médicaments chez les lycéens par symptômes décrits au cours des 8 jours précédents

Tableau 49 : Consommation de psychotropes à l'adolescence en 2004

Tableau 50 : Expérimentation de médicaments psychotropes à 17 ans en 2014 – OFDT

Tableau 51 : Expérimentateurs et usagers de produits de substitution aux opiacés

Tableau 52 : Usage de produits dans le cadre d'activités sportives non scolaires au cours des 12 mois précédents l'étude ESPAD 2015

Tableau 53 : Prise de substance dans le cadre d'un examen au cours des 12 mois précédents l'étude l'ESPAD 2015

Tableau 54 : Contraception médicamenteuse des femmes de 15 – 19 ans concernées par la contraception en France en 2016 – Baromètre Santé

Tableau 55 : Utilisation de la contraception d'urgence chez les femmes de 15 – 19 ans en France en 2016

Tableau 56 : Descriptif des classes choisies

Tableau 57 : Récapitulatif de la présentation visuelle aux lycéens

Tableau 58 : Questionnaire sur la consommation de médicaments des lycéens

Tableau 59 : Questionnaire de satisfaction

Tableau 60 : Différences entre les deux lycées

Tableau 61 : Descriptif de la population étudiée (1^{er} questionnaire)

Tableau 62 : Descriptif de la population étudiée (2^{ème} questionnaire)

Tableau 63 : Pourcentages de consommation durant les 7 derniers jours

Tableau 64 : Résultats de la question 6

Tableau 65 : Proposition d'un programme de sensibilisation

Liste des figures

Figure 1 : Schéma conceptuel de la santé et de ses déterminants

Figure 2 : Modèle des déterminants en santé de l'OMS

Figure 3 : Classification des hypersensibilités

Figure 4 : Circuit de la récompense

Figure 5 : Infographie de « Le Monde » sur le trafic de faux médicaments en 2018

Figure 6 : Déterminants de la santé et du développement de l'adolescent – OMS 2014

Figure 7 : Formule topologique du paracétamol

Figure 8 : Voies métaboliques du paracétamol

Figure 9 : Formule topologique de l'ibuprofène

Figure 10 : Physiologie des cellules pariétales et épithéliales de l'intestin

Figure 11 : Conséquences d'un traitement par AINS et IEC

Figure 12 : Formule topologique de la pseudoéphédrine

Figure 13 : Pictogrammes concernant la conduite automobile

Figure 14 : Pictogrammes concernant la prise d'un médicament pendant la grossesse

Figure 15 : Informations sur les conditionnements des médicaments à base de méthotrexate

Figure 16 : Protocole de l'étude

Figure 17 : Population étudiée

Figure 18 : Résultats des questions 1 et 2

Figure 19 : Résultats de la question 3

Figure 20 : Résultats de la question 4

Figure 21 : Résultats de la question 5

Figure 22 : Résultats des questions 6, 7 et 8

Figure 23 : Résultats de la question 9 (1)

Figure 24 : Résultats de la question 9 (2)

Figure 25 : Résultats de la question 10 (1)

Figure 26 : Résultats de la question 10 (2)

Figure 27 : Résultats de la question 11

Figure 28 : Résultats de la question 12

Figure 29 : Résultats de la question 13

Figure 30 : Résultats de la question 14

Figure 31 : Résultats de la question 15

Figure 32 : Résultats de la question 1

Figure 33 : Résultats des questions 2 et 3

Figure 34 : Résultats de la question 4

Figure 35 : Résultats de la question 5

Figure 36 : Livret informatif page 1

Figure 37 : Livret informatif page 2

Figure 38 : Livret informatif page 3

Figure 39 : Livret informatif page 4

Listes des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : antiinflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire, de l'environnement et du travail

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

AOD : anticoagulant oral direct

ARAI : antagoniste de l'angiotensine II

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anticoagulant anti-vitamine K

CEIP : centre d'évaluation et de d'information sur la pharmacodépendance

COX : cyclooxygénase

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

DFG : débit de filtration glomérulaire

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommation lors de l'Appel de Préparation À la Défense

EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques

ESPAD : *European School Project on Alcohol and other drugs*

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Ig : immunoglobuline

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase

INR : *International Normalized Ratio*

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

IST : infections sexuellement transmissibles

GABA : acide γ -aminobutyrique

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non-fractionnée

NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinone imine

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible

PMF : prescription médicale facultative

PMO : prescription médicale obligatoire

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RR : risque relatif

SNC : système nerveux central

VIH : virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Dans ma pratique officinale et hospitalière, j'ai été observateur de très nombreux cas d'évènements médicamenteux évitables et de comportements à risques en santé. Cette expérience est corroborée par de nombreuses études qui montrent une épidémiologie non négligeable des effets indésirables, et une perception erronée de certains médicaments.

En France, il n'est pas question actuellement de campagne de prévention sur la sensibilisation concernant les risques liés aux médicaments, comme c'est le cas pour les maladies sexuellement transmissibles, l'alimentation ou encore l'activité physique. Il existe bien une politique pour favoriser le bon usage des médicaments et pour avertir les consommateurs, mais elle reste en retrait par rapport aux autres. À l'instar des sensibilisations sur la santé sexuelle, les addictions et la sécurité routière, nous pouvons proposer un programme destiné à interpeller les lycéens concernant la consommation de médicaments et ses risques associés, dans le but d'avoir un impact sur leur comportement futur et actuel. Cibler cette population pourrait permettre d'agir avant ou au début des consommations médicamenteuses autonomes.

À l'aide d'études théoriques et épidémiologiques, nous avons voulu concevoir un programme de sensibilisation sur les risques médicamenteux dans le milieu lycéen. Puis dans un second temps, nous sommes intervenus dans deux lycées pour appliquer et évaluer cette action de prévention. L'évaluation de l'intervention se fera à partir d'un questionnaire de satisfaction rempli par les élèves. Un premier questionnaire a été distribué avant l'intervention pour recueillir des données sur la consommation et la perception médicamenteuse des lycéens.

Une telle approche pourrait parfaitement s'intégrer dans l'évolution du système français actuel de santé. En effet, la prévention est mise en avant afin d'améliorer la santé et la qualité de vie de la population (vaccination, dépistage, actions de sensibilisation, etc.). Elle peut conduire à des résultats très intéressants d'un point de vue médical mais également au niveau économique pour la sécurité sociale et l'Assurance Maladie.

Les premières parties de cette thèse sont consacrées à l'élaboration du programme de sensibilisation, et la dernière à l'application pratique de celui-ci ainsi qu'à son évaluation. Enfin, nous proposons une action de prévention à l'aide de toutes les données recueillies.

Partie 1 : Prévention en santé publique liée aux médicaments

1.1. Définitions

1.1.1. Santé publique / Promotion de la santé

La santé a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1946 comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (1). Depuis des chartes internationales ont été signées pour permettre l'amélioration de la santé notamment celle d'Ottawa : la promotion de la santé.

La promotion de la santé est une stratégie ayant pour but de donner aux populations les moyens de la contrôler et de la perfectionner (2). Elle a été mise en avant par l'OMS suite à la charte d'Ottawa en 1986, c'est un processus complexe et étendu nécessitant des actions sociales, économiques, politiques et législatives. Le point central de la promotion de la santé est la maîtrise par les individus de leur santé en impactant ses déterminants. La charte d'Ottawa a élaboré 5 actions destinées à promouvoir la santé : l'élaboration de politiques pour la santé, la création d'environnements favorables, le renforcement de l'action communautaire, l'acquisition d'aptitudes individuelles et la réorientation des services de santé (3).

La santé publique consiste à favoriser la santé, de prévenir la maladie et de prolonger la vie grâce aux efforts organisés par la société (2). Ce concept regroupe par conséquent tous les systèmes de santé mis en place (dont la promotion) afin d'évaluer et d'améliorer l'état d'une population. La santé publique se base largement sur les données fournies par l'épidémiologie pour adapter les stratégies de prévention.

1.1.2. Préventions

Selon le code de la santé publique, « la politique de prévention a pour but d'améliorer l'état de santé de la population en évitant l'apparition, le développement ou l'aggravation des

maladies ou accidents et en favorisant les comportements individuels et collectifs pouvant contribuer à réduire le risque de maladie et d'accident. À travers la promotion de la santé, cette politique donne à chacun les moyens de protéger et d'améliorer sa propre santé » (4). La prévention permet d'agir sur les facteurs de risques de pathologies ou d'accidents, d'effectuer des dépistages dans les populations et d'appliquer la promotion de la santé.

L'OMS classe la politique de prévention en 3 catégories :

- **La prévention primaire** : elle consiste à éviter l'apparition d'une maladie ou d'autres événements impactant la santé.
- **La prévention secondaire** : elle a pour but d'arrêter l'évolution d'une pathologie ou de modifier le comportement délétère pour la santé.
- **La prévention tertiaire** : elle a pour finalité de réduire les conséquences d'une pathologie ou d'un autre événement impactant la santé.

Une quatrième catégorie est souvent rattachée aux 3 autres : la prévention quaternaire. Il s'agit d'éviter la surmédicalisation, notamment lors des soins palliatifs.

Cette classification se base sur les différents stades d'une pathologie ou d'un accident : non atteint, atteint mais asymptomatique ; atteint et symptomatique. Elle ne suit pas réellement la définition de la santé. D'autres manières d'aborder la prévention ont été décrites.

La classification de San Marco (adaptée de celle de Gordon) se divise également en 3 :

- **La prévention universelle** : pour toute la population, quel que soit l'état de santé.
- **La prévention sélective** : pour les personnes exposées ou à risque.
- **La prévention ciblée** : pour les personnes atteintes de pathologies.

Dans le cadre de cette thèse, l'élaboration d'un programme de sensibilisation sur le risque médicamenteux dans le milieu lycéen revient à effectuer une stratégie de prévention primaire et également universelle ou presque (scolarité obligatoire en France jusqu'à 16 ans). Elle rentre également dans le cadre de la promotion de la santé, en permettant aux lycéens d'acquérir des connaissances pour leur permettre de gérer ou de limiter le risque médicamenteux.

La politique de santé publique se base principalement sur les données obtenues via l'épidémiologie. Elle se définit comme étant la science qui étudie au sein de populations la fréquence et la répartition des problématiques de santé dans le temps et l'espace.

1.1.3. Médicament

Selon le code de la santé publique, « on entend par médicament 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 chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (5).

En général, un médicament exerce son action thérapeutique par une liaison à une ou des protéines. Elles peuvent être des récepteurs cellulaires (structures moléculaires permettant la communication des cellules avec leur environnement par exemple), nucléaires ou encore des antigènes. Il existe différentes familles de récepteurs parmi lesquelles : les récepteurs couplés aux protéines G, les canaux ioniques ou encore les récepteurs transmembranaires à activité enzymatique. L'action d'un médicament modifie la fonction de la protéine cible. Il existe des exceptions à cette règle comme les laxatifs osmotiques et de lest, ou comme les principes actifs modifiant le pH gastrique.

Pour être commercialisé, le médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) après avoir montré son efficacité versus placebo et son profil de tolérance lors des phases d'essais. Il existe un suivi du médicament par la pharmacovigilance qui peut alerter les autorités de santé en cas d'effets indésirables sévères ou très fréquents et de mésusage ou détournement. Notre système de pharmacovigilance repose sur les déclarations des différents professionnels de santé, elles sont d'ailleurs obligatoires pour les effets indésirables graves ou inattendus potentiellement imputables à un médicament.

Avec l'AMM, il existe un résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui indique les informations essentielles du médicament : notamment la composition, les indications et contre-indications, la posologie, les effets indésirables, ou encore les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

En France, les médicaments peuvent être listés (prescription médicale obligatoire PMO) ou en vente libre sans ordonnance (prescription médicale facultative PMF). Il existe 2 listes : la liste 1 où le renouvellement du médicament ne peut être effectué que si le prescripteur l'a autorisé, et la liste 2 où le renouvellement peut être effectué sans l'accord préalable du

médecin mais seulement pour traiter la même pathologie initiale. Enfin, les médicaments peuvent être classés en stupéfiants ou assimilés stupéfiants, et ils suivent des règles strictes de prescription et de délivrance dans ce cas. Ces règles sont, en général, propres et individualisées à un médicament ou à une classe de médicaments.

Les médicaments en vente libre peuvent être disponibles dans l'officine : c'est-à-dire directement accessibles par la clientèle de la pharmacie (6). Ce sont les laboratoires détenant les AMM qui doivent faire la demande pour l'inscription en libre accès.

1.1.4. Iatrogénie médicamenteuse

L'**iatrogénie médicamenteuse** désigne la survenue d'événements cliniques indésirables évitables ou non liés à la prise d'un médicament. Elle regroupe les termes d'effets indésirables, de mésusage ou encore de pharmacodépendance ; nous allons définir ces notions ci-après à partir du code de la santé publique (7).

Un effet indésirable est « une réaction nocive et non voulue à un médicament ». Il peut être grave s'il est « létal ou susceptible de mettre la vie en danger », s'il entraîne « une invalidité ou une incapacité importantes ou durables », s'il provoque ou prolonge une hospitalisation, ou s'il se manifeste « par une anomalie ou une malformation congénitale ». Il est dit inattendu si « la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit ». Un effet indésirable est considéré comme évitable dans le cas où il ne se serait pas produit si la prise en charge médicamenteuse avait été satisfaisante.

Une erreur médicamenteuse est « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers (selon le cas) survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ».

Le mésusage est défini comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Le mésusage peut être **un abus** : « un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ».

Concrètement, il existe plusieurs modes de consommation distincts (8) :

- **L'usage récréatif** : consommation pour expérimentation, une seule fois ou occasionnellement en petite quantité. La consommation n'induit pas d'effet délétère.
- **L'usage abusif** : dérive dans la consommation mais sans effet indésirable.
- **L'usage nocif** : consommation avec effet indésirable. Cette situation peut se présenter dès la première prise ou à des doses faibles de substance.
- **La dépendance ou l'addiction** : incapacité à ne pas consommer une substance.

La pharmacodépendance est définie par l'OMS comme un « état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance » (9).

Le syndrome de dépendance est un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive, typiquement associés à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté à contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue et, parfois, à un syndrome de sevrage physique » (10).

Actuellement, les référentiels internationaux, tels que la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) ou le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), parlent de troubles liés à l'usage d'une substance (10) (11).

Selon le DSM-5, les critères diagnostiques d'un trouble lié à l'usage d'une substance au cours d'une période de 12 mois sont :

- Prise en plus grande quantité ou pendant une période plus prolongée que prévue
- Désir persistant (ou efforts infructueux) pour diminuer ou contrôler la consommation
- Beaucoup de temps pour obtenir, utiliser ou récupérer des effets de la substance

- Envie impérieuse (*craving*) ou fort désir ou besoin de consommer
- Consommation continue malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux
- Abandon d'activités sociales, professionnelles ou loisirs à cause de la consommation
- Consommation dans des situations potentiellement physiquement dangereuses
- Poursuite de la consommation malgré le fait que la personne a conscience d'avoir un problème psychologique ou physique lié à la substance
- Tolérance à la substance : besoin d'une plus grande quantité pour obtenir l'effet désiré
- Apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt de prise, soulagé par la reprise.

La sévérité est évaluée en fonction du nombre de symptômes :

- 2 à 3 symptômes : atteinte légère
- 4 à 5 symptômes : atteinte modérée
- 6 ou plus : atteinte sévère.

Les substances concernées par cette classification sont l'alcool, la caféine, le cannabis, les hallucinogènes, les substances inhalées, les opiacés, les sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques, les stimulants (amphétamines et cocaïne), le tabac et les autres drogues illicites.

Le dopage est le fait de prendre une substance dans le but d'améliorer ses performances physiques ou intellectuelles, notamment dans un contexte de compétition sportive. Il existe une liste de médicaments interdits (en et hors compétition) fixée par décret (12). Le suivi de ce problème est réalisé par l'agence française de lutte contre le dopage (AFLD).

L'automédication est définie par le conseil national de l'Ordre de médecins en 2001 comme « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance de la part des pharmaciens » (13). À cette définition, l'utilisation des compléments alimentaires peut être ajoutée à celle des médicaments. L'automédication, dans certaines conditions, peut être dangereuse pour la santé, nous l'explicitons à travers cette thèse.

1.1.5. Interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est la modification de l'effet d'un ou des principes actifs utilisés ; ou encore la modification de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation ou de l'élimination du ou des principes actifs. Cette interaction peut être bénéfique ou au contraire délétère, et l'une des missions du pharmacien d'officine est de repérer et de gérer ces interactions médicamenteuses.

La pharmacodynamie correspond à l'étude des effets d'une molécule sur l'organisme, et la pharmacocinétique est l'étude de l'action de l'organisme sur la molécule (avec les phases d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination). Une interaction médicamenteuse peut être d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique suivant le mécanisme d'action. Les conséquences de telles associations sont souvent un risque ou une addition d'effets indésirables, ou encore une diminution de l'efficacité.

En France, les interactions sont classées d'après l'ANSM par niveau suivant la dangerosité et la surveillance à mettre en place (14) :

- **Contre-indication** : interaction potentiellement très dangereuse pour le patient, elle ne doit pas être transgressée selon l'ANSM.
- **Association déconseillée** : interaction à éviter si possible, balance bénéfices / risques à évaluer par le prescripteur et le pharmacien. Ce niveau implique une surveillance approfondie du patient.
- **Association faisant l'objet de précautions d'emploi** : association possible en respectant les recommandations d'usage afin d'éviter l'interaction (adaptation posologique, surveillance du patient, etc.).
- **Association à prendre en compte** : il existe un risque d'interaction (en général par addition d'effets secondaires) mais pour laquelle il n'existe pour le moment aucune recommandation pratique à appliquer.

Les interactions médicamenteuses peuvent être décrites de manière théorique via des études, sans pour autant avoir de réel impact de manière clinique. Ces niveaux correspondent à des interactions cliniquement significatives.

Il existe un groupe de travail au sein de l'ANSM qui évalue ces interactions suivant les données de la science et le retour de la pharmacovigilance. Ce groupe actualise le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Les interactions médicamenteuses peuvent être la cause d'iatrogénie pour le patient. Elles doivent être évaluées dans le cadre d'une prescription, mais également en cas d'automédication (ce qui est un des objectifs des bilans de médication en officine). Cette iatrogénie peut se traduire seulement par des effets indésirables bénins, mais aussi par des hospitalisations, des invalidités voire des décès dans les cas graves. Les cas d'inefficacité du traitement sont à prendre en compte avec la même importance, car ils peuvent induire la réapparition de symptômes d'une pathologie. C'est pourquoi il est nécessaire de sensibiliser la population générale sur ce problème.

1.1.6. Pharmacovigilance et addictovigilance

En France, la surveillance des événements médicamenteux (effets indésirables, mésusage, incidents de prise, non-conformité du médicament, etc.) est réalisée par le système de pharmacovigilance. Il existe 31 centres régionaux (CRPV) sous la direction de l'ANSM. Leur mission est de recueillir les événements médicamenteux, de les analyser et d'alerter les autorités sanitaires en cas de problèmes majeurs ou répétés. Les centres ont également pour but de renseigner les professionnels de santé ou les patients sur des problématiques liées aux médicaments (interactions, effets indésirables, contre-indications, conduites à tenir).

Ce système est indispensable pour permettre un suivi général et des actions ciblées pour limiter les effets indésirables dangereux en phase de commercialisation des médicaments. En effet, dans certains cas, les effets nocifs majeurs ne sont détectés qu'après la mise sur le marché du médicament. Il est nécessaire de préciser que la déclaration d'effets indésirables graves ou inattendus est obligatoire pour les professionnels de santé.

Les déclarations d'effets indésirables sont analysées par les CRPV selon 3 critères d'imputabilité selon la méthode française (score de 0 à 3) :

- **La chronologie de l'effet** par rapport à la prise médicamenteuse
- **La sémiologie** qui évalue les diagnostics différentiels
- **La bibliographie** qui étudie les données de la littérature nationale et mondiale.

Les cas d'effets indésirables sont ensuite enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance nationale.

Concernant les problématiques de dépendance aux médicaments ou à d'autres substances psychoactives (à l'exclusion de l'alcool et du tabac), il existe un système parallèle à la pharmacovigilance : l'addictovigilance. Celle-ci comprend un réseau de 13 centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) en France. Leur mission est analogue à celle de la pharmacovigilance mais se limite au contexte de pharmacodépendance.

Le système de vigilance pour les compléments alimentaires est assuré par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Cette surveillance est importante car les compléments alimentaires peuvent occasionner des effets indésirables potentiellement graves selon leurs compositions. Nous pouvons citer comme exemple récent l'alerte de juin 2018 concernant les effets secondaires de la mélatonine dans les compléments alimentaires (15). Il existe d'autres vigilances en France que nous ne détaillerons pas dans le cadre de cette thèse : la biovigilance, la réactovigilance, l'hémovigilance, la matériovigilance, la cosmétovigilance et la vigilance pour les produits de tatouage (16).

1.2. Déterminants de santé

1.2.1. Généralités

L'OMS définit les déterminants de santé comme « des facteurs personnels, sociaux, économiques et environnementaux qui déterminent l'état de santé des individus ou des populations » (2). Ils sont par conséquent multiples et interagissent les uns avec les autres. Un déterminant n'a pas forcément d'impact isolément, mais l'enchaînement des facteurs positifs ou négatifs conditionne la santé. Les déterminants ne sont pas toujours des causes directes.

L'effet respectif de chaque déterminant n'est pas connu. Il est difficilement évaluable étant donné que la santé de chaque personne est la conséquence d'un système complexe où les déterminants interagissent entre eux. Par exemple, les comportements à risques

n'expliquent qu'une part des problèmes de santé, la part d'inexpliqué varie selon la classe socioprofessionnelle (17).

Les déterminants peuvent être classés de la manière suivante :

- **individuels** : la biologie et la génétique d'un individu, son âge, son sexe, son ethnie, ainsi que ses connaissances et ses aptitudes physiques et intellectuelles
- **sociaux et environnementaux** : cercles familiaux, professionnels ou encore éducatifs, conditions de vie et de travail, classes socioprofessionnelles, comportements à risques, environnement (qualité de l'air et de l'eau), accès aux soins et aux services d'urgence, etc.
- **systemiques** : politiques sanitaires, sociales et économiques d'un état, et cadre législatif et systèmes de santé.

Au vu de la nature multiple des déterminants, tous les acteurs de la société sont potentiellement concernés par la promotion de la santé, et pas seulement les professionnels médicaux et paramédicaux.

Pour exemple, l'agence de santé publique du Canada retient 12 déterminants différents (17) :

- Le sexe,
- Le patrimoine biologique et génétique,
- Le développement de la petite enfance,
- L'éducation et l'alphabétisme,
- Les habitudes de santé et la capacité d'adaptation personnelles,
- Les environnements sociaux,
- Les environnements physiques,
- La culture,
- Les services de santé,
- Les réseaux de soutien social,
- L'emploi et les conditions de travail,
- Le niveau de revenu et le statut social.

1.2.2. Modèle du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Le Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a proposé en 2012 un modèle pour illustrer la complexité des déterminants de santé. Celui-ci est délimité en caractéristiques individuelles, milieux de vie, systèmes et contexte global.

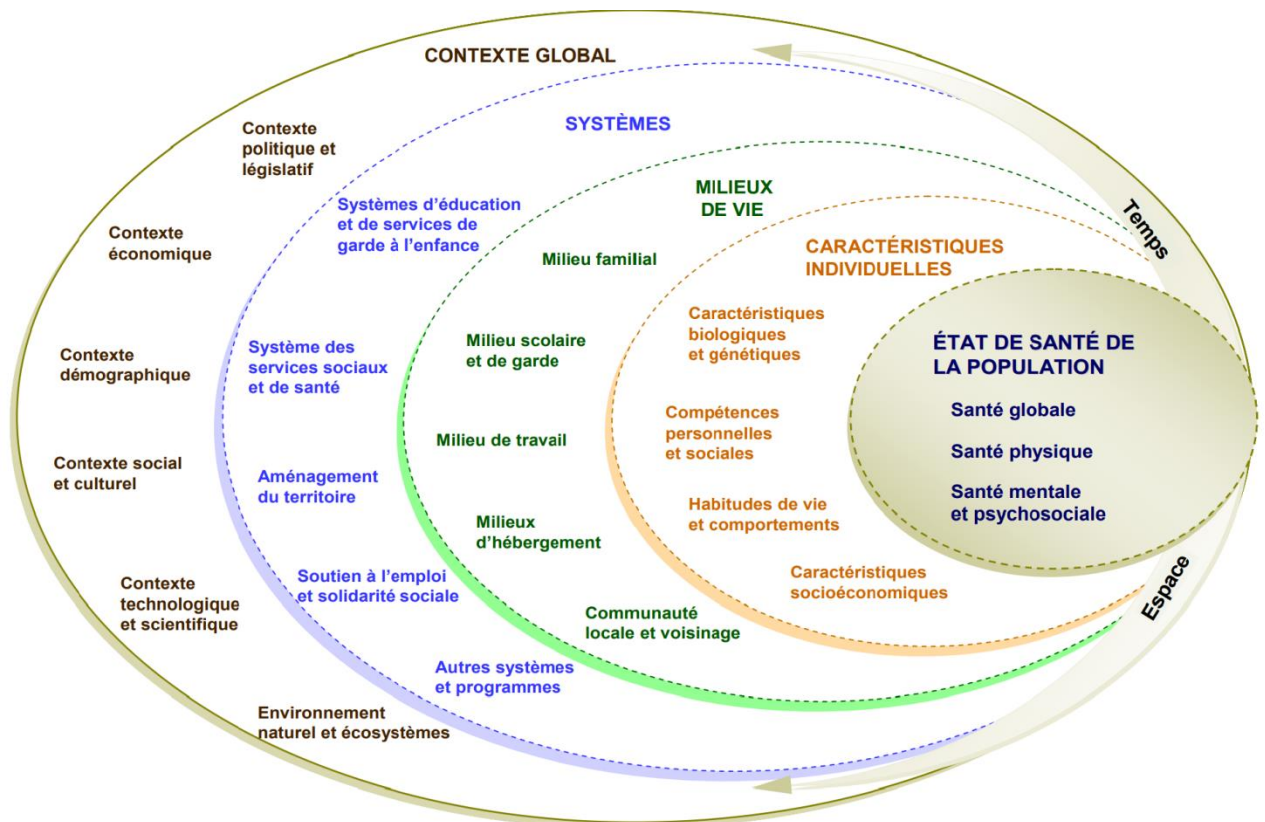


Figure 1 : Schéma conceptuel de la santé et de ses déterminants (18)

Les 4 catégories ont un impact final sur l'état de santé de la population (physique, mental et psychosocial). Chaque catégorie est elle-même divisée en sous-parties qui regroupent les déterminants. Ceux-ci sont susceptibles d'évoluer en fonction du temps et de l'espace.

CARACTÉRISTIQUES INDIVIDUELLES	
Caractéristiques biologiques et génétiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Âge et sexe • Origine ethnique • Particularités génétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Imprégnation biologique • Statut immunitaire et vaccinal
Compétences personnelles et sociales	
<ul style="list-style-type: none"> • Capacités physiques • Habiletés cognitives • Résilience • Sentiment de contrôle 	<ul style="list-style-type: none"> • Sentiment de sécurité • Compétences sociales • Littératie (alphabétisation) • Connaissances sur la santé
Habitudes de vie et comportements	
<ul style="list-style-type: none"> • Nutrition, alimentation • Mode de vie actif • Tabagisme • Consommation d'alcool • Consommation de drogues, de médicaments ou d'autres psychotropes • Jeux de hasard et d'argent 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiques sexuelles • Hygiène et soins • Participation aux services préventifs • Comportements sécuritaires (pratique sportive, conduite de véhicules, sécurité au travail, etc.) • Attitudes • Voyages
Caractéristiques socioéconomiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Niveau de scolarité • Type d'emploi • Revenu individuel 	<ul style="list-style-type: none"> • Statut socioéconomique • Insécurité alimentaire • Origine ethnoculturelle et langue

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques individuelles (18)

MILIEUX DE VIE	
Milieu familial	
<ul style="list-style-type: none"> • Structure familiale • Relations dans la famille, lien d'attachement • Encadrement parental, acquisition des valeurs, bases de l'éducation • Soutien social et affectif 	<ul style="list-style-type: none"> • Violence intrafamiliale • Conditions matérielles et socioéconomiques (qualité du logement, qualité de l'air, sécurité, exposition aux risques, propriétaire ou locataire, revenu familial, scolarité des parents, etc.)
Milieu de garde et scolaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Milieu de garde à l'enfance (services en centre de la petite enfance, en milieu familial, avec ou sans but lucratif, etc.), milieu d'enseignement primaire, secondaire et postsecondaire • Ressources (humaines, équipements, etc.) • Accessibilité • Services (programme éducatif en milieu de garde et en milieu scolaire, aide aux devoirs, services préventifs, activités parascolaires, repas, transport, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Climat scolaire (relations avec le personnel, encadrement, soutien scolaire, exposition à la violence, etc.) • Vie scolaire et parascolaire (qualité, accès, participation, etc.) • Conditions matérielles • Sécurité dans le milieu de garde, dans l'école • Caractéristiques socioéconomiques du milieu • Gouvernance locale
Milieu de travail	
<ul style="list-style-type: none"> • Conditions de travail (rémunération, congés de maladie, régime d'assurance collective, régime de retraite, etc.) • Exposition aux contaminants • Organisation du travail 	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs psychosociaux (soutien social, latitude décisionnelle, etc.) • Réseaux sociaux (structure, fréquence, réciprocité, durée, etc.) • Pratiques et comportements préventifs ou à risque
Milieu d'hébergement	
<ul style="list-style-type: none"> • Type de milieu (pour aînés, personnes handicapées, jeunes en difficulté, itinérants, victimes de violence, détenus, etc.) • Ressources (humaines, équipements, etc.) • Accessibilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Services • Conditions sociales et matérielles (soutien social, sécurité, salubrité, etc.) • Gouvernance locale
Communauté locale et voisinage	
<ul style="list-style-type: none"> • Cohésion sociale et capital social • Soutien social et réseaux sociaux (structure, fréquence, réciprocité, durée, etc.) • Ressources communautaires • Caractéristiques socioéconomiques • Conditions matérielles (espaces verts, espaces de loisirs, espaces publics, sécurité des rues, sécurité et salubrité des bâtiments, offre d'aliments frais, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité dans le quartier (criminalité, etc.) • Gouvernance locale et politiques publiques locales • Réseaux associatifs et de loisirs (ressources, accessibilité, participation, etc.) • Organismes communautaires, participation citoyenne • Caractéristiques environnementales (qualité de l'air, de l'eau, des sols, etc.)

Tableau 2 : Descriptif des milieux de vie (18)

SYTÈMES	
Systèmes d'éducation et de services de garde à l'enfance	
<ul style="list-style-type: none"> • Types de services : <ul style="list-style-type: none"> – système scolaire : enseignement primaire, secondaire et postsecondaire – système de services de garde à l'enfance : services en centre de la petite enfance, en milieu familial, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Structure : <ul style="list-style-type: none"> – nombre de ressources (humaines, équipements, etc.) – types de ressources – organisation – points de service – accessibilité (géographique, financière, etc.) • Qualité des services • Financement
Systèmes de santé et de services sociaux	
<ul style="list-style-type: none"> • Types de services : curatifs et préventifs, de première ligne, spécialisés, programmes de santé publique, publics et privés, etc. • Structure : <ul style="list-style-type: none"> – nombre de ressources (humaines, équipements, etc.) – types de ressources – organisation – points de service – accessibilité (géographique, financière, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité des services • Financement (services publics ou privés, couverture d'assurance des services de santé, médicaments, soins dentaires, etc.)
Aménagements du territoire	
<ul style="list-style-type: none"> • Aménagement urbain et rural (planification régionale ou par municipalité régionale de comté, etc.) : <ul style="list-style-type: none"> – habitation, logement social – lieux de travail et de loisirs – établissements publics (construction et emplacement des écoles, des centres d'accueil, etc.) – espaces publics – moyens et infrastructures de transport – moyens et infrastructures de communication 	
Soutien à l'emploi et solidarité sociale	
<ul style="list-style-type: none"> • Services d'aide à l'emploi • Soutien aux entreprises 	<ul style="list-style-type: none"> • Aide de dernier recours aux personnes et aux familles démunies
Autres systèmes et programmes	
<ul style="list-style-type: none"> • Programmes de contrôle et de surveillance de l'environnement (protection des écosystèmes et de la biodiversité, prévention et réduction de la contamination de l'atmosphère, de l'eau et du sol, qualité de l'eau potable, etc.) • Services de sécurité publique (prévention et lutte contre la criminalité, intervention policière, services correctionnels, sécurité civile et incendie, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Programmes d'intégration des immigrants et de promotion de la diversité culturelle (intégration linguistique et sociale, insertion professionnelle, rapprochement interculturel, etc.) • Programmes de salubrité des aliments et de santé animale (système d'inspection et de traçabilité, programme de surveillance, etc.)

Tableau 3 : Descriptif des systèmes (18)

CONTEXTE GLOBAL	
Contexte politique et législatif	
<ul style="list-style-type: none"> • Système politique, culture politique : régime politique, institutions politiques, gouvernance et participation citoyenne • Politiques publiques : <ul style="list-style-type: none"> – sociales (travail, habitation, éducation, etc.) – économiques (fiscales, monétaires, développement économique, etc.) – de santé (touchant les services sociaux et de santé, la salubrité des aliments, l'alcool, les drogues, les jeux de hasard et d'argent, les médicaments, etc.) – environnementales (air, eau, sols, etc.) – de sécurité (armes à feu, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Instruments des politiques (lois et règlements, application des politiques, etc.) • Droit international, traités internationaux
Contexte économique	
<ul style="list-style-type: none"> • Mondialisation des marchés • Structure économique (importance des différents secteurs économiques, etc.) • Conjoncture économique (croissance économique ou récession (variations du produit intérieur brut), croissance de la rémunération réelle, etc.) • Marché du travail (création et pertes d'emplois, niveau du chômage, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribution de la richesse et des revenus • Niveau d'endettement des ménages, accès au crédit • Coût des biens de consommation (coût du logement, des biens essentiels, etc.) • Pratiques de commercialisation (stratégies de marketing, etc.)
Contexte démographique	
<ul style="list-style-type: none"> • Natalité et fécondité • Structure de la population (distribution selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mouvements migratoires (mouvements de population, exode rural, embourgeoisement, immigration, voyages, etc.)
Contexte social et culturel	
<ul style="list-style-type: none"> • Diversité ethnoculturelle • Situation linguistique • Normes et valeurs • Religions • Stratification sociale (le revenu, la scolarité, l'emploi, l'origine ethnique, le genre, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Coopération et compétition • Préjugés et discrimination • Changements sociaux • Arts et culture • Médias de masse, campagnes publicitaires
Contexte scientifique et technologique	
<ul style="list-style-type: none"> • Informatisation • Technologies de l'information et des communications • Technologies et modes d'intervention en santé (appareils et équipements, procédures médicales et chirurgicales, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution de la pharmacologie • Innovation en génomique, en biotechnologie et en nanotechnologie • Connaissances et innovations dans le domaine social
Environnement naturel et écosystèmes	
<ul style="list-style-type: none"> • Climat et changements climatiques • Topographie, latitude, étendue du territoire et autres caractéristiques physiques • Animaux et plantes • Provision et régulation issues des écosystèmes • Agents pathogènes et vecteurs biologiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminants (air, eau, sols, etc.) • Niveaux de risque de sinistres • Radiations • Nuisances • Champs électromagnétiques

Tableau 4 : Descriptif du contexte global (18)

Chacun de ces déterminants peut modifier l'état de santé d'un individu ou d'une population, de manière directe ou indirecte, d'effet significatif ou non. Ce modèle montre la grande complexité de la prévention en santé publique.

1.2.3. Modèle de l'OMS

En 2008, la commission des déterminants sociaux de la santé a également proposé un modèle (19). Les déterminants sont classés en deux groupes : les structurels et les intermédiaires.

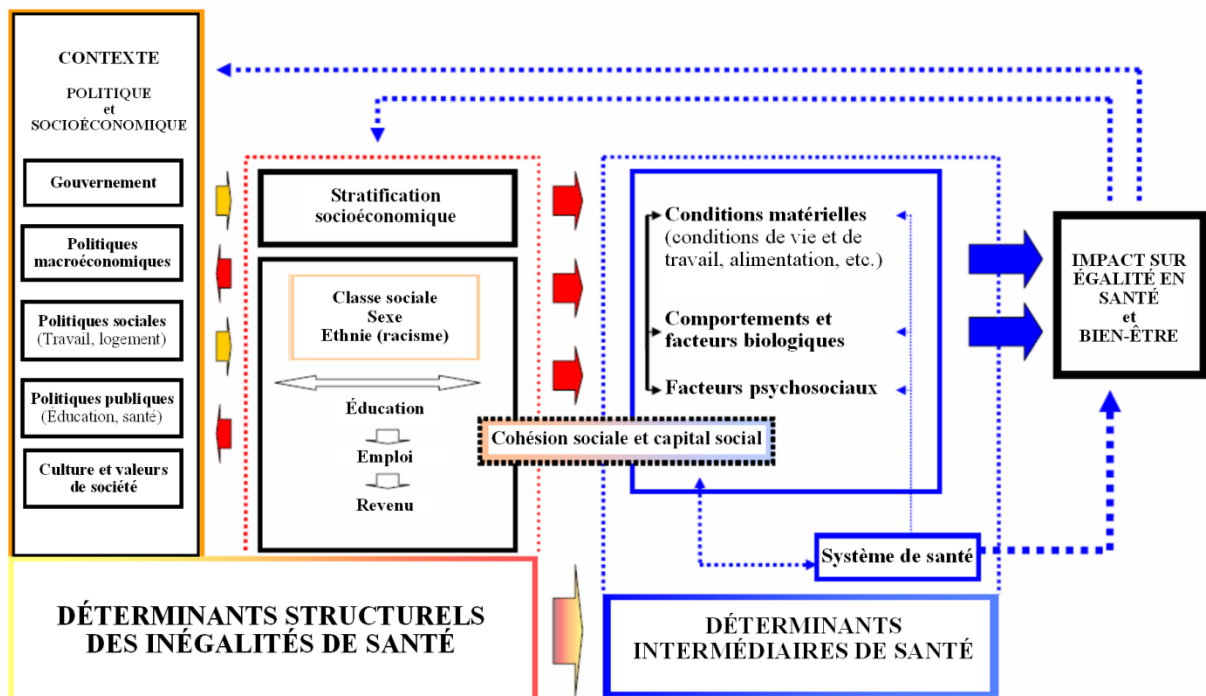


Figure 2 : Modèle des déterminants en santé de l'OMS (19)

Les déterminants structurels sont dépendants du contexte politique et socioéconomique du pays. Les stratégies économiques, sanitaires, éducatives et culturelles peuvent induire des inégalités en santé, et avoir un impact sur les déterminants intermédiaires. Ceux-ci regroupent les conditions matérielles (conditions de vie et de travail, accès et qualité de l'alimentation), les comportements préventifs ou à risques (consommations de tabac, d'alcool ou de drogues, activité physique, etc.), les facteurs biologiques et psychosociaux (anxiété liée au travail ou à la vie quotidienne, relations et soutien social, etc.) (17, 19).

Même si la présentation des différents modèles de déterminants en santé change, nous retrouvons toujours les mêmes paramètres et facteurs.

Dans le cadre de cette thèse, l'intervention de prévention pourrait avoir un impact sur l'éducation et les connaissances en santé, afin de modifier ou d'éviter les comportements à risques, et de favoriser le bon usage des médicaments. Dans le modèle de l'OMS, l'intervention pourrait modifier un ou des déterminants structurels pour agir sur les intermédiaires. Dans le modèle du Ministère de Santé et des Services sociaux du Québec, l'intervention pourrait impacter les programmes scolaires de prévention en santé (milieux de vie) pour modifier les habitudes de vie, les comportements et les compétences personnelles (caractéristiques individuelles).

1.3. Les risques liés aux médicaments

Il existe de nombreux risques liés à la prise de médicaments. Il nous a paru intéressant de sensibiliser les lycéens à ces problématiques afin de réduire les mésusages ou de limiter les événements médicamenteux graves évitables.

1.3.1. Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent être multiples et sont spécifiques du mécanisme d'action du principe actif (propriétés pharmacodynamiques). Ils peuvent concerner tous les organes du corps humain : système digestif, peau, système nerveux central ou périphérique, muscles, système immunitaire et sanguin, organes génitaux et système reproductif, systèmes vasculaire, cardiaque et rénal, etc.

Les effets indésirables peuvent être causés par la simple prise du médicament, mais aussi en cas de surdosages, de mésusages, d'interactions médicamenteuses, ou encore de mauvaises conditions de prise. Des facteurs génétiques peuvent aussi influencer sur l'action ou la concentration plasmatique d'un principe actif : une consommation de codéine chez des métaboliseurs ultra-rapides du cytochrome P450 2D6 peut entraîner de sévères effets indésirables (20). Il existe aussi la possibilité d'effets secondaires sur le long terme.

Nous ne pouvons pas détailler tous les effets indésirables des médicaments dans le cadre de cette thèse, nous verrons quelques exemples marquants sur lesquels une action de prévention peut avoir un impact.

Spécificité des effets indésirables

Les anticancéreux, tels que les dérivés du platine, utilisés en chimiothérapie ont une toxicité non spécifique liée à leur mode d'action cytotoxique : liaison à l'ADN et inhibition de la synthèse des ponts inter et intracaténaux. Ils sont notamment délétères pour toutes cellules à renouvellement rapide comme les cellules épithéliales du système digestif, celles de la peau ou encore les cellules hématopoïétiques.

En comparaison, la toxicité gastro-intestinale des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est liée à leur mécanisme d'action spécifique : diminution du mucus protecteur intestinal par diminution de la synthèse de prostaglandines (détails dans la partie des médicaments en vente libre à risque) (21).

Les effets indésirables sont induits par les mécanismes physiologiques engendrés par la prise d'un principe actif, et ils sont spécifiques du mode d'action de celui-ci.

Effets indésirables au court ou au long terme

Une toxicité peut apparaître rapidement après la prise d'un médicament ou au contraire nécessiter une longue période d'exposition. C'est le cas pour les inhibiteurs de la pompe à protons. En général, ils sont bien tolérés par les patients, mais au long terme il existe un risque d'effets indésirables à prendre en compte : carences d'absorption en magnésium, en vitamine B12 et en fer. D'autres risques ont été rapportés tels que l'augmentation de la probabilité de fractures de la hanche ou des insuffisances rénales (liées à des néphrites interstitielles), mais ces effets restent encore à être confirmés selon les dernières données scientifiques (22) (23).

Autre exemple, les corticoïdes peuvent également induire de multiples effets à long terme : immunosuppression, insuffisance surrénalienne, cataracte, ulcères gastriques, hypertension artérielle (par rétention hydrosodée) ou encore des effets métaboliques (diabète cortico-induit, ostéoporose ou lipodystrophie) (24). Les règles hygiéno-diététiques sont, par conséquent, importantes à respecter afin d'éviter certains de ces effets indésirables.

Photosensibilisation / Cancers cutanés

Un autre risque lié à la prise de médicaments est la photosensibilisation (avec exposition de la peau à des rayons ultraviolets). Le rayonnement UV (A ou B) va interagir avec la molécule présente au niveau de la peau et causer une réaction toxique (phototoxicité) ou allergique (photoallergie). La phototoxicité est plus fréquente que la photoallergie, leurs mécanismes physiologiques sont différents (25). Les formes orales et d'application locale sont concernées.

	Photoallergie	Phototoxicité
Incidence	Faible	Elevée
Dose-dépendant	Non	Oui
Première exposition à la molécule nécessaire	Oui	Non
Dose requise	Faible	Elevée
Temps d'apparition	Heures ou jours	Minutes ou heures
Apparence clinique	Dermatite de contact	Brûlure amplifiée de type « coup de soleil »
Histopathologie	Spongiose épidermique, inflammation du derme	Nécrose épidermique
Altération de la pigmentation	Inhabituel	Commun
Exemples de molécules concernées (liste non exhaustive)	AINS (piroxicam, kétoprofène, acide tiaprofénique, etc.)	
	Aciclovir Hydrocortisone	Molécules soufrées (hydrochlorothiazide, sulfamides, etc.) Antipaludéens (chloroquine, quinine et autres) Phénothiazines (chlorpromazine) Amantadine Ranitidine Trétinoïne Peroxyde de benzoyle Érythromycine

Tableau 5 : Caractéristiques de la photoallergie et de la phototoxicité (25)

Il existe aussi un risque de survenue de cancers cutanés lié à l'exposition de principes actifs. L'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique utilisé pour l'hypertension artérielle) a fait l'objet d'une information sur le risque de cancers cutanés (carcinomes épidermoïdes et basocellulaires), ce risque semble varier selon la dose cumulative de principe actif reçue

par le patient (26). Un cas où ce risque est important est le traitement par immunosuppresseurs (anti-TNF α comme l'adalimumab ou l'étanercept, tacrolimus, azathioprine, etc.). Ici, le risque est probablement lié à la modulation immunitaire induite par ces molécules.

Afin de limiter ces effets indésirables, les patients doivent être informés et sensibilisés à cette problématique. Les conseils associés sont de limiter l'exposition solaire (rayons UV), de se protéger de manière efficace en cas d'exposition (vêtements, crèmes solaires), de se faire régulièrement examiner la peau en cas de traitement chronique. Toute lésion cutanée suspecte doit être également examinée par un médecin.

Surdosage

Certains effets indésirables ne se produisent qu'en situation de surdosage (effet dose-dépendant), mais il peut exister une grande différence interindividuelle à ce niveau. Par exemple, la vitamine C à des doses supérieures à 1.000 mg par jour peut causer des lithiases rénales, principalement chez les hommes (27), notamment par formation de cristaux d'oxalate de calcium. La colchicine est un parfait exemple du risque de surdosage, sa posologie est très importante pour éviter les effets indésirables qui peuvent être extrêmement graves dans ce cas. Pour ce médicament à marge thérapeutique étroite, plusieurs facteurs peuvent induire un surdosage : une posologie prescrite trop élevée (ou un mésusage), une insuffisance rénale ou hépatique, ou encore une interaction médicamenteuse pharmacocinétique par inhibition de la métabolisation (via le cytochrome P450 3A4). Un rappel a d'ailleurs été réalisé par l'ANSM concernant ce risque en 2016 en raison de nouveaux cas de surdosage déclarés (28). Les symptômes précoces d'intoxication doivent être surveillés et les patients doivent en être informés (diarrhées profuses, nausées et / ou vomissements, douleurs abdominales). Les insuffisances rénale et hépatique sont des situations à risque de surdosage par diminution de l'élimination du principe actif.

Le cas du paracétamol sera détaillé ci-après dans cette thèse.

Importance de la surveillance clinique et biologique

En relation avec ce que nous avons décrit sur les effets indésirables, il nous a paru utile de sensibiliser les lycéens à l'importance de la surveillance d'un traitement médicamenteux.

Dans certains cas, celle-ci est insuffisante. Récemment et d'après une enquête basée sur les données de l'Assurance Maladie (29), il a été mis en évidence que la surveillance cardiométabolique chez les patients traités par antipsychotiques (neuroleptiques) était insuffisante. Ces médicaments peuvent avoir des conséquences importantes : obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie, etc. La surveillance et l'application de règles hygiéno-diététiques sont essentielles pour éviter ces facteurs de risques cardiovasculaires. Dans la même problématique, nous pouvons citer l'agomélatine (antidépresseur commercialisé sous le nom de Valdoxan[®]) qui a fait l'objet d'un plan de gestion des risques concernant sa toxicité hépatique. Le bilan biologique nécessaire n'a été réalisé que pour 17 % des patients dans le mois précédant la dispensation en 2017 (30).

Quelques médicaments nécessitent un dosage du principe actif, ou de l'activité de celui-ci, par exemple : les anti-vitamines K, le lithium ou encore le tacrolimus. Ce sont tous des médicaments à marge thérapeutique étroite. Il est primordial que les patients soient informés de l'importance de ces dosages sanguins, et des conditions de prises et de prélèvements.

Certains traitements de courtes durées peuvent aussi nécessiter des examens, et il est important de sensibiliser la population à ce problème. Par exemple, des antifongiques comme la terbinafine (par voie orale) ou la griséofulvine doivent induire une surveillance hépatique. Ces traitements peuvent théoriquement concerner toute la population puisque les mycoses cutanéomuqueuses sont communes en France.

1.3.2. Hypersensibilités

L'hypersensibilité (ou allergie) se distingue en 4 types ayant des mécanismes biologiques différents : I, II, III et IV. L'hypersensibilité fait partie des effets indésirables des médicaments, mais elle peut être classée à part en raison de son mécanisme physiologique : l'activation du système immunitaire.

Le type I est une hypersensibilité immédiate (après une première sensibilisation à la molécule) qui se manifeste très rapidement après administration de la substance. Elle peut conduire à de l'asthme, des réactions cutanées, œdèmes de Quincke voire au choc anaphylactique. Le mécanisme physiologique dépend des anticorps IgE qui vont activer les

mastocytes ou les polynucléaires basophiles et induire une libération de médiateurs (dégranulation des cellules) (31).

Le type II se manifeste par des atteintes principalement au niveau hématologique (anémie hémolytique, cytopénies, etc.). Le mécanisme est médié par les anticorps IgG qui vont, soit activer le complément (cas des allergies médicamenteuses comme avec la pénicilline), soit altérer le signal cellulaire pour au final induire la mort cellulaire (survenue en quelques heures).

Le type III dépend également des anticorps IgG qui forment des complexes antigène-anticorps induisant l'activation du complément. Ces complexes vont s'accumuler dans les tissus et induire une inflammation, notamment au niveau des vaisseaux sanguins (survenue entre 6 et 48 heures).

Le type IV est une hypersensibilité retardée avec des symptômes apparaissant dans un délai supérieur à 48 heures. Le mécanisme physiologique est lié aux lymphocytes T et la réaction allergique peut se produire sans anticorps. Une inflammation se crée par libération de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires avec au niveau cutané une réaction pouvant ressembler à une dermatite de contact (cas d'allergies aux métaux).

Au niveau des médicaments, tous les principes actifs (ainsi que leurs excipients) peuvent potentiellement induire une hypersensibilité. Cependant, il existe des classes de médicaments où ce risque est plus fréquent : les sulfamides et les pénicillines par exemple. Environ 10 % de la population déclarent être atteints d'hypersensibilité aux pénicillines mais une importante majorité ne l'est pas, en raison des symptômes rapportés tels que des effets gastro-intestinaux ou des réactions cutanées non allergiques. Il est nécessaire de savoir si l'hypersensibilité est réelle ou non, car la contre-indication aux pénicillines induit l'utilisation d'autres antibactériens avec un risque de résistance, et possiblement un coût supplémentaire en santé. L'anamnèse des effets indésirables permet d'écarter le diagnostic d'hypersensibilité dans certains cas. Pour les autres, il faut réaliser un test cutané pour attester de l'allergie. L'hypersensibilité aux pénicillines est généralement de type I ou II. Les réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines sont rares et apparaissent dans environ 2% des cas (32).

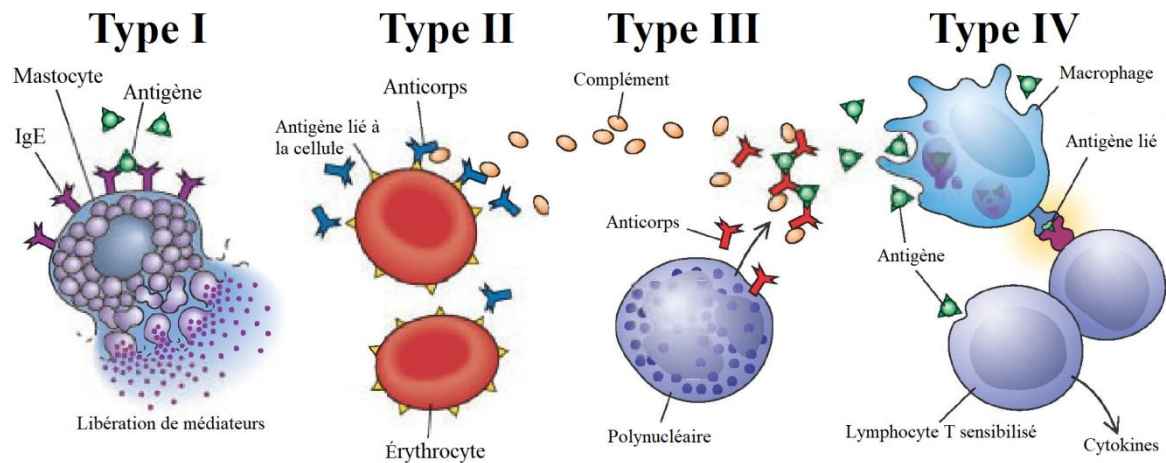


Figure 3 : Classification des hypersensibilités (33)

Il serait intéressant de sensibiliser les lycéens à ce risque pour favoriser la communication avec les professionnels de santé, et éviter les effets allergiques graves.

1.3.3. Pharmacodépendance

Le mécanisme physiologique de la pharmacodépendance ou des addictions non médicamenteuses est lié au système communément appelé le circuit de la récompense. Il est constitué de neurones du système nerveux central (notamment l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens). Les substances vont activer la voie dopaminergique entraînant au fil du temps le phénomène de dépendance (élévation du taux de dopamine dans le noyau accumbens). D'autres neurotransmetteurs sont également impliqués dans ce circuit (l'acide γ -aminobutyrique, le glutamate et l'acétylcholine). Les récepteurs pouvant jouer un rôle dans le processus sont ceux aux opioïdes (μ), les NMDA, les nicotiques à l'acétylcholine et les dopaminergiques D_1 et D_2 (34).

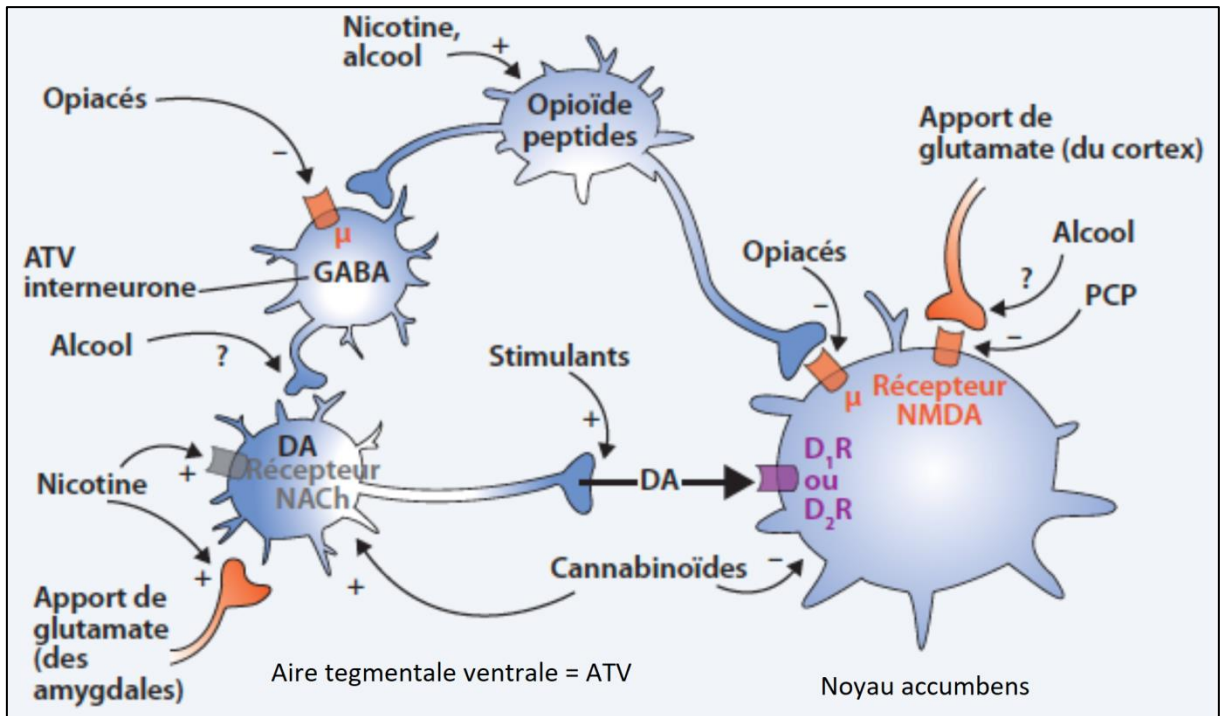


Figure 4 : Circuit de la récompense (34)

Les substances exogènes peuvent activer ou inhiber certains neurones conduisant à une addiction au long terme par stimulation du circuit dopaminergique mésocorticolimbique de la récompense. Progressivement, il va s'autonomiser et devenir insensible aux facteurs extérieurs (8).

Substances	Mécanismes physiologique conduisant à l'activation du circuit de la récompense
Alcool	Blocage de la monoamine oxydase responsable de la dégradation de la dopamine
Amphétamines	Augmentation de la libération de la dopamine et blocage de sa recapture
Benzodiazépines	Liaison aux récepteurs GABA _A α1 des interneurons et activation des neurones dopaminergiques
Cannabis	Faible augmentation de la libération de dopamine
Cocaïne	Blocage de la recapture de dopamine
Nicotine	Activation des récepteurs nicotiniques des neurones dopaminergiques
Opioides	Inhibition des neurones GABA inhibant les voies dopaminergiques

Tableau 6 : Mécanismes d'activation du circuit de la récompense par substance (8, 34, 35)

D'autres systèmes seraient mis en jeu lors d'une addiction à une substance. Un manque de plasticité synaptique pourrait engendrer une incapacité à s'adapter aux modifications cérébrales dues à la prise de drogues (36, 37). Les systèmes neurologiques noradrénergique et sérotoninergique seraient également impliqués en raison d'une perte de liaison physiologique entre ces 2 circuits complémentaires (absence de lien entre désir et contrôle) (37, 38).

La pharmacodépendance est un risque à prendre en compte, c'est une pathologie multifactorielle difficile à traiter. Les médicaments (et les substances) concernés par ce problème sont surtout ceux qui activent le circuit de la récompense au niveau du système nerveux central. La sensibilisation des lycéens sur ce sujet pourrait prévenir la dépendance, étant donné que l'adolescence est une période cruciale pour cette problématique. Une addiction dépend de facteurs individuels, environnementaux et des propriétés de la substance consommée. En relation avec la pharmacodépendance, il se produit fréquemment des syndromes de sevrage et des phénomènes de tolérance. Les symptômes de sevrage diffèrent selon la substance consommée. Les antécédents de dépendance à d'autres produits (comme l'alcool) peuvent favoriser l'apparition d'une addiction médicamenteuse.

Au niveau des médicaments, les opioïdes, les benzodiazépines et apparentés peuvent provoquer des dépendances. Pour les benzodiazépines, le risque n'est pas lié à la dose mais au temps d'exposition à la molécule (8). Concernant les médicaments opioïdes, le respect de la posologie prescrite est essentiel (durée de traitement, dose unitaire et nombre de prises, délai entre 2 prises). Un mésusage prolongé peut conduire à une addiction aux opiacés (39).

Classe médicamenteuse	Benzodiazépines	Opiïdes
Symptômes causés par un sevrage	Insomnies, anxiété, irritabilité, céphalées, myalgies	
	Rarement : agitation, paresthésies, hallucinations, convulsions.	Mydriase, piloérection, transpiration, vomissements et diarrhées, hyperthermie, bâillements, larmoiements ou rhinorrhée.
Apparition	Suite à un arrêt brutal du traitement ou une diminution importante de dose Entre 2 prises (si doses élevées et demi-vie courte) En cas d'oubli ou de retard de prise En cas de prise d'un antagoniste (surtout dans le cas des opioïdes).	
Arrêt du traitement	Progressif, avec décroissance des doses	
	Arrêt sur 6 à 12 semaines	Diminution de 1/3 de la dose par semaine maximum

Tableau 7 : Récapitulatif des syndromes de sevrage aux benzodiazépines et opioïdes (8, 39, 40)

Il convient par conséquent de rappeler de bien respecter les recommandations de prescription et de délivrance concernant ces 2 classes de médicaments. De même, les patients doivent être informés des risques en cas de mésusage et des conditions d'arrêt du traitement. Il faut rajouter à ce risque de dépendance les effets indésirables potentiels des opioïdes (le plus redouté étant la dépression respiratoire) et des benzodiazépines (troubles neurologiques et sédation surtout chez les sujets âgés).

Pour les benzodiazépines, l'arrêt peut être difficile dans les cas suivants : doses élevées, traitement long, benzodiazépines à demi-vie courte et consommation d'alcool.

Le mésusage est particulièrement à risque de dépendance en raison :

- soit de la modification du mode d'administration : accélération de la phase d'absorption (voies intraveineuse ou nasale) et augmentation de la concentration plasmatique maximale,
- soit de l'augmentation du nombre de prises, ou de la dose unitaire (41).

Il n'existe pas de pharmacodépendance pour les médicaments autres que psychotropes. Ce terme est réservé aux substances agissant au niveau du circuit de la récompense. Nous parlerons d'abus ou de mésusage pour les médicaments non psychotropes tels que les laxatifs stimulants par exemple.

1.3.4. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une des causes importantes d'effets indésirables soit par addition d'effets pharmacologiques, soit par diminution ou augmentation de la concentration plasmatique d'un principe actif.

Interactions pharmacodynamiques

L'une des interactions les plus fréquentes est la majoration d'effets sédatifs : associations d'anxiolytiques, d'hypnotiques, de neuroleptiques, d'antidépresseurs ou encore d'antalgiques forts. Ces interactions sont souvent classées comme « association à prendre en compte » au niveau réglementaire (association déconseillée pour l'alcool). Or, ces effets sédatifs peuvent avoir des conséquences importantes sur la santé. La sédation des personnes âgées est un facteur de risque important de chutes et par conséquent de fractures, associées à une mortalité et à une morbidité significative. Un autre exemple est la survenue d'accidents de la route causés par la consommation de médicaments sédatifs. En France, nous estimons à 3,3 % le part d'accidents attribuables à la prise de médicaments (42). Le nombre estimé d'accidents corporels en 2018 est de plus de 58.000, avec plus de 3.500 décès (43).

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (atropiniques) peuvent être la cause de nombreuses interactions par addition d'effets. Les antagonistes des récepteurs muscariniques et nicotiques activés par l'acétylcholine, ont de multiples effets au niveau du système nerveux périphérique et central. Les conséquences indésirables sont la constipation, la sécheresse buccale, la rétention urinaire, la tachycardie, l'hypertonie oculaire, la sédation et / ou la confusion surtout chez les personnes âgées. Il existe des échelles publiées pour déterminer l'activité anticholinergique d'une molécule (44) : *Anticholinergic Risk Scale*, *Anticholinergic Cognitive Burden* et *Anticholinergic Drugs Scale*.

	Exemples de molécules	Risque anticholinergique
Anticholinergiques	Atropine Scopolamine	Elevé
Neuroleptiques classiques	Chlorpromazine	Elevé
Neuroleptiques atypiques	Clozapine	Elevé
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline Clomipramine Imipramine Doxépine	Elevé
Antihistaminiques	Hydroxyzine	Elevé
	Loratadine Cétirizine	Faible à modéré
Antiépileptiques	Carbamazépine Oxcarbamazépine	Modéré
Antiparkinsoniens	Trihexyphénidyle Tropatépine	Elevé
Antispasmodiques	Oxybutynine	Elevé
Antalgiques	Néfopam	Modéré à élevé
Vasoconstricteurs	Pseudoéphédrine	Modéré

Tableau 8 : Classes de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (44)

À ce tableau, nous pourrions rajouter d'autres classes telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine notamment). Un potentiel anticholinergique a été décrit pour de nombreuses autres molécules.

Interactions pharmacocinétiques

Ces interactions vont modifier la cinétique usuelle d'une molécule dans l'organisme au niveau de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation ou de l'élimination. Elles ont comme conséquence de modifier la concentration plasmatique en principe actif.

Les interactions qui modifient l'absorption d'un principe actif impliquent le plus souvent une réduction de la résorption intestinale, par modification de paramètres physiologiques (comme le pH) ou encore par adsorption. Les interactions au niveau de la distribution restent théoriques (liaison aux protéines plasmatiques, etc.). Concernant la métabolisation, les deux grandes réactions observées sont l'induction et l'inhibition enzymatique des cytochromes hépatiques, notamment les P450 (majoritairement le 3A4) (45). L'induction enzymatique est un processus lent à se mettre en place puisqu'elle nécessite plusieurs semaines pour qu'elle soit totalement effective (46). Elle implique la transcription de

gènes. L'inhibition enzymatique est active directement après la prise de la molécule concernée.

En terme d'induction et d'inhibition enzymatique, d'autres protéines sont à prendre en compte. Il s'agit des transporteurs transmembranaires tels que la glycoprotéine P (Pgp) ou les canaux OATP (*organic anion transporting polypeptides*). Les variations de concentrations plasmatiques et tissulaires sont moindres que dans le cas des cytochromes, mais significatives dans certaines situations cliniques (47, 48).

Enfin, les interactions qui modifient l'élimination d'un principe actif fonctionnent par réduction de la clairance rénale et du débit de filtration glomérulaire, ou par mécanisme de compétition.

Phase pharmacocinétique	Exemple d'interactions	Mécanismes physiologiques	Conséquences cliniques
Absorption	Alginate + Médicament	Formation d'un gel et modification du pH gastrique Diminution de l'absorption	Risque d'inefficacité
	Adsorbant (charbon) + Médicament	Diminution de l'absorption intestinale par adsorption du principe actif	Risque d'inefficacité
Métabolisation	Carbamazépine + Anticoagulants	Induction enzymatique du CYP 3A4 et de la Pgp par la carbamazépine et diminution de la concentration plasmatique en anticoagulant	Risque d'inefficacité
	Millepertuis + Contraceptif	Induction enzymatique du CYP 3A4 par le millepertuis et diminution de la concentration plasmatique en contraceptif	Risque d'inefficacité de la contraception
	Clarithromycine + Colchicine	Inhibition enzymatique du CYP 3A4 et de la Pgp par la clarithromycine et augmentation de la concentration plasmatique en colchicine	Risque vital de toxicité de la colchicine
	Pamplemousse + Tacrolimus	Inhibition enzymatique du CYP 3A4 par le pamplemousse et augmentation de la concentration plasmatique de tacrolimus	Risque accru de toxicité du tacrolimus
	Tabac + Clozapine	Induction enzymatique du CYP 1A2 par le tabac et diminution de la concentration plasmatique de clozapine	Risque d'inefficacité ou de modification des concentrations plasmatiques en cas de sevrage tabagique
Elimination	Méthotrexate + IPP	Diminution de l'élimination rénale par mécanisme de compétition	Risque accru de toxicité du méthotrexate

Tableau 9 : Exemples d'interactions pharmacocinétiques (21, 45, 49)

Comme décrit dans le tableau précédent, les interactions peuvent concerner des médicaments, mais aussi des aliments ou des plantes. C'est pourquoi une sensibilisation au niveau du public peut être intéressante.

L'effet dit Antabuse[®] (*disulfiram-like*) peut se produire lors de la prise de certains médicaments inhibant l'acétaldéhyde déshydrogénase avec de l'alcool, conduisant à

l'accumulation d'un métabolite toxique (acétaldéhyde). Cet effet comprend des réactions de flushs du visage, du tronc et des membres, des sueurs, des céphalées, des hypotensions et de la tachycardie, des vertiges, etc. Dans les cas plus graves, il peut se produire des troubles cardiaques (troubles du rythme, infarctus ou insuffisance aiguë) et neurologiques (convulsions, perte de conscience ou troubles de la vision). Les médicaments concernés sont notamment : le disulfirame, les nitro-imidazolés (métronidazole, secnidazole, etc.), la griséofulvine, le kétoconazole et les sulfamides hypoglycémiantes (glibenclamide) (21, 49, 50).

1.3.5. En cas de mauvaises conditions de prise

De mauvaises conditions de prise peuvent impacter de manière significative l'action d'un médicament : alimentation, moment de prise, modification de la forme galénique, mauvaise utilisation du médicament ou encore mauvaise conservation. Ces informations sont importantes et doivent être communiquées lors de la dispensation d'un médicament. Dans certains cas, le mode d'administration est essentiel à l'efficacité du traitement, mais aussi afin d'éviter des effets indésirables sévères.

Conditions		Médicaments	Conséquences cliniques
Repas	Prise sans repas	Sulfamides hypoglycémiantes ou répaglinide	Risque important d'hypoglycémie
	Prise sans eau ou / et position allongée	Tétracyclines ou biphosphonates	Risque de toxicité œsophagienne notamment
	Prise non à jeun	Lévothyroxine ou tacrolimus	Modification de l'absorption intestinale et de l'efficacité
Moment de prise		Anti-vitamine K, tacrolimus ou lithium	Surveillance optimale des concentrations plasmatiques ou de l'efficacité
Modification de la forme galénique	Ouverture de gélules	Mycophénolate	Possible toxicité pour le manipulateur (tératogénicité)
	Ecrasement de comprimés	Médicaments à libération prolongée	Perte de l'effet prolongé du médicament
Mauvaise utilisation du médicament	Dispositifs d'inhalation	Antiasthmatiques	Inefficacité du médicament et résurgence de la pathologie
Conservation		Collyres	Risque d'inefficacité et risque de contamination microbienne du collyre

Tableau 10 : Exemples de conséquences liées à de mauvaises conditions de prise (21, 51)

Situations	Médicaments	Conséquences cliniques
Non-respect de la durée de traitement	Antibiotiques	Risque de récurrence de la maladie, et résistance aux antibiotiques
Arrêt prématuré du traitement	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Impossibilité d'évaluer l'efficacité du traitement
Arrêt brutal du traitement	Benzodiazépines ou opioïdes	Syndrome de sevrage si traitement long
	Antihypertenseurs	Risque d'effet rebond de la tension artérielle, de décompensation cardiaque ou d'accident neurologique
Inobservance	Tous les médicaments	Risque d'inefficacité et de récurrence des symptômes

Tableau 11 : Exemples de conséquences liées à la prise d'un traitement

1.3.6. Grossesse et allaitement

La grossesse et l'allaitement sont 2 situations sensibles pour l'utilisation de médicaments, ceux-ci pouvant être toxiques ou mutagènes pour le fœtus ou l'embryon, et avoir des effets indésirables pour le nouveau-né. Pour qu'un médicament agisse au niveau fœtal ou embryonnaire, le principe actif doit pouvoir passer la barrière placentaire. De même pendant l'allaitement, la molécule doit passer dans le lait maternel. Le nouveau-né est plus à risque d'effets indésirables au cours des premiers mois de vie (immaturité du système de métabolisation par exemple).

En plus de ce risque, la grossesse induit des changements physiologiques qui peuvent modifier la pharmacocinétique d'un principe actif (diminution de l'albuminémie, augmentation de l'activité de certains cytochromes, augmentation du débit de filtration glomérulaire, etc.) (52).

Périodes		Risques liés aux médicaments
Implantatoire	1 ^{er} au 12 ^{ème} jour après conception	Loi « du tout ou rien » Mort embryonnaire ou viabilité (absence d'effet)
Embryonnaire	13 ^{ème} au 56 ^{ème} jour	Tératogénicité Risque d'atteinte d'organes (comme le tube neural) Perturbation de l'organogénèse embryonnaire
		Exemples de médicaments tératogènes : Acide valproïque Rétinoïdes (isotrétinoïne, adapalène) Méthotrexate Mycophénolate Lithium Anti-vitamine K
Fœtale	57 ^{ème} jour jusqu'à l'accouchement	Fœtotoxicité Perturbation de la croissance, maturation et différenciation des organes fœtaux En fin de grossesse : les effets indésirables sont assez similaires à ceux rencontrés à l'âge adulte
		Exemples de médicaments fœtotoxiques : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine II
Néonatale	Post-accouchement	Possibilité de syndrome de sevrage si consommation médicamenteuse de la mère (opioïdes notamment). Risques liés à l'allaitement

Tableau 12 : Risques liés à la prise de médicament pendant la grossesse et la période néonatale (53)

Certains médicaments nécessitent une contraception efficace pendant le traitement afin d'éviter les grossesses à risques. Cette mesure concerne principalement les femmes en âge de procréer, mais avec certaines molécules (comme le méthotrexate), les hommes doivent également avoir une protection contraceptive (en raison d'une action délétère sur la spermatogénèse). Un désir de grossesse peut nécessiter une réévaluation d'un traitement chronique, ce qui peut conduire à l'arrêt d'une molécule dangereuse. Le délai entre l'arrêt et la possibilité de conception peut être long, au moins 6 mois pour le méthotrexate (hommes et femmes).

Le nombre de femmes enceintes ayant pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens à partir du 6^{ème} mois de grossesse est estimé entre 5.000 et 6.000 par an en France, d'après les données de l'Assurance Maladie et hors automédication (54). La connaissance des femmes

concernant le problème entre grossesse et AINS est à améliorer : selon une étude récente, plus d'un tiers des femmes considère ces médicaments comme étant sans danger (environ 50 % pour l'acide acétylsalicylique) (55). Une prise unique d'AINS peut être toxique pour le fœtus. De plus, 10 % considèrent les médicaments en vente libre sans danger pour la grossesse.

Autre exemple, l'ANSM a récemment informé du nombre encore important de grossesses sous Aubagio[®] (térfunomide : immunosuppresseur utilisé dans la prise en charge de la sclérose en plaques) malgré la contre-indication. En effet, l'étude SPAM (*Safety-Pregnancy-Aubagio[®]-Multiple-Sclerosis*) décrit 47 grossesses exposées à la molécule tératogène entre 2014 et 2016 en France (19 grossesses détectées n'ont pas été incluses dans l'étude) (56). Pour tous ces cas, la procédure d'élimination rapide de la molécule n'a pas été respectée. Il en a résulté 22 interruptions volontaires ou médicales de grossesse (IVG / IMG), 2 fausses couches spontanées et 23 naissances d'enfants nés vivants.

Un médicament contre-indiqué pendant la grossesse ne l'est pas forcément pendant l'allaitement, en raison des différences physiologiques (passage à travers le placenta ou dans le lait maternel). Nous pouvons citer comme exemple l'ibuprofène, contre-indiqué pendant la grossesse et autorisé pendant l'allaitement (quantité très faible dans le lait maternel).

Une sensibilisation de la population générale sur cette problématique est essentielle. D'après l'étude française EFEMERIS (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques) ayant des données concernant plus de 78.000 femmes enceintes, environ 10 médicaments remboursés différents sont prescrits pendant leur grossesse. À cela, il faut rajouter une possible automédication et / ou la prescription de médicaments non remboursés (57).

1.3.7. Problématiques liées à la fabrication

Le dernier risque que nous allons aborder est celui lié à la fabrication des médicaments. Il peut s'agir par exemple d'impuretés dans la composition d'une spécialité, d'anomalies de doses ou encore de mauvais conditionnements. Ces erreurs font l'objet de rappels de lots ou de spécialités dès lors qu'une alerte est lancée.

Médicaments	Spécialités à base de valsartan	Ozurdex [®] (dexaméthasone)
Date des rappels de lots	Juillet et Novembre 2018	Octobre 2018
Situation	<p>Valsartan : inhibiteur de l'enzyme de conversion Utilisé pour l'hypertension artérielle, la prise en charge post-infarctus et l'insuffisance cardiaque notamment</p> <p>Détection d'impuretés classées comme probablement cancérigènes : - la NDMA (N-nitrosodiméthylamine) - la NDEA (N-nitrosodiéthylamine)</p> <p>Rappel de tous les lots concernés par cette problématique en Europe (plus de 60% du marché français). Rupture de stock pour certains dosages.</p>	<p>Ozurdex[®] : implant ophtalmique contenant un corticoïde Utilisé pour traiter l'œdème maculaire ou une inflammation de type uvéite non infectieuse.</p> <p>Détection d'une particule de silicone sur l'implant</p> <p>Rappel de tous les lots par mesure de précautions. Rupture de stock et mise à disposition d'unités non contrôlées si traitement indispensable au patient.</p>
Conséquences pour le patient	<p>Risque potentiel de cancer (études en cours)</p> <p>En cas d'arrêt brutal : possibilité de poussées hypertensives, décompensations cardiaques ou encore d'accidents neurologiques.</p> <p>En raison des ruptures de stock : nécessité de changer de molécule active ou de classe thérapeutique (alors que le traitement par valsartan est stable) et possible inobservance.</p>	<p>Changement de thérapeutique ou traitement différé</p> <p>Injection avec possibilité de risques : - Obstruction de la vision - Inflammation intraoculaire - Effets indésirables cornéens</p>

Tableau 13 : Exemples de spécialités ayant fait l'objet d'un rappel en 2018 en France (58, 59)

La question des faux médicaments peut être associée à cette problématique, cependant il n'y a que peu de données en France beaucoup moins affectée que les pays d'Afrique ou d'Asie. Le système français permet de contrôler le circuit pharmaceutique de manière

efficace. La vente sur Internet est notamment à risque si le site concerné n'est pas celui d'une pharmacie d'officine. En 2017 lors d'une opération coordonnée par Interpol, 185 sites internet illégaux de vente de faux médicaments ont été identifiés en une semaine en France. Une enquête du journal « Le Monde » indiquait que 41.800 colis de médicaments (soit 1,5 million de comprimés) avaient été saisis en 2016 à l'aéroport de Roissy (60). Les informations de l'OMS, de l'organisation mondiale des douanes (OMD) et l'institut national de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM) sont résumées dans le document ci-après.

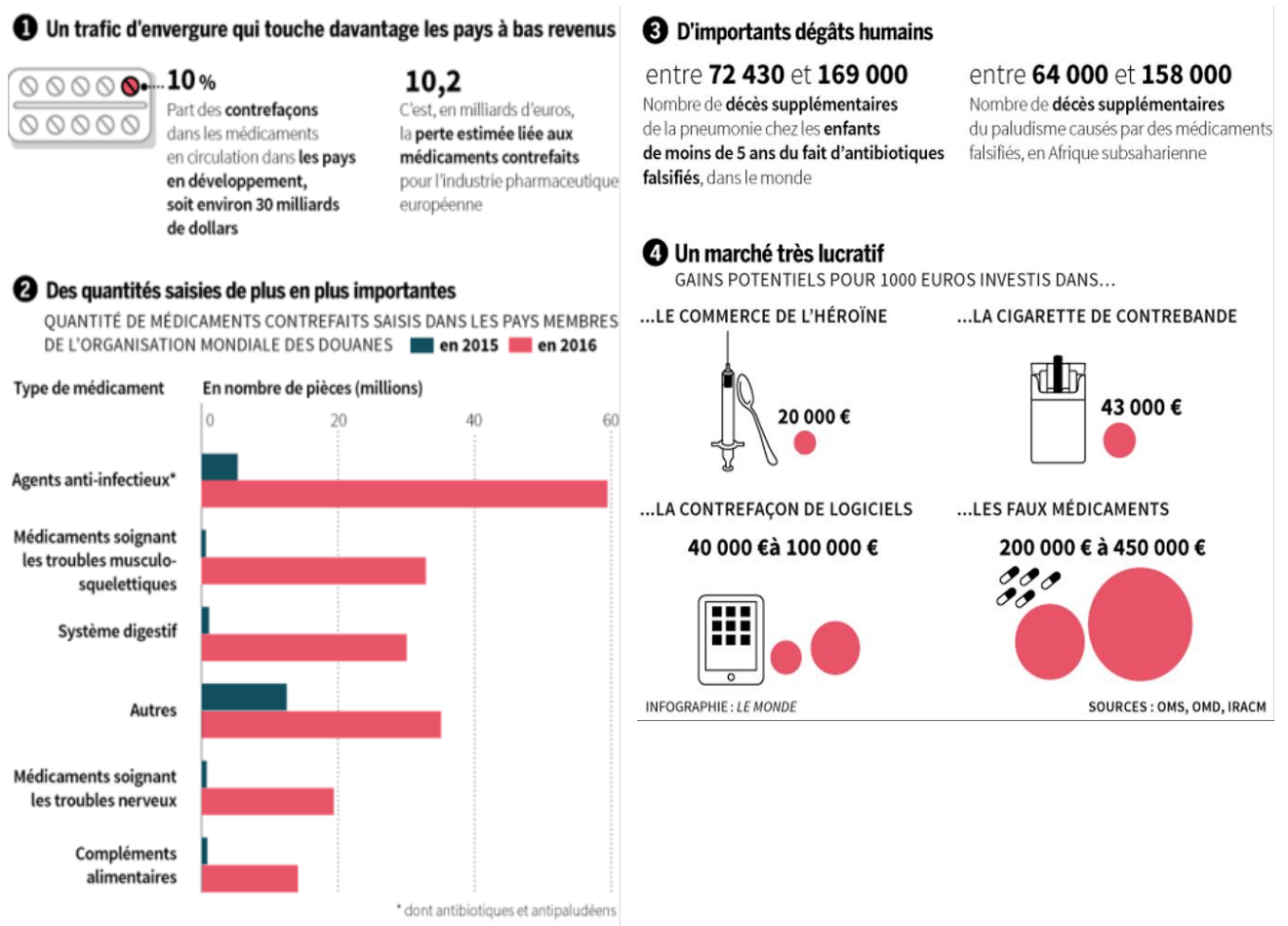


Figure 5 : Infographie de « Le Monde » sur le trafic de faux médicaments en 2018 (60)

L'authentification des médicaments (appelée sérialisation) est entrée en vigueur le 9 février 2019 dans l'Union Européenne pour lutter contre la falsification. Le système comprend un dispositif antieffraction et un identifiant unique pour authentifier chaque boîte de médicaments (tous ceux à prescription médicale obligatoire et quelques-uns à prescription médicale facultative) (61).

Partie 2 : État des lieux en 2019

2.1. Épidémiologie des effets indésirables

2.1.1. Généralités

Les effets indésirables sont fréquents au sein de la population et peuvent être graves. Il représenterait même la quatrième cause de décès dans les pays industrialisés (62). En France, nous estimons le nombre annuel de morts en rapport avec un effet indésirable médicamenteux entre 10.000 et 30.000, que ce soit lié à la prise de médicaments à prescription médicale facultative ou obligatoire. À titre de comparaison, le nombre de décès liés au VIH en 2010 était de 750, et celui concernant la sécurité routière en 2018 d'environ 3.500 (43). Ces deux problématiques sont beaucoup plus médiatisées et mises en avant que le bon usage des médicaments, notamment chez les jeunes.

La fréquence de consultations en ville ou d'hospitalisations ayant pour cause des effets indésirables des médicaments serait comprise entre 5 et 10 %, représentant environ 140.000 hospitalisations par an en France. La majorité des effets surviennent chez les personnes âgées, et les médicaments concernés sont le plus souvent des anticoagulants, des antidiabétiques (surtout insulines et hypoglycémifiants oraux), les médicaments agissant au niveau du SNC et des diurétiques (63).

L'étude EMIR (Effets indésirables des médicaments : incidence et risque) de 2008 a étudié les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Les données de cette étude prospective multicentrique sont résumées dans les tableaux suivants (64).

	Nombre de patients	Âge	Pourcentages de femmes
Population étudiée	2.692	Moyenne : 52,3 ans Médiane : 60 ans	48,6 %
Effets indésirables retenus	97	Moyenne : 62 ans* Médiane : 69 ans	53 %
* différence statistiquement significatif entre l'âge moyen des patients hospitalisés pour effet indésirable et celui des patients hospitalisés pour un autre motif (p < 0.001)			

Tableau 14 : Descriptif de la population de l'étude EMIR (64)

Classe d'âge	Tout âge	Moins de 16 ans	16 – 64 ans	Plus de 65 ans
Taux d'incidence d'hospitalisation	3,6 %	1,35 %	3,29 %	4,91 %
Intervalle de confiance à 95 %	[2,77 % – 4,43 %]	[0,54 % – 2,78 %]	[2,40 % – 4,48 %]	[3,78 % – 6,03 %]

Tableau 15 : Taux d'incidence d'hospitalisations dues à un effet indésirable médicamenteux (64)

Nombre de médicaments concernés	<ul style="list-style-type: none"> - 167 médicaments - Soit 1,72 par dossier en moyenne
Causes de l'effet	<ul style="list-style-type: none"> - 70,1 % liés au médicament seul - 29,9 % causés par une interaction médicamenteuse
Classe de médicaments	<ul style="list-style-type: none"> - Système nerveux central (21,6%) - Antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8 %) - Sang et organes hématopoïétiques (12,6 %)
	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-thrombotiques (12,6 %) - Antinéoplasiques (12,6 %) - Diurétiques (9 %) - Analgésiques (9 %)
Imputabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Vraisemblable : 15 % - Plausible : 47,3 % - Douteuse : 37,7 %
Effets évitables	<ul style="list-style-type: none"> - Évitable : 32 % - Potentiellement évitable : 16,5 % - Non évaluable : 35,1 % - Inévitable : 16,5 %

Tableau 16 : Descriptif des médicaments liés aux hospitalisations (64)

D'autres études françaises montrent des résultats similaires concernant l'incidence d'hospitalisations liées aux effets indésirables et la part évitable. Le nombre de médicaments pris par un patient est un facteur de risque. Une étude française de 2007 évaluant la proportion des effets secondaires dans les motifs de passage aux urgences indique que la fréquence d'événements augmente lorsque le nombre de médicaments pris est élevé (65).

Nombre de médicaments	1	2 à 4	5 à 9	≥ 10
Pourcentage de patients avec un effet indésirable	9,5 %	19,4 %	28,6 %	35,6 %

Tableau 17 : Variation du pourcentage de patients (après passage aux urgences) avec un effet indésirable suivant le nombre de médicaments pris (65)

Les résultats de l'étude concernant les motifs de passage aux urgences sont :

- 80,6 % des patients avaient consommé un médicament la semaine précédente.
- 21 % consultaient pour un ou des effets indésirables.
- 17 % de ces effets étaient graves et 37,9 % étaient évitables.

La part évitable des évènements médicamenteux est estimée entre 30 et 50 % selon les études, ce qui note l'importance de mener des actions de prévention en santé publique sur le bon usage des médicaments.

Sphère thérapeutique	Médicaments concernés	Pourcentage d'hospitalisations liées à un effet indésirable	Effets indésirables les plus fréquents
Hémostase	Anticoagulants (warfarine) Antiagrégants plaquettaires	5,7 à 42,3 %	Hémorragies (85 %)
Endocrinologie	Insulines Hypoglycémiantes oraux	6,6 à 28 %	Hypoglycémies (> 90%)
	Corticoïdes	1,8 à 13,5 %	Hyperglycémie Hémorragies / Thromboses
Système cardiovasculaire	Antihypertenseurs Anti-arythmiques Statines Digoxine et trinitrine	9,8 à 48,4 %	Variable selon la classe médicamenteuse
	Diurétiques	1,1 à 27 %	Perturbation de l'ionogramme (K ⁺ et Na ⁺) Hypotension Déshydratation Chutes
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	2,9 à 13,9 %	Hypotension Hyperkaliémie Insuffisance rénale Angio-œdème
	β-bloquants	6 à 9 %	Bradycardie Hypotension Blocs auriculo-ventriculaires Hypoglycémie
	Antagonistes calciques	4,2 à 10 %	Bradycardie Hypotension Blocs auriculo-ventriculaires
Analgésie	Paracétamol AINS Opioides	6,2 à 17,8 %	Variable selon la classe médicamenteuse
	Opioides	1,8 à 6 %	Dépression respiratoire Chutes Effets sur le SNC
Système nerveux central	Benzodiazépines Antidépresseurs Antiépileptiques Antiparkinsoniens Anti-Alzheimer	3,6 à 20,5 %	Altération de l'état psychologique ou neurologique Chutes Troubles gastro-intestinaux Variable selon la classe médicamenteuse

Tableau 18 : Hospitalisations causées par des effets indésirables chez le sujet âgé (63)

Facteurs de risque	Informations complémentaires
Âge	Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (par exemple insuffisance rénale ou sensibilité accrue à certaines molécules) Etudes cliniques avec sujets jeunes, ou âgés sans comorbidité
Sexe féminin	Causes non définies Raison génétique ?
Polymédication	≥ 5 médicaments par jour Mais surtout médicaments inappropriés (STOPP / START) (66) Interactions les plus fréquentes : <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulants – AINS - Amiodarone – Digoxine - Amiodarone – Phénothiazines - β-bloquants - Vérapamil
Polymorbidité	Interactions médicaments / pathologies les plus fréquentes : <ul style="list-style-type: none"> - AINS – Ulcère gastro-intestinal - Antagonistes calciques – Insuffisance cardiaque - β-bloquants – Diabète
Erreurs médicamenteuses	Prescription inappropriée Erreurs de délivrance Mauvaise posologie Mauvaise compréhension de la prescription Mauvaise administration
Surveillance du traitement	Mauvais suivi biologique ou clinique, ou encore absence Mauvaise interprétation

Tableau 19 : Facteurs de risque d'effets indésirables (63)

Grossesse et allaitement

La prévalence des malformations congénitales dans la population générale est estimée entre 2 et 4 %, dont au moins 5 % causés par un médicament (53). À ces chiffres, il faudrait rajouter le nombre de fausses couches déclenchées par la prise de médicament. Concernant les effets indésirables pendant l'allaitement, une étude descriptive à partir de la base de données de pharmacovigilance décrit 276 effets chez 174 enfants allaités entre 1985 et 2011 (67). Les données sont résumées dans le tableau ci-après.

Effets indésirables	Neurologiques	28,6 %
	Gastro-intestinaux	20,3 %
	Considérés comme graves	37,4 %
Médicaments les plus concernés	Antiépileptiques, opioïdes et benzodiazépines	

Tableau 20 : Descriptif des 276 effets indésirables chez des enfants allaités enregistrés entre 1985 et 2011 en France (67)

Ces chiffres indiquent que les effets indésirables chez les enfants allaités sont rarement déclarés. Les auteurs de l'étude évoquent 2 hypothèses : une faible fréquence d'effets indésirables pendant l'allaitement ou un manque de sensibilisation entraînant peu de déclarations à la pharmacovigilance.

Accidents de la route

En France, 3,3 % des accidents de la route sont causés par une prise de médicaments (sédation). En 2018, il y a eu 58.000 accidents corporels, avec plus de 3.500 morts (42).

Cancers et tumeurs bénignes

Les médicaments constituent un des facteurs de risque de cancers. En importance, ils se placent après la consommation de tabac et d'alcool, l'alimentation, la sédentarité, les infections (hépatites, *Helicobacter pylori* et papillomavirus notamment), les expositions professionnelles ou encore les rayonnements UV par exemple. Cependant, ce risque est à prendre en compte, notamment concernant certaines thérapeutiques. Nous pouvons citer les médicaments antinéoplasiques qui peuvent être responsables de cancers secondaires (leucémies myéloïdes aiguës généralement) via une génotoxicité. Les médicaments immunosuppresseurs (azathioprine ou ciclosporine) sont également responsables de l'apparition de cancers cutanés ou de lymphomes. Il y a aussi les contraceptifs oestroprogestatifs avec une augmentation du risque pour les cancers du sein, de col de l'utérus et du foie, mais une diminution pour ceux de l'endomètre et des ovaires. Selon le dernier rapport de février 2019 de l'Institut National du Cancer, les traitements hormonaux (ménopause et contraceptifs) seraient la cause de 0,8 % des nouveaux cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement par an (soit environ 2.800 cas en 2015) (68). La photosensibilisation peut induire des cancers cutanés (hydrochlorothiazide) (69).

Classe médicamenteuse	Médicaments	Fréquences et commentaires	
Antinéoplasiques	Busulfan	Fréquent : leucémies aiguës secondaires	
	Cyclophosphamide	Rare : leucémies aiguës, cancers de la vessie et de l'uretère, syndrome myélodysplasique et tumeurs malignes secondaires	
	Melphalan	Sans fréquence indiquée : incidence accrue de leucémies aiguës	
Immunosuppresseurs	Tacrolimus	Sans fréquence indiquée : tumeurs malignes	
	Everolimus	Fréquent : tumeurs malignes dont cutanées Peu fréquent : lymphomes et syndromes lymphoprolifératifs	
	Azathioprine	Rare : tumeurs y compris : cancers de la peau, sarcomes, cancers du col de l'utérus, leucémie myéloïdes aiguë et syndromes myélodysplasiques Très rare : lymphomes hépatospléniques à cellules T	
	Ciclosporine	Augmentation de la fréquence avec la durée de traitement et la dose reçue Risque accru de lymphomes et de cancers cutanés	
	Mycophénolate	Fréquent : carcinome cutané et tumeur cutanée bénigne Essais cliniques : - 0,6 % de syndromes lymphoprolifératifs - 3,6 % de cancers cutanés hors mélanome - 1,1 % d'autres tumeurs malignes	
	Adalimumab	Fréquent : cancers de la peau hors mélanome, tumeurs bénignes Peu fréquent : lymphomes Rare : leucémies	
	Etanercept	Peu fréquent : cancers de la peau hors mélanome Rare : lymphomes, leucémies et mélanome	
Diurétique thiazidique	Hydrochlothiazide	Sans fréquence : cancers de la peau hors mélanome Carcinome épidermoïde : risque relatif de 4 à 7,7 Carcinome basocellulaire : risque relatif de 1,3	
Contraceptif	Ethinylestradiol / Lévonorgestrel	Très rare : carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes Risque accru de cancers du col de l'utérus et du sein (RR = 1,24), diminution du risque de cancers de l'endomètre et des ovaires	
Fréquence de patient avec effet indésirable par nombre de patients traités	Très fréquent	$\geq 1 / 10$	$\geq 10 \%$
	Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$	Entre 1 et 10 %
	Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	Entre 1 ‰ et 1 %
	Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$	Entre 0,1 et 1 ‰
	Très rare	$< 1/10\ 000$	$< 0,1 \%$

Tableau 21 : Exemples de médicaments cancérogènes avec les fréquences d'apparition d'après les RCP (26, 40, 69, 70)

Nous pouvons aussi citer la cyprotérone (anti-androgène) qui a fait l'objet d'une réévaluation en octobre 2018 par l'ANSM en raison du risque accru de méningiomes (tumeurs généralement bénignes). Ce risque dépend des doses reçues et de la durée de traitement : multiplié par 7 pour un traitement de plus de 6 mois et par 20 au-delà de 5 ans à 50 mg/j (71). Pour cette molécule, des cas de tumeurs hépatiques bénignes et malignes ont été décrits (fréquence : rare ou exceptionnel).

Hypersensibilités

L'allergie auto-déclarée (rapportée par le patient) aurait une prévalence d'environ 8 % selon une méta-analyse de 2017 (72). Les symptômes décrits sont principalement cutanés (68 %) et anaphylactiques ou systémiques (11 %). Les médicaments les plus impliqués sont les antibiotiques, les AINS et les anesthésiques. La fréquence d'allergie auto-déclarée est plus élevée chez les femmes et les patients issus d'études dans le milieu médical (par rapport à celles en population générale). Seules 3 études sur les 53 analysées ont effectué des tests de confirmation d'hypersensibilité.

L'incidence du syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) est inconnue actuellement, sa mortalité est d'environ 10 %. Concernant les syndromes de Stevens – Johnson et de Lyell, l'incidence serait de 3 cas / million / an et la mortalité est estimée à 35 %. Pour ces 3 syndromes, les médicaments les plus impliqués sont l'allopurinol et les antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, etc.) (33).

2.1.2. Opiïdes

Les médicaments opioïdes constituent actuellement un problème de santé publique en raison notamment de l'augmentation croissante de prescriptions et de leurs effets indésirables. Il existe aujourd'hui une épidémie d'overdose aux opiacés, surtout aux Etats-Unis (environ 48.000 décès en 2017) et au Canada. Plus de 17 % des Français ont eu au moins 1 prescription d'antalgiques opioïdes en 2017 (73). L'évolution de la consommation entre 2004 et 2017 est résumée dans le tableau suivant.

	Evolution en pourcentage		
Opioides faibles	Codéine	Tramadol	Opium
	+ 150 %	+ 123 %	+ 244 %
Opioides forts	Morphine	Oxycodone	Fentanyl
	+ 22 %	+ 1350 %	+ 71 %

Tableau 22 : Evolution de la consommation d'opioïdes entre 2004 et 2017 en France

(73)

	Prévalence	Evolution 2000 - 2017
Hospitalisations	40 cas / 1 000 000	+ 167 %
Décès	3,2 cas / 1 000 000	+ 146 %

Tableau 23 : Evolution des hospitalisations et des décès liés aux opioïdes en France

(73)

Les intoxications accidentelles aux opioïdes ont causées 2.586 hospitalisations en 2017 (3,7 fois plus qu'en 1997), et 207 décès en 2015 (augmentation de 172 % par rapport à 2000) (39). L'étude française DRAMES de 2016 (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) a relevé 259 décès liés à l'abus d'opioïdes (méthadone, buprénorphine et opioïdes licites) (74). Il s'agit de la 1^{ère} cause de mort par overdose en France.

	Décès directs	Décès indirects	Total	Evolution 2012- 2016
Méthadone	148	4	152	↘
Buprénorphine	42	5	47	↘
Opioides licites	57	3	60	↗

Tableau 24 : Résultats de l'étude DRAMES 2016 (74)

L'étude française DTA de 2016 (Décès toxiques par antalgiques) décrit 94 décès dont 44 % avec le tramadol, 26 % avec la morphine, 19 % avec la codéine et 9,5 % avec l'oxycodone (75).

2.1.3. Anticoagulants

Les anticoagulants constituent une part importante de l'iatrogénie médicamenteuse en France. Le terme anticoagulant comprend les anti-vitamines K (AVK), les anticoagulants oraux directs (AOD) et les héparines (de bas poids moléculaire HBPM et non fractionnée HNF). En 2013 et en France, 3,12 millions de personnes ont reçu ou utilisé au moins un anticoagulant (76).

L'effet indésirable majeur des anticoagulants est évidemment l'hémorragie. Il est accentué par l'existence de facteurs de risques de saignement tels que les maladies de l'hémostase, la thrombopénie, les lésions intestinales ou encore les interactions médicamenteuses.

Anti-vitamines K	Acénomoumarol – Mini-Sintrom et Sintrom [®] Fluindione – Previscan [®] Warfarine – Coumadine [®]
Anticoagulants oraux directs	Apixaban – Eliquis [®] Dabigatran – Pradaxa [®] Rivaroxaban – Xarelto [®]
Héparines de bas poids moléculaire	Daltéparine – Fragmine [®] Énoxaparine – Lovenox [®] et biosimilaire Nadroparine – Fraxiparine et Fraxodi [®] Tinzaparine – Innohep [®]
Héparines non fractionnées	Héparine calcique – Calciparine et Panpharma [®] Héparine sodique – Choay et Panpharma [®]

Tableau 25 : Anticoagulants commercialisés en France en 2019 (40)

Le dernier rapport de l'ANSM sur les anticoagulants indique que les anti-vitamines K sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves (12,3 % en 2007). Il s'agit également des médicaments les plus responsables d'accidents iatrogènes graves (31 % en 2009). En France, nous estimons le nombre de décès liés aux hémorragies sous AVK à 5.000 par an (76).

Les incidences et la gravité des hémorragies sont similaires entre les AOD et la warfarine. Par contre au cours des études cliniques, il a été rapporté des taux de saignements gastro-intestinaux plus élevés et intracrâniens plus faibles qu'avec la warfarine. La posologie des AVK est à déterminer individuellement pour chaque patient à l'aide d'un suivi biologique. Les AVK sont particulièrement à risque en raison de multiples facteurs pouvant interagir avec le traitement (notamment alimentation et médicaments). Les AOD ne nécessitent pas de surveillance spécifique mais des précautions sont à prendre en compte en cas d'insuffisance rénale ou de patient âgé.

Il existe d'autres risques que l'hémorragie mais ils sont soit moins sévères, soit beaucoup plus rares. Les effets immuno-allergiques des AVK sont à prendre en compte (atteintes cutanées, rénales, hépatiques et hématologiques). Tout effet confondu (néphropathies « isolées », DRESS syndrome et neutropénies), l'incidence était estimée à 2,8 cas pour 10.000 patients pour la fluindione, et 1,9 cas pour 10.000 patients pour la warfarine (77).

Ces effets se déclarent en général dans les 6 premiers mois de traitement. En raison de la différence d'incidence des réactions immuno-allergiques entre les 3 AVK, la fluindione n'est désormais plus autorisée en initiation de traitement (78).

Concernant les héparines, les effets hémorragiques et les décès étaient observés de 0 à 7 % pour les HNF selon les études cliniques (0 à 2% de décès), et 0 à 3 % pour les HBPM (0 à 0,8 % de décès) (76). À part l'hémorragie, l'effet à redouter pendant un traitement par héparine est la thrombopénie. Celle de type 1 est modérée et ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Par contre, le type 2 est grave et d'origine immuno-allergique. Elle est plus fréquente lors des traitements par HNF que par HBPM, et elle peut conduire à des thromboses veineuses ou des embolies pulmonaires.

L'iatrogénie liée aux anticoagulants oraux est, au vu des données précédentes, un problème de santé publique. Les autorités de santé ont mis en place, par exemple, les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous AVK ou AOD dans le but de réduire les évènements médicamenteux graves.

2.2. Épidémiologie des addictions, des mésusages et des détournements

2.2.1. Généralités

En population générale, la prévalence de la pharmacodépendance est estimée entre 1 à 2 % d'après des études internationales (41). Elle est plus fréquente dans certains groupes de population : les usagers de drogues, les patients traités pour des troubles psychiatriques, les personnes âgées, etc.

Le risque de dépendance est à mettre en relation avec la forte consommation de psychotropes en France (surtout benzodiazépines et apparentés). 13,4 % de la population française ont eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année selon le rapport 2017 de l'ANSM (79). La consommation est toutefois en baisse depuis plusieurs années. Chez les jeunes, l'usage non médical des anxiolytiques et hypnotiques est estimé à 15 % en France (41).

La prévalence de la pharmacodépendance est estimée à environ 15 % dans la population présentant des troubles psychiatriques. Pour les toxicomanes, la prévalence du mésusage

ou de la dépendance atteint 50 %. Une étude canadienne chez les personnes âgées (plus de 65 ans) a montré une prévalence de la dépendance aux benzodiazépines de 9 % (41).

Aux États-Unis, un usage non médical est retrouvé à 5,5 % d'après une étude concernant les femmes de 18 à 86 ans (médicaments concernés : anxiolytiques, hypnotiques, stimulants, stéroïdes et opioïdes). Concernant les jeunes placés en foyer (toujours aux États-Unis), la prévalence vie entière de l'usage non médical des médicaments psychotropes est d'environ 43 % (avec 34 % pour les opioïdes et 32 % pour les benzodiazépines) (41).

Concernant le traitement substitutif aux opiacés, 99.900 personnes se sont fait rembourser un traitement par buprénorphine (7.620 par buprénorphine associée à la naloxone) et 61.700 par méthadone en 2017 en France (80). Ces nombres ne comptent pas les personnes se procurant ces médicaments par d'autres moyens. Un mésusage est retrouvé dans leur consommation : administration par voie intraveineuse ou nasale.

Acquisition illégale de médicaments

Médicaments psychotropes		Pourcentage d'acquisition illégale (%)
Opioïdes	Morphine	55,9
	Buprénorphine	13,5
	Méthadone	5,9
Anticholinergique	Trihexyphénidyle	50
Psychostimulant	Méthylphénidate	46,7
Benzodiazépines	Clonazépam	36,6
	Oxazépam	22,1
	Lorazépam	21,9
	Bromazépam	21,5
	Alprazolam	19,8
	Diazépam	17,2
	Clorazépate	16,5
Lormétazépam	7,1	
Apparentés aux benzodiazépines	Zolpidem	8,6
	Zopiclone	7,7
Antidépresseur	Miansérine	9,3
Neuroleptique	Cyamémazine	5
Antihistaminique anticholinergique	Hydroxyzine	2,2

Tableau 26 : Acquisition illégale de médicaments psychotropes en 2008 (41)

Pour évaluer les médicaments à risque de mésusage ou de dépendance, une enquête annuelle est menée par le réseau des CEIP à partir de données recueillies via les pharmaciens d'officine. Il s'agit de la surveillance et du repérage des ordonnances suspectes : l'enquête OSIAP. D'après celle de 2017 où 1.295 ordonnances falsifiées ont été recueillies, le zolpidem et le tramadol sont les deux médicaments les plus cités par les pharmaciens d'officine (81).

Molécule	Classe de médicaments	Pourcentage de citations	Evolution par rapport à 2016
Zolpidem	Hypnotique apparenté aux benzodiazépines	24 %	↘
Tramadol	Antalgique opioïde	12,3 %	↗
Alprazolam	Benzodiazépine anxiolytique	9,9 %	↗
Zopiclone	Hypnotique apparenté aux benzodiazépines	8,7 %	↗
Codéine (en association)	Antalgique opioïde	8,4 %	↗
Buprénorphine	Agoniste partiel opioïde	7,3 %	↘
Tropicamide	Mydriatique anticholinergique	6,9 %	↗
Bromazépam	Benzodiazépine anxiolytique	6,5 %	↘
Oxazépam	Benzodiazépine anxiolytique	5,6 %	↗
Codéine (comme antitussif)	Antitussif opioïde	5 %	↗
Lormétazépam	Benzodiazépine hypnotique	4,8 %	↗
Diazépam	Benzodiazépine anxiolytique	3,9 %	↗
Paracétamol	Antalgique	3,8 %	↘
Morphine	Antalgique opioïde	2,9 %	↘
Prégabaline	Antiépileptique, anxiolytique et antalgique	2,8 %	↗

Tableau 27 : Résultats de l'enquête OSIAP 2017 (81)

Les deux évolutions les plus importantes concernent le zolpidem et la codéine. La diminution du pourcentage de citations pour le zolpidem (37,4 % en 2016 contre 24 % en 2017) et l'augmentation pour la codéine peuvent s'expliquer par la modification récente des règles de prescription et de délivrance concernant ces deux molécules. Pour le zolpidem (82), la prescription doit s'effectuer désormais à l'aide d'une ordonnance sécurisée, qui est par conséquent plus compliquée à falsifier. La codéine est depuis 2017 à prescription médicale obligatoire suite à des mésusages importants (83) (nous reviendrons sur ce point ci-après), ce qui a favorisé la falsification d'ordonnances.

Parmi ce classement, seule une molécule n'est pas un médicament psychoactif : le paracétamol. Toutes les autres ont des effets au niveau du système nerveux central, et c'est, en général, la raison principale du mésusage pour ces médicaments. Les deux classes les plus représentées sont les antalgiques opioïdes et les benzodiazépines ou apparentés.

Le nombre d'ordonnances falsifiées présentées aux officines par an est estimé à plus de 50.000.

Soumission chimique

Il existe des cas de détournement d'un médicament dans un but de soumission chimique (364 cas en 2015 en France).

Substances utilisées	Pourcentages et informations
Benzodiazépines et apparentés	45 % Zolpidem +++
Antihistaminiques et divers sédatifs	21 % (dont 36 % doxylamine)
Opiacés	1,5 %
Divers médicaments	7,5 %
Substances non médicamenteuses	25 %

Tableau 28 : Soumission chimique en France en 2015 (84)

2.2.2. Médicaments les plus détournés ou les plus à risques

L'ANSM a établi une liste de médicaments psychoactifs à surveiller particulièrement en raison du risque élevé de mésusage ou de dépendance (85). Ces médicaments sont classés en stupéfiants ou en assimilés stupéfiants sauf les médicaments contenant du tramadol. À cette liste, nous rajouterons plusieurs médicaments avec un risque de mésusage.

Médicaments	Principe actif	Classe de médicaments	Règles de prescription et de délivrance
Abstral [®] , Actiq [®] , Effentora [®] , Instanyl [®] et Pecfent [®]	Fentanyl	Antalgique opioïde	Stupéfiant
Concerta [®] , Quasym [®] et Ritaline [®]	Méthylphénidate	Psychostimulant	Stupéfiant
Contramal [®] , Topalgic [®] , Ixprim [®] , Zaldiar [®] et génériques	Tramadol	Antalgique opioïde	Liste 1
Méthadone AP-HP [®]	Méthadone	Agoniste opioïde	Stupéfiant
Rivotril [®]	Clonazépam	Benzodiazépine	Assimilé stupéfiant
Stablon [®]	Tianeptine	Antidépresseur	Assimilé stupéfiant
Stilnox [®] et génériques	Zolpidem	Hypnotique apparenté aux benzodiazépines	Assimilé stupéfiant
Subutex [®] et génériques	Buprénorphine	Agoniste partiel opioïde	Assimilé stupéfiant
Rohypnol [®]	Flunitrazépam	Benzodiazépine	Retiré du marché français en 2013
Antasol [®] , Entonox [®] , Kalinox [®] et Oxynox [®]	Oxygène et protoxyde d'azote	Anesthésiques généraux	Liste 1 et réservés à l'usage professionnel ou hospitalier Non disponibles en officine
Xyrem [®]	Oxybate de sodium	Anti-narcoleptique	Stupéfiant et rétrocession dans une pharmacie à usage intérieure (PUI)

Tableau 29 : Liste des médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance par l'ANSM (85)

Opioides

Les opiacés sont une classe de principes actifs agissant en se liant aux récepteurs des opioïdes. Il existe 3 différents sous-types pour cette famille de récepteurs : les sous types μ , κ et δ . Ils ont des effets pharmacologiques différents ; leur localisation et leur proportion varie suivant les organes (système nerveux central et tissus périphériques). Les opioïdes sont principalement utilisés contre la douleur, ils possèdent également des propriétés

antitussives. Les effets secondaires les plus redoutés sont la dépression respiratoire et le phénomène de dépendance.

Récepteurs	μ	δ	κ
Agoniste endogène	Endorphines, enképhalines, dynorphines	Enképhalines, endorphines, dynorphine	Dynorphines, enképhalines, endorphines
Effets centraux			
Analgésie	+++	+	+
Sédation / Euphorie	+	-	+
Tolérance / Dépendance	+++	-	+
Dépression respiratoire	+++	+	-
Effets périphériques			
Myosis	+	-	+
Constipation	++ (péristaltisme)	++ (antisécrétoire)	

Tableau 30 : Effets des opioïdes et récepteurs (24)

Opioïde	Sous-types de récepteurs			Indications	Règles de prescription et de délivrance
	μ	δ	κ		
Morphine	+++		+	Antalgique (III)	Stupéfiant
Tramadol	+	(+)	(+)	Antalgique (II)	Liste 1
Hydromorphone	+++		+	Antalgique (III)	Stupéfiant
Fentanyl	+++			Antalgique (III)	Stupéfiant
Buprénorphine	P		--	Antalgique (III) (Temgesic [®]) Traitement substitutif aux opiacés (Subutex [®])	Assimilé stupéfiant
Méthadone	+++			Traitement substitutif aux opiacés	Stupéfiant
Naloxone	---	-	--	Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes	Liste 1

Tableau 31 : Récapitulatif des opioïdes via action pharmacologique et indications (21)

Ces molécules sont sous surveillance de l'ANSM (et des professionnels de santé) à cause des risques d'abus, de dépendance et d'usage détourné ; et également des risques de surdosage et de syndromes de sevrage.

Antalgiques

Les antalgiques opioïdes peuvent être séparés en deux classes : les opioïdes forts et faibles. Ils correspondent aux antalgiques de paliers 2 et 3. Les opioïdes forts suivent tous la législation des stupéfiants (sauf la buprénorphine : assimilé stupéfiant). Ils peuvent être comparés entre eux par leur équivalence posologique avec la morphine (antalgique opioïde de référence).

Classes	Molécule	Rapport d'analgésie avec la morphine par voie orale
Opioides faibles	Opium	1/10
	Codéine	1/6
	Tramadol	1/5
Opioides forts	Morphine	1
	Oxycodone	2
	Hydromorphone	7.5
	Buprénorphine	30
	Fentanyl (transdermique)	160

Tableau 32 : Comparaison des différents opioïdes avec le rapport d'analgésie (24, 39)

Les opioïdes forts peuvent être administrés différemment suivant leurs formes galéniques : voies orale, intraveineuse, sous-cutanée, transdermique, nasale, ou encore sublinguale. De plus, il existe de formes à libération prolongée et immédiate.

Les antalgiques opioïdes sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à intenses pour le palier 2, et le traitement des douleurs très intenses et / ou rebelles pour le palier 3. Les opioïdes faibles sont souvent associés à d'autres molécules antalgiques telles que le paracétamol ou l'ibuprofène (il est nécessaire de faire attention aux posologies en cas de prescription d'un autre médicament antidouleurs).

Pour les opioïdes forts, une titration est nécessaire afin de déterminer la dose permettant de soulager efficacement la douleur du patient, tout en évitant les effets indésirables graves.

Molécule	Morphine
Spécialités	Actiskenan [®] , Moscontin [®] , Oramorph [®] , Sevredol [®] , Skenan [®] et morphine injectable
Indications	Douleurs intenses ou rebelles aux autres antalgiques (en particulier les douleurs d'origine cancéreuse)
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques
Règles de prescription et de délivrance	Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Délivrance sur 28 jours
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs
Poudre d'opium : titré à 10% en morphine : Lamaline [®] , Izalgi [®] et Colchimax [®]	

Tableau 33 : Morphine (86)

Molécule	Fentanyl
Spécialités	Comprimés : Abstral [®] , Actiq [®] , Breakyl [®] , Effentora [®] et Recivit [®] Patchs transdermiques : Durogesic [®] , Matrifen [®] et génériques Pulvérisation nasale : Instanyl [®] et Pecfent [®]
Indications	Formes à libération immédiate : accès douloureux paroxystiques Patchs : douleurs chroniques sévères
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques
Règles de prescription et de délivrance	Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée sauf mention expresse
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs

Tableau 34 : Fentanyl (40, 86)

Molécule	Oxycodone
Spécialités	Oxycontin [®] , Oxynorm [®] , Oxynormoro [®] et génériques, Oxsynia [®]
Indications	Douleurs intenses ou rebelles aux autres antalgiques (en particulier les douleurs d'origine cancéreuse)
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques
Règles de prescription et de délivrance	Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Délivrance sur 28 jours
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs

Tableau 35 : Oxycodone (40, 86)

Molécule	Tramadol
Spécialités	Seule : Biodalgic [®] , Contramal [®] , Monoalgic [®] , Monocrixo [®] , Orozamudol [®] , Takadol [®] , Topalgic [®] , Zamudol [®] , Zumalgic [®] et génériques En association : Ixprim [®] , Skudexum [®] , Zaldiar [®] et génériques
Indications	Douleurs modérées à intenses
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques Convulsions En association : effet du paracétamol (attention au surdosage)
Règles de prescription et de délivrance	Liste 1
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs, et également effets stimulants Dopage (notamment dans le cyclisme : 4,4 % des contrôles en compétition détectent l'usage de tramadol) Surdosage volontaire

Tableau 36 : Tramadol (40, 86, 87)

Molécule	Codéine
Spécialités	Algisedal [®] , Antarène [®] , Claradol Codéine [®] , Codoliprane [®] , Dafalgan Codéine [®] , Dicotin [®] , Klipal [®] , Lindilane [®] , Novacetol [®] , Prontalgine [®] et génériques
Indications	Douleurs aiguës d'intensité modérée
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques Toxicité liée à la molécule associée : ibuprofène et paracétamol
Règles de prescription et de délivrance	Liste 1
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs Auto-substitution aux opiacés
Il existe également des médicaments antitussifs à base de codéine : Eucalyptine [®] , Euphon [®] , Neo-Codion [®] , Paderyl [®] , Polery [®] , Pulmoserum [®] et Tussipax [®]	

Tableau 37 : Codéine (40, 86)

Molécule	Buprénorphine	
Spécialités	Temgesic [®]	Orobupré [®] , Subutex [®] , Suboxone [®] et génériques
Indications	Douleurs intenses (en particulier néoplasiques ou post-chirurgicales)	Traitement substitutif à la pharmacodépendance aux opiacés
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques Troubles hépatiques (possibilité de cytolyse hépatique) Lié à l'utilisation détournée : réactions locales (voies nasale ou injectable) et risques infectieux et vasculaires	
Règles de prescription et de délivrance	Assimilé stupéfiant Durée maximale de prescription de 1 an Délivrance pour 30 jours	Assimilé stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée sauf mention expresse
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs Vente et trafic de buprénorphine	

Tableau 38 : Buprénorphine (86)

Autres opioïdes

Molécule	Méthadone	
Spécialités	Méthadone AP-HP [®] sirops et gélules	
Indications	Traitement substitutif à la pharmacodépendance aux opiacés	
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques Troubles cardiaques Dose mortelle à 1 mg/kg pour une personne naïve des opiacés (attention enfants)	
Règles de prescription et de délivrance	Stupéfiant Prescription limitée à 14 jours pour la forme sirop et 28 jours pour les gélules Délivrance fractionnée sauf mention expresse	
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs	

Tableau 39 : Méthadone (86)

Il est décrit en France des cas d'abus et de mésusages de dextrométhorphan (opioïde antitussif), notamment chez les adolescents et jeunes adultes dans un but récréatif et hallucinogène. Le risque est principalement neurologique. Dans les cas sévères, un surdosage peut entraîner des convulsions ou encore une dépression respiratoire (40, 88).

Depuis 2017, les spécialités à base de dextrométhorphanne sont listées et doivent faire l'objet d'une prescription.

Aux Etats-Unis, des cas d'abus et de mésusages de l'opéramide sont détectés, comme substitution aux opioïdes par exemple (89). Ils seraient en augmentation progressive dans ce pays. Le l'opéramide est un opioïde anti-diarrhéique, il agit par une action périphérique en raison de sa faible absorption par voie orale et de son faible passage dans le SNC (excrétion par la PgP) (21). À très fortes doses, cette molécule peut avoir une toxicité cardiaque et causer des troubles graves du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme pouvant causer des torsades de pointes ou des tachycardies ventriculaires).

Benzodiazépines

Anxiolytiques	Alprazolam, bromazépam, clorzébate, clobazam, diazépam, lorazépam, nordiazépam, oxazépam et prazépam
Hypnotiques	Estazolam, lormétazépam, loprazolam et nitrazépam
Anti-convulsivantes	Diazépam, clonazépam et clobazam
Pharmacodynamie	Agonistes des sous-unités α / γ des récepteurs GABA _A Augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore Génération d'un potentiel d'action post-synaptique inhibiteur Propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, anti-convulsivantes et amnésiantes
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire (surtout si autres substances) Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques et psychiatriques (amnésie antérograde, troubles du comportement, cauchemars, hallucinations, etc.) Sommeil paradoxal raccourci
Règles de prescription et de délivrance	Liste 1 Prescription maximale : 12 semaines pour les anxiolytiques et 28 jours pour les hypnotiques Assimilé stupéfiant pour le clonazépam.
Molécules les plus concernées par des ordonnances suspectes en 2017	Alprazolam, bromazépam, oxazépam et lormétazépam
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants et dépresseurs Désinhibition Soumission chimique (bromazépam et clonazépam)

Tableau 40 : Benzodiazépines (21, 79, 81, 86)

Apparentés aux benzodiazépines

Molécules	Zolpidem et zopiclone
Pharmacodynamie	Agonistes des récepteurs GABA _A (préférentiellement sous unité α_1) Absence de propriétés anti-convulsivantes et myorelaxantes
Risques liés à la prise	Dépression respiratoire (surtout si autres substances) Dépendance et syndrome de sevrage Sédation et troubles neurologiques et psychiatriques (amnésie antérograde, troubles du comportement, cauchemars, hallucinations, etc.)
Règles de prescription et de délivrance	Prescription limitée à 28 jours Liste 1 pour le zopiclone Assimilé stupéfiant pour le zolpidem
Raison du détournement	Recherche des effets euphorisants (surtout zolpidem) et dépresseurs Soumission chimique (zolpidem)

Tableau 41 : Apparentés aux benzodiazépines (21, 79, 86)

Divers

Molécule	Méthylphénidate
Spécialités	Concerta [®] , Médikinet [®] , Quasym [®] , Ritaline [®] et génériques
Pharmacodynamie	Stimulant du SNC Mécanisme non élucidé : probablement inhibition de la recapture présynaptique de la noradrénaline et de la dopamine dans le striatum ; et augmentation de la concentration dans la fente synaptique de ces 2 neurotransmetteurs
Risques liés à la prise	Risques cardiovasculaires et neuropsychiatriques Dépendance en cas de fortes doses ou de mésusage
Règles de prescription et de délivrance	Stupéfiant
Raison du détournement	Recherche d'un effet stimulant Sevrage ou substitution à la cocaïne

Tableau 42 : Méthylphénidate (21, 41, 86)

Molécule	Tianeptine
Spécialités	Stablon [®] et génériques
Pharmacodynamie	Inducteur de la recapture présynaptique de la sérotonine Structure chimique de type amphétaminique
Risques liées à la prise	Dépendance Troubles cardiaques et neurologiques
Règles de prescription et de délivrance	Assimilé stupéfiant Prescription limitée à 28 jours
Raison du détournement	Effet dépresseur et anxiolytique

Tableau 43 : Tianeptine (40, 41, 86)

Molécule	Tropicamide
Spécialités	Mydriaticum [®]
Pharmacodynamie	Anticholinergique
Risques liées à la prise	Symptômes anticholinergiques avec troubles neurologiques (Mésusage par injection intraveineuse)
Règles de prescription et de délivrance	Liste 1 Flacon réservé à l'usage professionnel
Raison du détournement	Fins récréatives Effets euphorisants et hallucinogènes Atténuation du syndrome de sevrage aux opiacés

Tableau 44 : Tropicamide (40, 86)

D'autres médicaments anticholinergiques sont détournés comme le trihexyphénidyle (Artane[®] et Parkinane[®]). Son usage semble se limiter aux populations très précarisées et présentant des troubles psychiatriques (à faible dose : soutien pour supporter les conditions de vie dans la rue ; et à forte dose : effets hallucinogènes) (41).

Molécule	Prégabaline
Spécialités	Lyrica [®] et génériques
Pharmacodynamie	Agoniste GABAergique (analogue structural du GABA) Action via la sous-unité $\alpha 2$ - δ des canaux calciques voltage-dépendants du SNC
Risques liées à la prise	Troubles neurologiques Dépendance
Règles de prescription et de délivrance	Liste 1
Raison du détournement	Effets anxiolytiques, antalgiques et euphorisants Potentialisation des effets de la méthadone

Tableau 45 : Prégabaline (21, 40, 41, 86)

Le nombre d'ordonnances falsifiées de prégabaline est en augmentation ces dernières années en France, signe d'abus et de mésusages (41, 81).

Le mésusage d'antihistaminiques H1 est également retrouvé en France. Les molécules détournées sont principalement des antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques (diphenhydramine, prométhazine, oxoméazine, etc.). Le but du mésusage est la recherche d'effets stimulants, hallucinogènes (fins récréatives). Il s'agit surtout d'une consommation par des adolescents ou des jeunes adultes. Il existe des cas de soumission chimique avec des antihistaminiques, notamment avec la doxylamine (84).

2.3. Consommations de médicaments chez les lycéens

La consommation de médicaments par les adolescents en France est relativement peu étudiée. L'importance de cette consommation est à relativiser dans le cadre de cette thèse puisque l'objectif est de sensibiliser cette population aux risques liés à la prise de médicaments sur le long terme. Cependant, il est toujours intéressant d'observer leur comportement par rapport à la prise de médicaments, et d'étudier les effets d'une action de prévention sur le court terme. Il est nécessaire d'étudier les raisons de la consommation, ainsi que la manière dont les médicaments sont obtenus, sans pour autant y porter de jugements.

La prise de médicaments est parfois en relation avec la prise d'alcool ou de drogues illicites comme le cannabis. Il existe un contexte de dopage, et de prises de substances à usage récréatif.

La plupart des études portent sur l'usage de drogues chez les jeunes, notamment via les études ESPAD (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*), ESCAPAD (Enquête sur la santé et les consommations réalisée lors de la Journée Défense et Citoyenneté) et HBSC (*Health Behaviour in School-aged Children*). Ces études se concentrent principalement sur la consommation d'alcool, de tabac, de cannabis et autres drogues illicites.

2.3.1. État de la littérature et données de santé publique

Une étude de 2002 réalisée par un médecin scolaire a décrit la consommation de médicaments chez 173 élèves d'un lycée professionnel (90).

Consommation Symptômes	Plus d'une fois par semaine	Rarement	En automédication
Céphalées	13,9 %	71,7 %	61 %
Maux de ventre	3 %	53 %	38 %
Dorsalgie	3 %	18 %	9,2 %
Fatigue	3 %	11,6 %	10 %
Anxiété / Nervosité	7 %	14,5 %	8,7 %
Insomnie	4,6 %	10,4 %	8,7 %

Tableau 46 : Consommation de médicaments chez les lycéens par symptômes décrits au cours des 4 mois précédents (90)

Obtention Symptômes	Ordonnance médicale	Pharmacie familiale	Parent(s)	Infirmierie	Amis
Céphalées	54 %	39 %	45 %	24 %	1 %
Maux de ventre	52 %	31 %	44 %	11 %	> 1%
Dorsalgie	58 %	30 %	22 %	/	/
Fatigue	36 %	40 %	28 %	/	/
Anxiété / Nervosité	60 %	23,7 %	16 %	> 1%	> 1%
Insomnie	44,5 %	22,2 %	29,5 %	/	/

Tableau 47 : Modes d'obtention des médicaments chez les lycéens par symptômes décrits au cours des 4 mois précédents (90)

Symptômes	Céphalées	Maux de ventre	Dorsalgie	Fatigue	Anxiété / Nervosité	Insomnie
Consommation pendant les 8 jours précédents	51 %	30,6 %	8 %	7 %	9,8 %	7 %

Tableau 48 : Consommation de médicaments chez les lycéens par symptômes décrits au cours des 8 jours précédents (90)

Les principales conclusions de cette étude de 2002 sont :

- Une part importante de lycéens consomment des antalgiques (86,5%) et majoritairement en automédication (le paracétamol est la molécule la plus utilisée dans cette population).
- L'obtention des médicaments est, en général, réalisée par ordonnance médicale, suivie par la pharmacie familiale et les parents. Les lycéens utilisent beaucoup de médicaments provenant de la pharmacie familiale. Au contraire, l'obtention via des amis ou connaissances est négligeable.
- La part d'automédication est élevée.

La prise dans la pharmacie familiale et la part d'automédication montrent que la consommation de médicaments se fait sans conseil médical, d'où un possible risque de mésusage du médicament. De même, l'obtention via les parents induit également un risque au niveau de la prise, puisqu'elle dépend des connaissances et perceptions du parent.

Cette étude est ancienne (plus de 16 ans) mais donne des indications concernant la consommation de médicaments. Il existe également un biais de sélection puisque l'étude a été réalisée dans un lycée professionnel et non en population générale.

Concernant la prise de psychotropes chez les adolescents, un article de 2004 détaille leur consommation (91). Les psychotropes concernés sont principalement des anxiolytiques ou des hypnotiques, mais il décrit des consommations d'antiparkinsoniens, de substituts aux opiacés ou encore de neuroleptiques. Les données sont explicitées dans le tableau ci-après.

Sexe	Femme	Homme
Pourcentage ayant déjà utilisé un psychotrope à 17 ans	29 %	11 %
Pourcentage ayant utilisé un psychotrope dans le mois	14 %	4 %
Âge de début des consommations	15 ans	14,6 ans
Pourcentage ayant pratiqué l'automédication à partir de la pharmacie familiale	15 %	
Pourcentage de consommateurs avec 1 à 2 prises dans l'année	40 %	
Pourcentage de consommateurs avec plus de 10 prises dans l'année	30 %	

Tableau 49 : Consommation de psychotropes à l'adolescence en 2004 (91)

Ces informations montrent qu'une part importante de la population féminine a déjà consommé des psychotropes à 17 ans. L'automédication avec la pharmacie familiale était retrouvée dans environ 15 % des cas.

Les auteurs distinguent parmi les personnes âgées entre 14 et 24 ans deux types de populations sur le terrain (unité de consultation pour adolescents et jeunes adultes présentant des conduites addictives) :

- Les surconsommateurs de benzodiazépines : en général avec des prescriptions médicales mais perte de contrôle de la consommation.

- Les polyconsommateurs avec association de médicaments et substances illicites (cannabis, crack, etc.), cette population consomme dans un but festif et récréatif. Ce sont souvent des personnes en situation de précarité.

Une enquête de 2016 de l'observatoire français des drogues et toximanies (OFDT) a étudié l'expérimentation de médicaments psychotropes chez les jeunes de 17 ans avec des données de 2014, et a regardé l'évolution par rapport à 2011 (92).

	Ensemble 2011 (n = 27 042)	Ensemble 2014 (n = 22 023)	Evolution 2011 -2014
Anxiolytiques	15 %	15,8 %	↗
Hypnotiques	10,7 %	12,6 %	↗
Antidépresseurs	5,6 %	5,8 %	↗
Méthylphénidate (RITALINE®)	1,3 %	1,1 %	↘

Tableau 50 : Expérimentation de médicaments psychotropes à 17 ans en 2014 – OFDT (92)

Dans l'étude Baromètre Santé 2010 de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), une consommation illicite de produits de substitution aux opiacés est décrite (93). Le nombre d'expérimentateurs et d'usagers est inférieur par rapport à d'autres drogues illicites (cocaïne, ecstasy, amphétamines, héroïne, etc.). Cette consommation de produits de substitution est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Expérimentateurs de produits de substitution aux opiacés		
Population	15 - 30 ans	15 – 19 ans
Buprénorphine	1 %	0,1 %
Méthadone	0,5 %	0,1 %
Usagers de produits de substitution aux opiacés		
Population	15 - 30 ans	15 – 19 ans
Buprénorphine	0,5 %	> 0,1 %
Méthadone	0,2 %	0,1 %

Tableau 51 : Expérimentateurs et usagers de produits de substitution aux opiacés (93)

D'après cette étude, la consommation de méthadone et de buprénorphine est très faible chez les adolescents comparativement aux autres drogues illicites. Il faut prendre en compte que la population concernée est souvent très précarisée et par conséquent difficilement joignable dans le cadre d'une telle étude en population générale (possible biais de sélection). Néanmoins, cette consommation est très risquée en raison de la dangerosité des molécules pour les patients naïfs (expérimentateurs). Par exemple, la méthadone est mortelle pour des doses de 1 mg/kg chez les patients naïfs. D'après l'étude DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) de 2016, il y a

eu 148 décès directs liés à la prise de méthadone (soit un peu plus de 36 %) et 4 décès indirects (74). Concernant la buprénorphine, 42 décès directs ont été recensés (soit un peu plus de 10 %) et 5 décès indirects.

Concernant l'utilisation de substances pour améliorer les performances intellectuelles ou physiques, il existe également une consommation chez les lycéens. D'après l'enquête ESPAD 2015, les informations recueillies sur cette consommation au cours des 12 mois précédents sont explicitées dans le tableau suivant (94).

Raisons de la consommation	Améliorer les performances	Gérer le stress	Lutter contre la fatigue	Agir contre la douleur
Pourcentage de lycéens ayant utilisé une ou des substances	7 %	13,7 %	16,7 %	28,6 %

Tableau 52 : Usage de produits dans le cadre d'activités sportives non scolaires au cours des 12 mois précédents l'étude ESPAD 2015 (94)

Toujours d'après cette étude, les hommes utilisent significativement plus de substances dans le but d'améliorer les performances physiques que les femmes (94). À l'inverse, les femmes utilisent significativement plus de substances dans les buts de gérer le stress, lutter contre la fatigue et agir contre la douleur. Il existe une différence significative entre le nombre de consommateurs provenant de lycées généraux ou techniques et le nombre de consommateurs provenant de lycées professionnels. Il est plus élevé dans les lycées professionnels. Ces données sur la consommation de substances peuvent inclure des prescriptions médicales.

Les substances les plus citées ne sont pas des médicaments, ce sont les boissons énergisantes. Après celles-ci, ce sont les antidouleurs ou les anti-inflammatoires, et les produits à base de vitamines ou de caféine à haut dosage. La prise de stimulants (amphétamines et cocaïne), de corticoïdes, ou encore d'anabolisants est négligeable dans cette étude.

Nombre de prise(s)	Aucune	Une fois ou deux	3 fois ou plus
Pourcentage de lycéens concernés	84 %	9 %	6 %

Tableau 53 : Prises de substance dans le cadre d'un examen au cours des 12 mois précédents – ESPAD 2015 (94)

Quinze pourcents des lycéens ont utilisé au moins un produit dans le cadre d'un examen. La consommation de substances pour améliorer les performances intellectuelles est majoritairement une pratique féminine contrairement à celle pour améliorer les

performances sportives. L'étude ne permet pas de distinguer les produits utilisés. Il existe une différence statistiquement significative de consommation entre les différents niveaux scolaires : elle est plus élevée en terminale qu'en seconde ou en première (en raison du baccalauréat).

Concernant la contraception médicamenteuse, il existe une consommation importante chez les femmes françaises de 15 à 19 ans (population non enceinte, non stérile, ayant eu une relation sexuelle avec un homme au cours des douze derniers mois et ne souhaitant pas avoir d'enfant) (étude Baromètre Santé 2016) (95). Dans la population étudiée, environ 65 % des jeunes de 15 à 19 ans utilisent une contraception médicamenteuse. Les données sont détaillées dans le tableau suivant.

	Médicaments			Aucun
	Pilule	Patch / Anneau	Implant	
Pourcentage de femmes de 15 - 19 ans	60,4 %	1,1%	3,5 %	35 %
	65 %			

Tableau 54 : Contraception médicamenteuse des femmes de 15-19 ans concernées par la contraception en France en 2016 - Baromètre Santé (95)

Le médicament le plus utilisé pour la contraception est la pilule : c'est ce qui prime dans la classe d'âge 15 - 19 ans par rapport au reste de la population. Le terme « pilule » regroupe les contraceptifs oraux estroprogestatifs (1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} générations) et les contraceptifs oraux progestatifs. Les autres médicaments sont peu utilisés. Le patch contraceptif commercialisé en France est Evra[®] (estroprogestatif), et les anneaux vaginaux contraceptifs sont Nuvaring[®] et ses génériques (également estroprogestatif). Le seul implant commercialisé en France est Nexplanon[®] (progestatif seul). Par rapport à 2010, les patchs, anneaux et implants contraceptifs sont plus utilisés par les femmes de 15 à 19 ans (95).

Dans la même population étudiée, les données de l'étude Baromètre Santé 2016 montrent également qu'un nombre important de femmes de 15 à 19 ans ont recours à la contraception d'urgence (Norlevo[®] et génériques à base de lévonorgestrel, ou Ellaone[®] à base d'ulipristal) (96). En effet, 21,4 % des femmes de 15 à 19 ans ont utilisé au moins une fois la contraception d'urgence au cours des 12 mois précédents l'étude.

Utilisation de la contraception d'urgence	Une seule fois	Plusieurs fois	Au moins une fois
Pourcentage de femmes de 15-19 ans	15 %	6,4 %	21,4 %

Tableau 55 : Utilisation de la contraception d'urgence chez les femmes de 15 à 19 ans en France en 2016 (96)

À toutes ces données, il faut tenir compte de la morbidité chez les adolescents (asthme, épilepsie, diabète de type 1, pathologies psychiatriques). D'après les données de l'Assurance Maladie et de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), 147.670 adolescents (15 à 19 ans) étaient en affection longue durée en 2016, soit environ 3,7 % de cette population (97) (98). Ce sont principalement des pathologies nécessitant une prise en charge médicamenteuse.

2.3.2. Comportements par rapport aux médicaments

L'adolescence est une période de changements physiques et psychologiques pendant laquelle une personne apprend à devenir autonome et à faire ses propres choix. C'est une phase d'émancipation qui laisse place à de nombreuses expérimentations dans la vie de l'adolescent (tabac, alcool, cannabis voire autres drogues illicites, vie sexuelle et sociale, etc.). L'expérimentation de médicaments est moindre que celles citées précédemment mais est à prendre en compte car elle peut aussi avoir des conséquences importantes sur la vie et l'avenir d'une personne. Différents facteurs vont influencer sur le comportement général de l'adolescent, ils peuvent être individuels, sociaux ou encore environnementaux (99). Le schéma suivant de l'OMS décrit les influences externes et internes au niveau de la santé de l'adolescent.

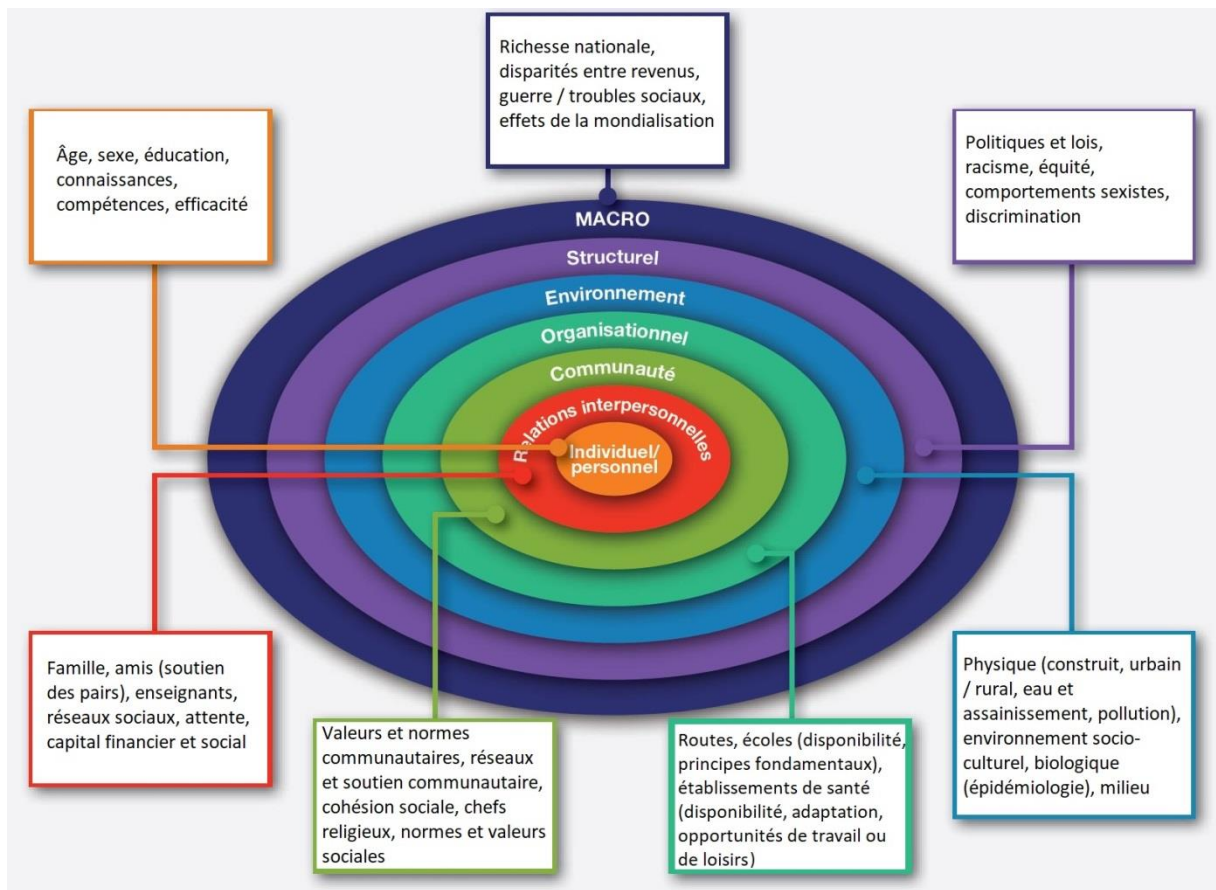


Figure 6 : Déterminants de la santé et du développement de l'adolescent – OMS 2014
(99)

Les facteurs personnels vont impacter la santé d'un individu : les facteurs génétiques (effet d'un médicament, dépendance, pathologies), l'âge, le sexe, et également l'éducation (connaissances médicales, comportement par rapport à un problème de santé). Ces facteurs peuvent aussi influencer la consommation de médicaments et le rapport qu'à la personne avec ceux-ci. La dépendance à une substance dépend de facteurs génétiques par exemple, et l'adolescence est une période particulièrement à risque pour cette problématique.

Les influences externes vont modifier le comportement : le cercle familial, amical et / ou social peut impacter le comportement en santé. Dans le cas de l'adolescence, il peut exister des incitations à expérimenter différentes substances à commencer par l'alcool et le tabac. Il y a peu à peu une normalisation des usages récréatifs de substances, y compris des médicaments.

Enfin, les facteurs environnementaux et structurels peuvent influencer la consommation de médicaments via les conditions de vie, les lois, les politiques et système de santé.

D'après l'étude réalisée sur 173 élèves en 2002 dans un lycée professionnel, l'automédication est une pratique courante pour les symptômes courants (maux de tête ou de dos, troubles digestifs, etc.) chez les adolescents (90). Environ un tiers des lycéens ne lisent jamais la notice du médicament consommé (et par conséquent les effets secondaires). À propos du besoin d'informations, 80 % des élèves n'étaient pas intéressés par une information sur les différents types de médicaments. Par contre, plus 50 % des lycéens étaient intéressés par une information médicale sur les drogues et la dépendance.

Concernant l'usage détourné de psychotropes par les adolescents, les motivations à consommer sont multiples d'après une enquête qualitative de l'OFDT (92) :

- **La curiosité** par rapport à l'effet d'une substance : expérimentation pour connaître de nouvelles sensations. Cet aspect est renforcé par le fait que des relations consomment la substance et y trouvent un intérêt.
- **La recherche de plaisir ou d'amusement** : prise de substance pour ressentir de l'euphorie ou une sensation de bien-être notamment dans un contexte festif, et souvent en association avec d'autres produits.
- **La lutte contre l'insomnie et le stress** : prise de substance contre l'anxiété par rapport à des difficultés vécues (sociales, professionnelles, ou personnelles).
- **La réussite scolaire ou universitaire** : prise de médicaments pour améliorer la concentration, et renforcer la capacité à subir des charges de travail élevées.
- Le remplacement d'une substance par une autre.

L'enquête évoque le fait que la plupart des jeunes interrogés veulent arrêter (ou ont déjà arrêté) cette consommation dans le futur, en raison des effets secondaires subis ou observés chez d'autres usagers (perte de mémoire, syndromes de sevrage, vomissements importants). Une deuxième raison est mise en avant : les consommateurs ne pensent pas que la prise de médicaments soit une méthode adéquate sur le long terme pour obtenir les effets recherchés.

L'usage détourné commence parfois par une prescription médicale, à partir de laquelle se produit une perte de contrôle de la consommation de médicaments (cas des ordonnances avec une longue durée de prescription). Cette enquête souligne également l'importance du rôle des proches et de l'environnement social dans les débuts de la consommation de psychotropes.

En plus des psychotropes, d'autres médicaments sont détournés notamment par les adolescents. En 2016, une alerte a été donnée concernant l'usage détourné de médicaments antitussifs (opiacés et antihistaminiques) dans un but récréatif (boisson nommée *purple drank*) (100).

2.4. Médicaments en vente libre à risques

2.4.1. Paracétamol

Contexte

Le paracétamol (ou *acetaminophen* en anglais) est l'une des molécules antalgiques les plus utilisées dans le monde, et également en France. De nombreuses spécialités pharmaceutiques contiennent du paracétamol (123 contenant seulement ce principe actif et 77 en association avec d'autres molécules selon le Vidal (101)), et la plupart sont en vente libre en officine (médicament à PMF et disponible en libre accès). Les 3 premières spécialités avec PMF les plus vendues en officine en 2013 contiennent du paracétamol (102) ; il s'agit de Doliprane[®], Dafalgan[®] et Efferalgan[®]. Leur consommation est en augmentation depuis de nombreuses années (+ 53 % en doses journalières pour 1.000 habitants en France entre 2006 et 2015 (103)). La toxicité du paracétamol est bien connue des professionnels de santé, mais moins de la population générale (104). En Suède par exemple, le nombre annuel de cas d'intoxications au paracétamol a presque doublé entre 2006 et 2013 avec la possibilité de vente du paracétamol en grande surface en 2009, conduisant au retour de l'interdiction de vente pour la forme comprimé en dehors des pharmacies (105).

Indications / Contre-indications

L'indication du paracétamol est le traitement de la douleur d'intensité légère à modérée ou de la fièvre, où il est souvent utilisé en 1^{ère} intention. Cette molécule est classée comme antalgique de palier 1 et antipyrétique. Les contre-indications sont l'hypersensibilité au paracétamol, l'insuffisance hépatocellulaire sévère et les pathologies hépatiques aiguës (également pour la forme suppositoire : les antécédents récents de rectite, d'anite ou de rectorragie). L'utilisation est possible pendant l'allaitement et la grossesse aux doses usuelles.

Structure chimique et pharmacodynamie

Le nom chimique du paracétamol est N-acétyl-para-aminophénol.

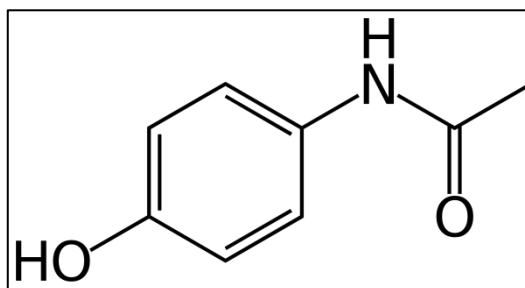


Figure 7 : Formule topologique du paracétamol

Le mécanisme d'action du paracétamol est encore mal connu malgré son importante utilisation en médecine, il agit néanmoins par une action centrale et périphérique. Il inhiberait la cyclooxygénase 3 (COX-3) au niveau du système nerveux central (SNC) et également le site catalytique de la peroxydase PGHS. Il augmenterait les effets de la sérotonine 5-HT avec une modulation de l'influx nerveux via une action supra spinale (inhibition de la voie descendante de la douleur) (24). Il augmenterait le seuil de stimulus douloureux.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

L'absorption du paracétamol par voie orale est totale et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 60 minutes pour la forme comprimé, gélule et poudre ; et en 15 minutes pour la forme comprimé effervescent. L'absorption est plus lente pour la forme galénique suppositoire, la concentration plasmatique est maximale en 2 à 3 heures.

Le paracétamol est distribué à concentrations égales dans les différents organes et tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisation

La métabolisation du paracétamol est principalement effectuée au niveau du foie, par des mécanismes de glucuroconjugaison et de sulfoconjugaison. Il peut également être

transformé dans certains cas par une autre voie via le cytochrome P450 2E1 en métabolite toxique : le N-acétyl benzoquinone imine (NAPQI) qui est la cause majoritaire des effets indésirables du paracétamol. Le NAPQI est rapidement neutralisé physiologiquement par le glutathion (conjugaison avec la cystéine et l'acide mercaptopurique) et éliminé dans les urines (106). Dans certaines conditions, cette élimination s'effectue mal et induit une toxicité. Nous aborderons ce point ci-après.

Elimination

L'élimination du paracétamol après métabolisation est principalement urinaire (90 % de la dose administrée est éliminée par le rein en 24h). La demi-vie d'élimination est de 2 heures après administration par voie orale, et de 4 à 5 heures après une administration par voie rectale.

Posologie

Pour les nourrissons et les enfants, la posologie recommandée pour le paracétamol est de 15 mg/kg par prise toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 60 mg/kg/j. Pour les adultes, c'est la même dose maximale qui prévaut : 60 mg/kg/j sans dépasser 4 g par jour. Les recommandations, pour les adultes ayant un poids supérieur à 60 kg, conseillent une posologie de 1 g par prise sans dépasser 3 g par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère, le délai entre deux prises est d'au moins 8 heures.

Interactions médicamenteuses

Il n'existe que peu d'interactions décrites concernant le paracétamol. L'une d'elles est l'association avec un anticoagulant anti-vitamine K lorsque le paracétamol est utilisé aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours successifs ; il existe alors un risque d'augmentation de l'effet anticoagulant avec une élévation de l'*International Normalized Ratio* (INR) et par conséquent du risque hémorragique (49). Si la dose maximale de paracétamol est nécessaire, la conduite à tenir est de contrôler l'INR lors de l'association et éventuellement d'adapter la posologie de l'AVK.

L'administration de paracétamol en association avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques doit être prise en compte. De même, la prise concomitante avec des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 (notamment certains médicaments antiépileptiques) doit être considérée théoriquement à risque.

Effets indésirables et toxicité

Toxicité hépatique

Mécanisme de la toxicité

La toxicité hépatique du paracétamol survient lorsque le NAPQI est créé en grande quantité via le cytochrome P450 2E1, essentiellement après saturation des 2 autres voies principales de métabolisation (la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison). Cette saturation intervient généralement lors de surdosage en paracétamol ou dans certains cas particuliers.

Normalement, le NAPQI est métabolisé par le glutathion après conjugaison avec la cystéine et l'acide mercaptopurique en composés non-toxiques. Cependant, cette voie est également saturable par déficit en glutathion à des doses importantes de paracétamol. Le NAPQI s'accumule, se fixe aux protéines hépatiques (notamment aux protéines mitochondriales) menant par des mécanismes oxydatifs à la dégradation de lipides membranaires et au final à une nécrose de l'hépatocyte (107).

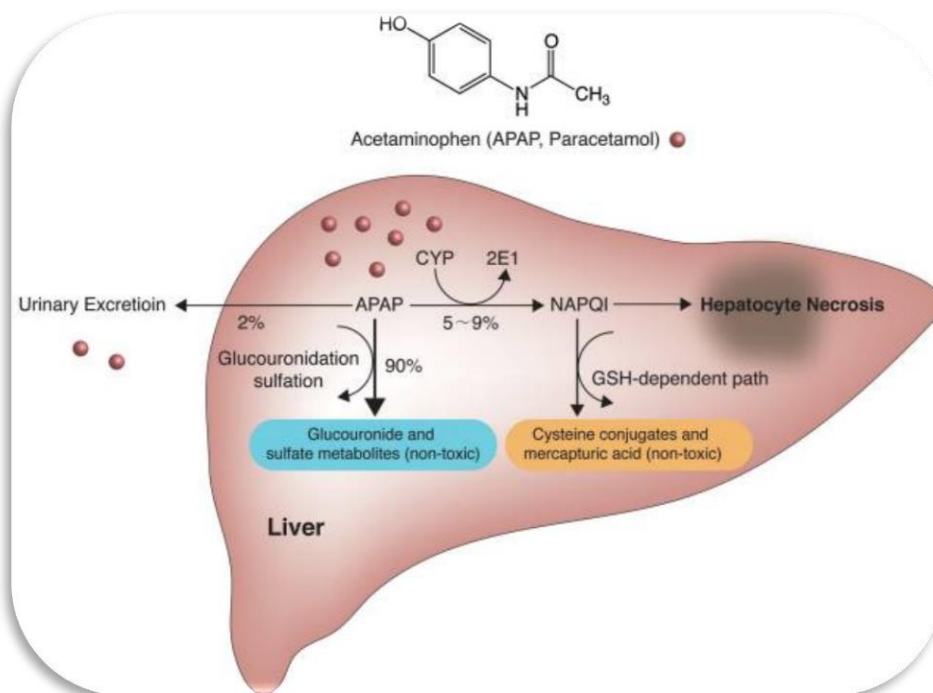


Figure 8 : voies métaboliques du paracétamol (107)

Une nécrose cellulaire importante expose au risque d'hépatite aiguë qui peut conduire au décès dans les cas graves. La première phase clinique de l'intoxication au paracétamol (0 -

24h) est généralement asymptomatique ou associée à des troubles digestifs mineurs. La seconde phase (24 - 48h) correspond au début de l'atteinte hépatique avec des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, un ictère et une oligurie. Durant la troisième phase (48 - 96h), la cytolyse est très importante et cause une insuffisance rénale aiguë (IRA), une encéphalopathie et une coagulopathie. La quatrième et dernière phase clinique (+ 96h) est dite de phase de « récupération » : où il y a soit amélioration spontanée, soit nécessité de pratiquer une transplantation hépatique ou soit décès (108).

La dose toxique unitaire est d'environ 10 g pour un adulte, et entre 100 et 150 mg/kg pour un enfant. C'est pourquoi, en France, le conditionnement est limité à 8 g de paracétamol par boîte pour les formes destinées aux adultes.

Facteurs de risque

Le déficit en glutathion est un facteur de risque très important. Il survient notamment dans les situations cliniques suivantes : alcoolisme chronique, malnutrition ou période de jeûne prolongée, grossesse et lors de prises répétées de paracétamol.

Les inducteurs enzymatiques du CYP 450 2E1 peuvent augmenter la toxicité du paracétamol en cas de surdosage (phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, isoniazide, etc.). L'induction est un processus lent à se mettre en place (2 à 4 semaines) car il nécessite une transcription de gènes. L'alcool et le tabac joueraient également un rôle dans l'induction de ce cytochrome.

Concernant l'alcool, la prise occasionnelle aurait un effet protecteur par compétition métabolique. Cependant, la période de sevrage d'un alcoolisme chronique est très à risque d'intoxication même avec des doses thérapeutiques de paracétamol (109).

L'association du paracétamol avec des médicaments entrant en compétition pour la glucuroconjugaison est aussi un facteur de risque (triméthoprime, sulfaméthoxazole, zidovudine, etc).

Prise en charge

Après le diagnostic confirmé, le traitement spécifique de l'intoxication au paracétamol est la N-acétylcystéine à forte dose par voie orale ou intraveineuse (150 mg/kg en 60 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures et enfin 100 mg/kg en 16 heures). Cette molécule est un précurseur du glutathion, et permet par conséquent de rétablir la voie métabolique pour

neutraliser le NAPQI. La transplantation hépatique peut être nécessaire dans les cas où l'insuffisance hépatique est devenue irréversible.

Epidémiologie

Aux Etats-Unis, l'intoxication au paracétamol est responsable annuellement de 56.000 passages aux urgences, 2.600 hospitalisations et 500 décès selon la Food and Drug Administration (FDA) (110). 55 % de ces intoxications sont involontaires d'après le même rapport. En France, il y a eu 5 décès imputables au paracétamol en 2016 selon l'étude DTA (dont 2 dans un contexte suicidaire) (75).

Autres effets indésirables

D'autres réactions secondaires peuvent rarement survenir en dehors de l'intoxication médicamenteuse : éruptions cutanées, hypersensibilités hématologiques (neutropénies, thrombopénies, etc.) et anémie hémolytique chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (46).

Conduite à tenir en prévention

La délivrance du paracétamol, en vente libre ou sur ordonnance, devrait comporter toujours un rappel sur sa posologie. Pour les enfants (et les adultes de moins de 50 kg), le poids doit toujours être demandé afin de vérifier la dose unitaire et journalière. La population générale devrait être sensibilisée à la problématique de la toxicité du paracétamol.

2.4.2. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens en vente libre

Contexte

Les AINS sont des médicaments très utilisés en France dans le cadre de douleurs notamment inflammatoires. L'ibuprofène fait partie de cette classe de médicaments, il est à prescription médicale facultative ou obligatoire suivant le conditionnement de la boîte (PMO s'il est supérieur à 12 unités de prise de 400 mg par boîte). Il existe des spécialités

en libre accès en officine. L'ibuprofène est la deuxième molécule la plus vendue en France derrière le paracétamol selon les données de l'ANSM en 2013 (102). Il existe 87 spécialités à base d'ibuprofène commercialisées en France dont 7 en association avec d'autres molécules selon le Vidal (formes orales et gel).

Comme anti-inflammatoires en vente libre, il existe également l'aspirine et une spécialité à base de kétoprofène (Toprec[®]). Les ventes de ces deux médicaments sont faibles en comparaison de l'ibuprofène, c'est pourquoi nous nous concentrerons sur ce principe actif.

Les effets indésirables au long terme des AINS sont souvent méconnus du grand public, ils sont pourtant une étiologie fréquente des ulcères gastroduodénaux. Ils peuvent provoquer également des insuffisances rénales aiguës ou chroniques (IRA ou IRC) dans certaines situations. Il existe un risque cardio-vasculaire plus ou moins important selon la molécule utilisée. Les interactions médicamenteuses peuvent avoir des conséquences importantes, notamment avec les anticoagulants.

Indications / Contre-indications

Les indications de l'ibuprofène sont le traitement des douleurs légères à modérées, des crises de migraine, de la fièvre ou la prise en charge de dysménorrhées. L'ibuprofène est classé comme anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à l'ibuprofène, les insuffisances rénale, hépatique et cardiaque sévères, les hémorragies en évolution (les antécédents d'hémorragies liées aux AINS), le lupus érythémateux disséminé, les ulcères gastro-intestinaux et l'asthme déclenché par la prise d'AINS ou de salicylés.

L'utilisation d'ibuprofène (et autres AINS) pendant la grossesse est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) en raison d'une toxicité fœtale et / ou néonatale cardiovasculaire et / ou rénale. Par mesure de précaution, l'ibuprofène est fortement déconseillé durant toute la grossesse à cause d'une augmentation du risque de fausses couches (multiplication par 2) imputée pour le moment aux AINS (111).

L'utilisation de l'ibuprofène est possible durant l'allaitement selon les données recueillies par le CRAT étant donné que l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose pédiatrique recommandée (20 - 30 mg/kg).

Structure chimique / Pharmacodynamie

L'ibuprofène fait partie de la classe des propioniques (acides arylpropioniques) à l'instar du naproxène ou encore du kétoprofène. Son nom chimique est l'acide (RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque, il existe 2 énantiomères.

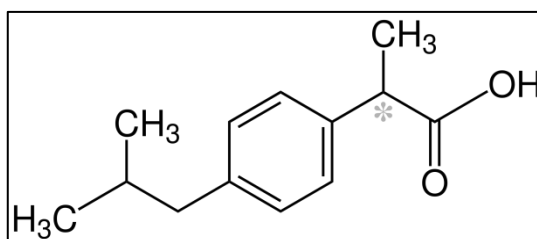


Figure 9 : Formule topologique de l'ibuprofène

Il agit par une inhibition réversible non sélective des isoformes 1 et 2 de la cyclooxygénase (COX-1 et COX-2), enzymes responsables de la synthèse de prostaglandines. La COX-1 est ubiquitaire et permet d'assurer les fonctions de base des cellules comme l'homéostasie. La COX-2 est inductible via des cytokines causant l'inflammation cellulaire. L'inhibition de la COX-1 est responsable des effets indésirables gastro-intestinaux par diminution de la protection des cellules épithéliales, et des effets indésirables sur l'hémostase par inhibition de la synthèse de thromboxane A₂ au niveau des thrombocytes (effet antiagrégant plaquettaire).

L'aspirine induit une inhibition irréversible des COX-1 et COX-2 contrairement aux AINS. Il existe des AINS plus sélectifs de COX-2 comme le piroxicam ou le célécoxib.

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale d'ibuprofène est atteinte environ 2 heures après la prise pour la forme comprimé (le pic est atteint plus rapidement pour les autres formes orales). L'ibuprofène est lié à plus de 98 % aux protéines plasmatiques (21, 112).

L'ibuprofène est métabolisé en molécules inactives pour l'organisme via le cytochrome CYP 2C9 après oxydation et glucuronoconjugaison.

L'ibuprofène est éliminé par voie urinaire avec 10 % sous forme inchangée et 90 % sous forme de métabolites inactifs. La demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures chez les adultes, et légèrement inférieure chez les enfants.

Posologie

La posologie usuelle de l'ibuprofène par voie orale chez l'adulte est de 400 mg par prise, avec 3 prises maximum par jour toutes les 6 à 8 heures (soit maximum 1.200 mg par 24 heures). La posologie chez l'enfant est généralement comprise entre 20 à 30 mg/kg/jour en 3 à 4 prises par jour.

Interactions médicamenteuses

D'après le thésaurus de l'ANSM (49), voici les interactions décrites pour l'ibuprofène (et plus généralement les AINS) :

- **anticoagulants** (AVK, AOD, HBPM et HNF) : augmentation du risque hémorragique par effet des AINS sur la muqueuse gastroduodénale. Association déconseillée avec les AVK, AOD et les héparines en cas de doses curatives ou si patient âgé ; à prendre en compte avec les héparines à doses préventives.
- **autres AINS, acide acétylsalicylique, déférasirox** (chélateur du fer), pentoxifylline (vasodilatateur périphérique) et glucocorticoïdes : majoration du risque d'ulcère et d'hémorragie digestive.
- **antagonistes de l'angiotensine II (ARAII), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), diurétiques** : IRA chez le patient à risque (déshydratation, fonction rénale dégradée, avec traitement par diurétique et patient âgé).
- **médicaments néphrotoxiques** (notamment tacrolimus, cyclosporine et ténofovir) : risque d'addition d'effets toxiques pour les reins.
- **lithium, méthotrexate** et pémétréxed : risque de majoration de la toxicité de la molécule par réduction de son élimination rénale.
- **β-bloquants** : diminution de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices (potentiellement tous les antihypertenseurs car les AINS ont comme effet indésirable possible l'augmentation de la tension artérielle).

Effets indésirables / Toxicité

Les toxicités et les effets engendrés par l'ibuprofène peuvent être classés par type (21) :

- **Toxicité gastro-intestinale** : risque d'ulcération au niveau gastro-intestinal par inhibition de COX-1 dans les cellules épithéliales provoquant une diminution de la synthèse de prostaglandines, et par conséquent une diminution de la synthèse du mucus protecteur. Risque d'hémorragie en cas de temps de saignement augmenté.

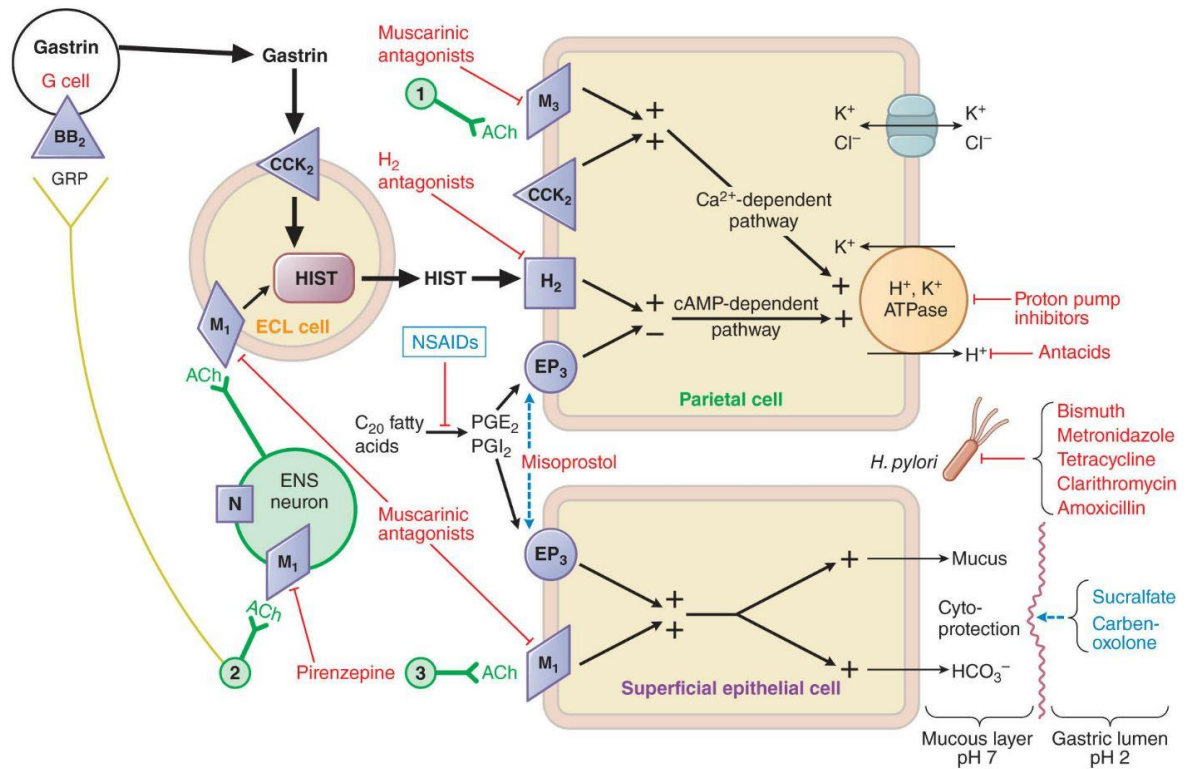


Figure 10 : Physiologie des cellules pariétales et épithéliales de l'intestin (21)

- **Toxicité rénale** : diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et rétention hydro-sodée par vasoconstriction de l'artériole afférente via COX-2 et les prostaglandines. Le risque est de causer une IRA fonctionnelle, notamment en cas de déshydratation du patient, de fonction rénale déjà altérée ou d'association avec des IEC, ARA2 ou diurétiques.

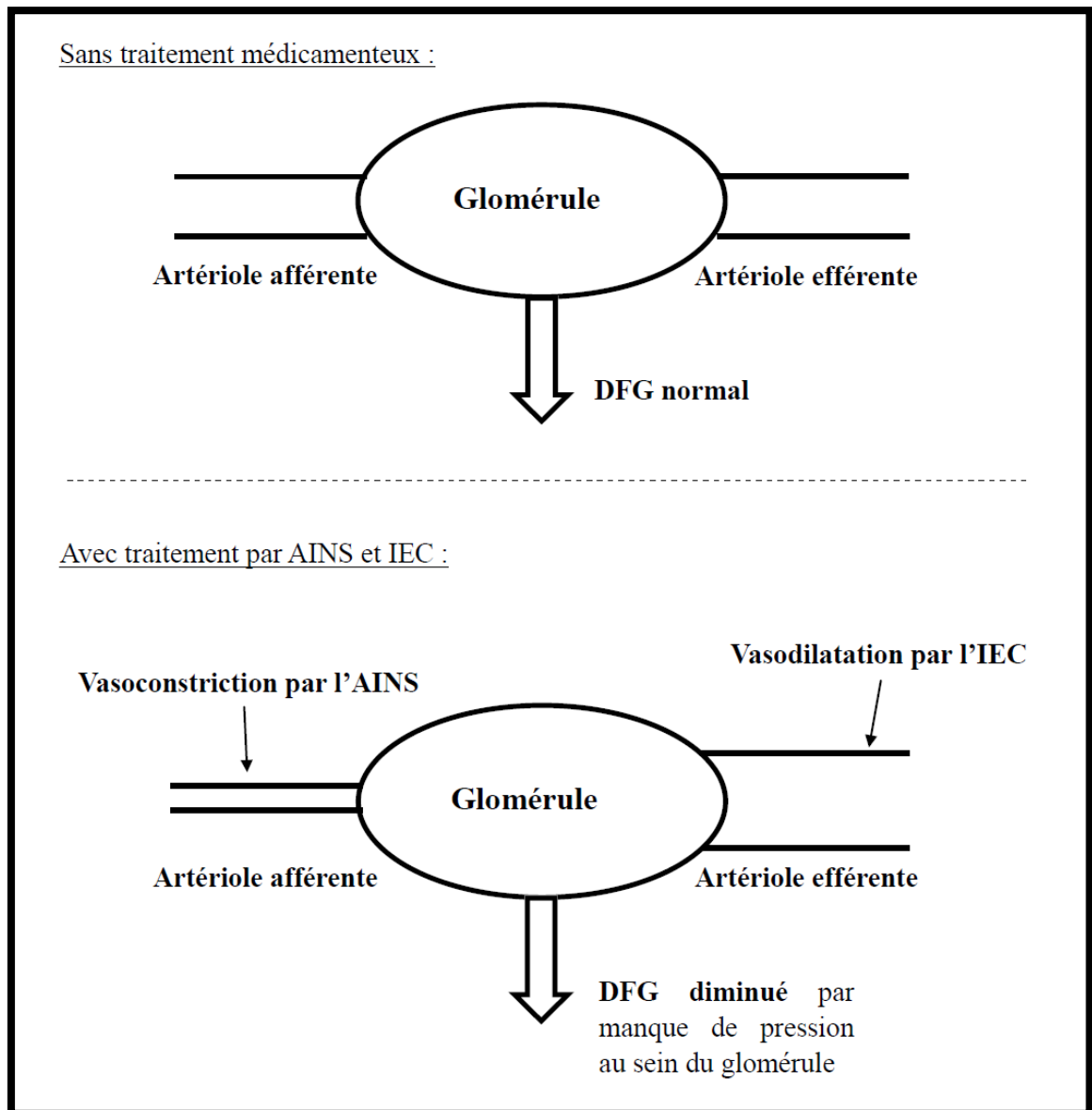


Figure 11 : Conséquences d'un traitement par AINS et IEC

Des cas de néphrites interstitielles ont été décrits suite à l'utilisation d'AINS, elles peuvent engendrer à terme une IRC.

- **Toxicité cardiaque** : risque d'accidents ischémiques artériels par inhibition de COX-2. Le naproxène et l'ibuprofène sont les 2 AINS avec le risque cardiaque le plus faible. Cette toxicité est dépendante de la molécule utilisée.
- **Toxicité cutanée** : risque de photosensibilisation (notamment avec le kétoprofène en application locale), syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell.
- **Aggravation et surinfections bactériennes et virales** (varicelle, grippe, zona, etc.) par altération de la réponse immunitaire normale. Un rapport récent des CRPV de

Tours et de Marseille met en évidence le rôle aggravant de l'ibuprofène (et du kétoprofène) lors de certaines infections bactériennes débutantes cutanées et pulmonaires notamment (avec pneumocoques et streptocoques). Il est décrit de nombreux cas graves, certains allant jusqu'au décès du patient (113).

Conduite à tenir en prévention

La délivrance d'AINS doit inclure un interrogatoire sur les antécédents et les médicaments du patient, une information sur les possibles effets secondaires les plus fréquents et surtout comment les éviter à l'aide de règles simples (hydratation importante, respect de la posologie, éviter l'automédication en cas de traitement médicamenteux, etc.). L'ibuprofène ne devrait pas être utilisé dans les cas où il existe un risque d'infections bactériennes. De plus, les AINS devraient être exclus pendant toute la grossesse et non pas seulement après le 6^{ème} mois.

2.4.3. Pseudoéphédrine

Contexte

Les vasoconstricteurs, et notamment la pseudoéphédrine, sont des médicaments bien connus du public pour traiter un rhume. La pseudoéphédrine est commercialisée en France via 11 spécialités différentes (en association généralement avec soit du paracétamol, soit de l'ibuprofène) en PMF. La problématique concernant ce vasoconstricteur est le rapport bénéfice / risque défavorable pour traiter une pathologie bénigne telle que le rhume. Il existe un risque d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques non négligeables. La base nationale de données de pharmacovigilance a recensé 40 cas graves liés à la prise de pseudoéphédrine dont 2 décès entre 2012 et 2017. Ces résultats ont conduit l'ANSM en 2017 à interdire la publicité des médicaments contenant ce vasoconstricteur (114), et à effectuer un rappel concernant son utilisation aux professionnels de santé. Afin d'éviter ces effets potentiellement graves, il est nécessaire de tenir compte des contre-indications de la molécule et des facteurs de risque des patients.

Indications / Contre-indications

La pseudoéphédrine est indiquée dans le traitement du rhume chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans (notamment lors de congestion nasale).

Les contre-indications sont nombreuses :

- Hypersensibilité à la pseudoéphédrine
- Enfant de moins de 15 ans
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou présence de facteurs de risque d'AVC
- Hypertension artérielle sévère ou non équilibrée
- Insuffisance coronarienne
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle
- Risque de rétention urinaire
- Epilepsie et antécédents de convulsions
- En association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs, et avec d'autres vasoconstricteurs sympathomimétiques même par voie locale.
- Allaitement (et la grossesse par manque de données et par la puissance des effets vasoconstricteurs).

En plus de ces contre-indications, les facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'âge du patient, l'hypertension artérielle, le tabagisme ou encore l'hypercholestérolémie sont à prendre en compte en cas de délivrance ou de prescription de pseudoéphédrine.

Structure chimique / Pharmacodynamie

La pseudoéphédrine est une molécule ayant des propriétés α et β -adrénergiques. Son mode d'action principal dans le traitement de la congestion nasale repose sur une action indirecte en libérant la noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs α -1-adrénergiques de la muqueuse nasale provoquant une vasoconstriction et une décongestion nasale.

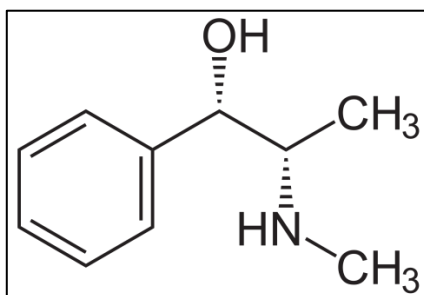


Figure 12 : Formule topologique de la pseudoéphédrine (S, S)

Le nom chimique de la pseudoéphédrine est (RS)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol.

Pharmacocinétique

La pseudoéphédrine est rapidement et grandement absorbée par voie orale (biodisponibilité d'environ 96 %). Elle est faiblement métabolisée dans le foie à raison d'environ 6 % en norpseudoéphédrine excrétée dans les urines. La demi-vie d'élimination est d'approximativement 7 heures, le pH urinaire a un impact sur elle.

Posologie

La posologie maximale recommandée est de 180 mg par jour de pseudoéphédrine (comprimés dosés à 30 ou 60 mg selon les spécialités). La dose unitaire maximale est de 60 mg par prise, 3 fois par jour si besoin (avec un intervalle de 4 à 6 heures). La durée maximale est de 5 jours de traitement.

Ces médicaments contiennent également du paracétamol, de l'ibuprofène ou des antihistaminiques, il convient de respecter les posologies de ces molécules également.

Interactions médicamenteuses

La pseudoéphédrine interagit avec les molécules suivantes (49) :

- **IMAO irréversibles** : risque d'hypertension paroxystique et d'hyperthermie pouvant être fatale. Il est nécessaire d'attendre au moins 15 jours après l'arrêt de l'IMAO irréversible pour que le risque soit levé.
- **Sympathomimétiques α et indirects, alcaloïdes de l'ergot de seigle et IMAO réversibles** : risque de vasoconstrictions et de poussées hypertensives.
- **Anesthésiques volatils halogénés** : risque de poussée hypertensive peropératoire.

Effets indésirables

Les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques potentiellement graves sont liés à l'activité adrénergique de la pseudoéphédrine. Via l'action α -adrénergique, il existe un risque de poussées hypertensives, d'AVC, d'infarctus du myocarde mais également de rétentions urinaires et de glaucome aigu par fermeture de l'angle. L'action β -adrénergique peut engendrer des tachycardies, des troubles du rythmes cardiaques (dont la fibrillation auriculaire) ou des angors. Les effets stimulants centraux de la pseudoéphédrine peuvent induire aussi des troubles psychiatriques, des hallucinations, des insomnies, des tremblements et des céphalées.

C'est en raison de ces effets secondaires que la balance bénéfice / risque est défavorable pour la pseudoéphédrine dans le traitement du rhume. Cependant, une partie de ces effets indésirables serait causée par un mésusage et le non-respect des contre-indications et précautions d'emploi.

Les autres limites des vasoconstricteurs sont la perte d'efficacité au cours du temps (accoutumance), l'effet hyperémie rebond (notamment en cas de surconsommation) et l'aggravation des symptômes lors d'une utilisation chronique ou lorsque le médicament est arrêté (21).

Conduite à tenir en prévention

À l'officine, la prise en charge du rhume devrait s'effectuer en 1^{ère} intention par des solutions de lavage (comme du sérum physiologique ou de l'eau de mer) associée à une hydratation importante du patient, en rappelant les conseils associés et les règles d'hygiène.

Dans le cas où le traitement par pseudoéphédrine est choisi, un interrogatoire doit être effectué sur les médicaments, les pathologies et les facteurs de risque du patient. La posologie maximale doit être communiquée et la présence de paracétamol ou d'ibuprofène doit être explicitée au patient afin qu'il ne surdose pas ces deux molécules.

Partie 3 : Campagnes de prévention actuelles

3.1. Préventions en établissements scolaires

3.1.1. Lutte contre les infections sexuellement transmissibles

L'éducation à la sexualité peut commencer à l'école primaire en fonction des situations de vie de classe ou de l'école. Elle dépend par conséquent du professeur des écoles (115).

Au collège ou au lycée, au moins 3 séances d'éducation à la sexualité devraient être mises en place chaque année, avec des modulations en fonction des niveaux scolaires. Les intervenants peuvent être les professeurs ou le personnel formé de l'établissement, mais également des personnes externes (115).

Le but de l'éducation à la sexualité en établissements scolaires est de lutter contre les risques (grossesses précoces non souhaitées, infections sexuellement transmissibles, etc.), et contre les comportements sexistes, homophobes et violents. Elle n'a pas vocation à remplacer l'éducation parentale sur ce sujet.

Concrètement, la lutte contre les IST en établissements scolaires consiste à informer les adolescents sur les risques encourus (VIH et infections bactériennes) et les moyens de prévention (usage du préservatif notamment). Elle peut se dérouler pendant les cours de Sciences et Vie de la Terre, lors des séances d'éducation à la santé ou encore lors d'actions ciblées. Le 1^{er} décembre est une journée d'informations dédiée à la lutte contre le VIH en établissements scolaires, avec parfois le concours d'associations. Tous les lycées publics doivent être équipés d'au moins un distributeur automatique de préservatifs (115).

La population la plus touchée par les IST est celle des 15 – 24 ans : infections à *Chlamydia trachomatis* (jeunes femmes, surtout en Île-de-France et en Outre-mer) et infections à gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*). Le nombre de diagnostics de ces 2 infections est en augmentation en 2016 par rapport aux estimations de 2012 (augmentation de l'incidence, mais également intensification du dépistage, amélioration de la sensibilité des tests et sous-estimation des cas diagnostiqués en 2012) (116). Concernant le VIH, 12 % des diagnostics sont effectués chez des personnes de moins de 25 ans. Il n'y a pas de tendance à l'augmentation ces dernières années, à l'instar du nombre de découvertes de séropositivité VIH en France entre 2010 et 2017 (117).

3.1.2. Lutte contre les addictions

La prévention des conduites addictives en établissements scolaires est intégrée dans tous les programmes à partir de l'école primaire. Au moins une séance annuelle d'informations et de prévention doit être réalisée. Selon le code de l'éducation : « une information est délivrée sur les conséquences de la consommation de drogues sur la santé, notamment concernant les effets neuropsychiques et comportementaux du cannabis, dans les collèges et les lycées, à raison d'au moins une séance annuelle, par groupes d'âge homogène. Ces séances pourront associer les personnels contribuant à la mission de santé scolaire ainsi que d'autres intervenants extérieurs » dont les services spécifiques de la police et de la gendarmerie (118). En plus du cannabis, une information sur les effets du tabac et de l'alcool est délivrée, ainsi que sur les drogues illicites selon le niveau scolaire (119).

Entre 2014 et 2017, les niveaux d'expérimentation et de consommation de drogues à l'âge de 17 ans ont diminué d'après l'enquête ESCAPAD en France (120) :

- **Tabac** : expérimentation à - 14 %, consommation quotidienne à - 23 % et consommation intensive à - 32 % ;
- **Alcool** : expérimentation à - 4 %, consommation régulière à - 31 % et alcoolisation ponctuelle à - 25 % ;
- **Cannabis** : expérimentation à - 18 %, consommation régulière à - 22 % ;
- **Autre drogue illicite** : expérimentation d'au moins une autre à - 23 %.

Différents facteurs expliquent ces nombres positifs, et pas seulement la prévention en établissements scolaires. Il existe des disparités au niveau régional pour les consommations et expérimentations d'alcool, de tabac et d'autres drogues illicites.

La consommation de tabac, d'alcool et de stupéfiants est interdite en établissements scolaires.

Un guide de prévention du dopage et des conduites dopantes est disponible pour les enseignants souhaitant organiser une sensibilisation sur ce sujet, mais ce thème n'est pas obligatoire (119).

3.1.3. Prévention routière

La prévention routière en établissements scolaires est effectuée via l'obtention d'attestations : l'attestation de première éducation à la route en primaire et les attestations scolaires de sécurité routière de niveau 1 et 2 au collège (obtenues respectivement en classe de 5^{ème} et 3^{ème}). Des rattrapages existent au lycée pour les élèves ayant échoués les années précédentes (121).

Les interventions par des personnes extérieures à l'établissement scolaire sont possibles, notamment via les associations ou les services de police et de gendarmerie sur demande du chef d'établissement. Par exemple, l'association Prévention Routière propose des actions de sensibilisation et a édité de nombreux documents dans ce but (en tenant compte de l'âge).

La mortalité routière des jeunes de 18 à 24 ans a fortement diminué entre 2010 et 2018 (43), passant de 831 décès (soit 21 % du nombre total) à 493 décès (soit 15 %). L'évolution est de moins 41 %. En comparaison pour l'ensemble de la population, l'évolution est de moins 18 %. Pour analyser cette diminution, il faut également prendre en compte les campagnes de prévention associées (drogues et conduite automobile, alcool et jeunes, etc.) menées de manière généralisée par l'intermédiaire de messages publicitaires (radio, télévision et internet). Il faut aussi ajouter l'influence des radars automatiques et de la limitation de vitesse à 80 km/h sur les routes en 2018. L'évolution du nombre de jeunes décédés sur la route montre que la prévention peut être très efficace sur cette population. Malgré tout, cette classe d'âge (18 - 24 ans) est toujours la plus exposée et la plus concernée par le risque routier (43).

3.1.4. Médecine scolaire

Une des missions de la médecine scolaire est de mener des actions individuelles ou collectives de prévention en vue de promouvoir la santé des élèves. La prévention individuelle en établissement scolaire se déroule via la visite médicale obligatoire, ou par demande expresse pour un problème spécifique. La prévention collective dépend de l'accompagnement des projets de promotion et d'éducation à la santé, de la formation des

personnels et de la surveillance des établissements scolaires (événements graves ou maladies transmissibles) (122).

Il est difficile d'établir l'impact de la médecine scolaire, d'autant plus que le nombre de médecins scolaires est en diminution constante. Il est de 976 en 2019 pour environ 12,5 millions d'élèves. Certains départements français n'ont pas de médecin dans leur système d'éducation. À titre d'exemple, seul un quart des élèves a effectué la visite médicale obligatoire au niveau national (123).

3.1.5. Programmes scolaires concernant la santé au collège et au lycée

Les informations de cette partie ont été obtenues via les documents officiels du ministère de l'éducation nationale et de la jeunesse. Tous les programmes scolaires ou presque abordent le thème de l'alimentation et de l'activité physique. Les thèmes sur la contraception et les infections sexuellement transmissibles sont récurrents.

Programme au collège – Cycle des approfondissements (5^{ème}, 4^{ème} et 3^{ème})

En physique / chimie, les médicaments peuvent être abordés comme exemple pour montrer un concept physico-chimique. Un exercice sur le pH consiste à comprendre l'effet d'un médicament au niveau gastrique en s'aidant notamment de la notice (« Agir contre les brûlures d'estomac »). Un autre exemple porte sur la déshydratation et le rôle des ions dans le corps humain (identification d'un médicament pour corriger la maladie) (124).

En Sciences de la Vie et de la Terre, le système nerveux central est étudié de manière simple, ainsi que les perturbations de celui-ci par la consommation de substances (tabac, alcool, drogues et médicaments). Les conduites addictives sont également discutées en cours. Enfin, la contraception et les infections sexuellement transmissibles sont expliquées aux élèves (124).

Programme de seconde générale et technologique

Le but du programme de seconde en physique / chimie est « acquérir une culture scientifique de façon à procéder à des choix raisonnés en matière de santé ». Pendant ces

cours, les lycéens étudient les notions de bases concernant le médicament : description du principe actif, des excipients et de la formulation (125). La différence entre un princeps et un générique est également abordée. Le diagnostic médical par imagerie ou par analyse chimique est aussi étudié (principes physico-chimiques).

En Sciences de la Vie et de la Terre, le corps humain est étudié en rapport à l'activité physique indispensable à la santé (126).

Programme de première et de terminale des baccalauréats généraux scientifiques (S)

Tous les baccalauréats scientifiques n'ont pas la matière Sciences de la Vie et de la Terre, comme par exemple la filière Sciences de l'Ingénieur.

En première, la contraception est vue en cours, de même que les infections sexuellement transmissibles et les méthodes de prévention. Il est aussi question du circuit de la récompense dans le contexte du plaisir lié à l'activité sexuelle (les mécanismes physiologiques sont hors programme). Quelques pathologies sont abordées telles que la mucoviscidose ou le cancer. Le principe de prévention par la vaccination est étudié, ainsi que celui de la résistance aux antibiotiques. Les effets de drogues (comme le LSD : diéthylamide de l'acide lysergique) sur le système nerveux central et la perception visuelle sont discutés en cours (127).

En terminale, le programme en santé porte surtout sur l'immunité (innée et adaptative) et l'inflammation. En spécialité, le thème abordé est la glycémie et le diabète (127).

Programme de première des baccalauréats généraux Littéraire (L) et Économique et Social (ES)

La contraception est étudiée, ainsi que les infections sexuellement transmissibles. Au niveau des médicaments, les contraceptifs (également ceux d'urgence) et les antibiotiques sont abordés. À l'instar des filières S, les effets des drogues sur la perception visuelle peuvent faire partie du programme (128). Il n'y a pas de cours de Sciences de la Vie et de la Terre ni de physique / chimie en classe de terminale en L et ES.

Programme Prévention Santé Environnement pour les filières professionnelles

Pour les certificats d'aptitude professionnelle et les baccalauréats professionnels, les cours Prévention Santé Environnement abordent les problématiques des comportements à risques

en santé. Les thèmes suivants sont étudiés : les conduites addictives (facteurs de prise de risque et effets de la polyconsommation de substances psychoactives), les infections sexuellement transmissibles (agents pathogènes, prévention et conduite à tenir) et les grossesses non désirées (méthodes contraceptives, interruption volontaire de grossesse et prévention et structures d'aide) (129, 130).

Dans la filière technologique, seul le baccalauréat Sciences et Technologies de la Santé et du Social (ST2S) étudie les matières médicales en première et en terminale (128).

Programme en ST2S

Le programme de biologie et physiopathologie humaines porte sur la biologie et les pathologies associées, il est détaillé et comporte de nombreux termes médicaux scientifiques. Les maladies étudiées en première sont notamment l'Alzheimer, l'arthrose, et le diabète. Les médicaments ne sont pas abordés dans ce programme. En terminale, les pathologies respiratoires (asthme, mucoviscidose et les infections respiratoires), cardiovasculaires (infarctus du myocarde et athérosclérose), génétiques, tumorales et immunitaires sont étudiées. Certains traitements sont vus en cours comme les médicaments à visée cardiovasculaire, les contraceptifs et les antibiotiques (128).

Le programme de sciences et techniques sanitaires et sociales étudie la santé publique en général (épidémiologie, instances sociales et systèmes de santé) (128).

Les programmes scolaires permettent aux élèves d'acquérir des connaissances scientifiques de base essentielles, mais celles-ci restent de l'ordre du théorique le plus souvent. Les exceptions sont les thèmes concernant la contraception (médicamenteuse ou mécanique) et les infections sexuellement transmissibles (VIH, papillomavirus et autres pathogènes) avec les moyens de prévention associés. Ils sont étudiés de manière approfondie et pratique. Cela étant dit, il serait peut-être intéressant de rajouter aux programmes scolaires une partie sur le bon usage des médicaments dans le but de prévenir les effets indésirables.

3.2. Actions réalisées contre le risque médicamenteux

Les actions pour limiter le risque médicamenteux sont nombreuses et variées. Elles proviennent généralement de l'ANSM suite à des alertes de la pharmacovigilance ou des études montrant une problématique spécifique.

3.2.1. Médicaments listés

Le passage d'un médicament en vente libre en médicament listé permet de limiter l'accès de celui-ci au public. Cela arrive notamment pour les problèmes importants de mésusage d'une spécialité. Récemment, la codéine (et d'autres opioïdes antitussifs comme le dextrométhorphan) a été inscrite sur la liste de substances listées, et dans son cas en liste 1 (sans renouvellement possible de la part du pharmacien sauf mention expresse) (83). La codéine et les autres opioïdes font l'objet d'abus et de mésusage à risque de dépendance voire, dans les cas importants, de décès (100).

3.2.2. Règles de prescription et de délivrance

La modification des règles d'obtention est un moyen utilisé principalement pour limiter le mésusage, le détournement et limiter la consommation (notamment hors AMM) de médicaments. Il peut s'agir d'un changement de listes ou de statut (assimilé stupéfiant et stupéfiant). Les règles de prescription peuvent également être modifiées, et par exemple certains médicaments sont prescriptibles uniquement par des médecins spécialistes ou hospitaliers.

En 2017, le zolpidem a changé de statut passant de la liste 1 à l'assimilé stupéfiant, pour lutter contre la falsification d'ordonnances de cet hypnotique (81, 82). La législation française impose que les assimilés stupéfiants (et les stupéfiants) soient prescrits sur des ordonnances sécurisées, plus difficiles à obtenir et à falsifier.

Les règles de délivrance peuvent être également modifiées, soit par changement de statut d'un médicament, soit par restriction de la délivrance à un usage professionnel ou hospitalier.

Nous pouvons citer 3 exemples récents :

- **Mydriaticum**® en flacon (tropicamide) : prescription et délivrance réservées aux médecins ophtalmologistes pour un usage professionnel à partir de janvier 2019, en raison de détournement du médicament à des fins récréatives (131).
- **Uvestérol ADEC**® (vitamines A, D, E et C) : arrêt de la commercialisation du médicament en pharmacie d'officine et usage réservé à l'usage hospitalier ou disponible par rétrocession hospitalière (pharmacie à usage intérieur) depuis 2017, à la suite du décès d'un nourrisson après l'administration d'Uvestérol D® (mauvaise utilisation de la pipette doseuse) (132, 133).
- **Previscan**® (fluindione) : interdiction de prescription et de délivrance en instauration de traitement depuis 2018 en raison du risque immuno-allergique supérieur par rapport aux autres AVK (78).

3.2.3. Retrait de lots

Lors de la détection de lots de médicaments non conformes ou encore d'informations erronées sur la notice, la procédure de rappel de lots est effectuée avec collaboration de l'ANSM et du ou des laboratoires concernés. L'alerte est envoyée à toutes les pharmacies d'officines et à usage intérieur pour les hôpitaux, aux établissements de santé et aux grossistes répartiteurs afin de bloquer la commercialisation et l'utilisation des médicaments concernés.

Voici 2 exemples en plus de ceux déjà abordés (valsartan et Ozurdex®) :

- Retrait d'un lot de losartan Accord 50 mg le 21/03/2019 pour cause de mise en évidence d'une impureté dans la substance active (NMBA étant un cancérigène probable : acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique) (134).
- Retrait d'un lot de Keppra® 250 mg (lévétiracétam) le 15/03/2019 en raison d'une erreur d'impression du dosage sur les blisters (500 mg au lieu de 250 mg) (135).

3.2.4. Mises en garde et précautions d'emploi / contre-indications

L'action de prévention des risques peut s'effectuer via une modification du résumé des caractéristiques du produit (et via la notice). En cas d'utilisation à risques lors de certaines situations pathologiques, des mises en garde et précautions d'emploi peuvent être indiquées. Pour les interactions médicamenteuses, le niveau peut varier selon les données de santé et de pharmacovigilance (à prendre en compte, nécessitant des précautions d'emploi, déconseillée et contre-indiquée). Des modifications ou des recommandations posologiques peuvent aussi être appliquées dans certains cas spécifiques (insuffisance rénale, troubles cardiaques, etc.) ou dans tous les cas où le médicament est utilisé.

3.2.5. Déremboursement

Le but premier du déremboursement n'est pas de lutter contre les risques liés aux médicaments, mais surtout de notifier le fait que la prise en charge par le système d'Assurance Maladie n'est plus justifiée en raison du manque d'efficacité thérapeutique (et de l'incidence d'effets indésirables non négligeables). Le déremboursement a pour conséquence la diminution nette des prescriptions de médicaments, voici 3 exemples :

- **L'olmésartan** : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle), déremboursé en 2017 pour son manque d'efficacité démontrée par rapport aux autres ARAII et également pour le risque rare d'entéropathies graves (non recensé pour les autres ARAII) (136).
- **La dompéridone** (antiémétique) : déremboursée chez les enfants pour cause de manque d'efficacité clinique démontrée et de risque d'effets indésirables cardiaques majeurs (137).
- **Les médicaments contre la maladie d'Alzheimer** (donépézil, galantamine, mémantine et rivastigmine) : déremboursés depuis août 2018 en raison de leur efficacité insuffisante par rapport aux risques encourus par les patients (138). Il n'existe pas encore de données concernant la consommation de ces médicaments depuis le déremboursement mais il est probable qu'elle soit en diminution.

3.2.6. Médicaments retirés du marché

La solution extrême contre le risque lié aux médicaments est le retrait du marché. Dans les cas graves, la suspension d'AMM peut être indispensable si la balance bénéfices / risques n'est plus favorable. Le cas le plus connu est sans doute celui du Médiator[®] (benfluorex) qui a causé de nombreuses valvulopathies consécutives à la prise de ce médicament.

Nous pouvons citer en exemples récents :

- **Pneumorel[®]** (fenspiride) : médicament indiqué dans le traitement de la toux et des expectorations au cours des bronchopneumopathies, retiré du marché en février 2019 en raison de cas de troubles cardiaques (allongement de l'intervalle QT) et du rapport bénéfices / risques devenu défavorable (139). Tous les lots ont été retirés du marché, et les boîtes des patients doivent être rapportées en officine pour destruction.
- **Uvestérol D[®]** (vitamine D) : cas vu précédemment avec l'Uvestérol ADEC[®] (décès d'un nourrisson), retrait du marché en raison d'équivalent thérapeutique sans danger (132).

3.2.7. Informations au public

Les informations au public peuvent permettre de limiter les risques médicamenteux ou de favoriser le bon usage des médicaments. Les publicités actuelles mentionnent toujours la phrase « tout médicament expose à des risques, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien ». Concernant le paracétamol, il est précisé qu'un surdosage peut être toxique pour le foie. Contre la résistance aux antibiotiques et pour leur bon usage, des spots publicitaires de sensibilisation expliquaient que « les antibiotiques, ce n'est pas automatique » à partir de 2002 en France. Dans certains cas, c'est l'interdiction de publicité qui est utilisée pour éviter les événements graves médicamenteux comme nous l'avons évoqué avec la pseudoéphédrine.

Les pictogrammes mis en évidence sur les boîtes de médicaments peuvent également alerter les patients sur les risques encourus.



Figure 13 : Pictogrammes concernant la conduite automobile

Une étude INSERM en 2016 a évalué l’impact du système actuel de prévention sur la conduite automobile avec la prise de médicaments en France (et notamment le système des pictogrammes). Les résultats remettent en question l’efficacité des mesures actuelles pour sensibiliser le public aux effets des médicaments sur la conduite (140). Les auteurs préconisent une adaptation de la politique de prévention pour cibler plus précisément les conducteurs, mais également pour renforcer les actions et les connaissances des professionnels de santé concernant cette problématique (benzodiazépines et apparentés principalement).



Figure 14 : Pictogrammes concernant la prise d’un médicament pendant la grossesse

Le pictogramme « XXX + GROSSESSE = DANGER » est associé à la mention « Ne pas utiliser sauf en l’absence d’alternative thérapeutique ». Ces informations sont apposées par les laboratoires pharmaceutiques (en rapport avec le RCP) et relèvent de leur seule responsabilité. Cette stratégie est remise en question car elle peut être contre-productive et engendrer des comportements à risques (défiance ou arrêt de traitement de fond antiasthmatiques chez des femmes enceintes par exemple) (141). Les RCP des médicaments ne sont pas toujours conformes à la littérature scientifique.

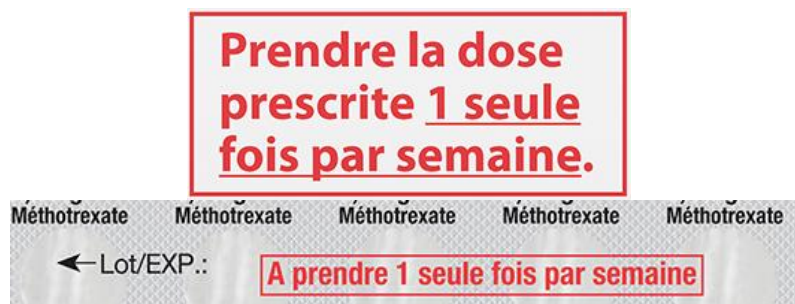


Figure 15 : Informations sur les conditionnements des médicaments à base de méthotrexate

Pour certains médicaments dangereux, des informations sont mises en évidence afin de rappeler le bon usage du médicament afin d'éviter les événements graves. C'est le cas du méthotrexate où la prise hebdomadaire est rappelée sur le conditionnement externe et sur le blister du médicament pour les comprimés. Nous pouvons citer également la méthadone où la mention « Risque d'intoxication mortelle, en particulier chez l'enfant. Ne pas sortir les gélules à l'avance de la plaquette thermoformée. » est visible en rouge sur le conditionnement des boîtes.

3.3. Rôle du pharmacien en santé publique

Le pharmacien a de plus en plus une place importante dans le parcours de soins d'un patient suite à la loi 2009 concernant l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) (142). Le conseil pharmaceutique et l'éducation thérapeutique des patients sont mis en avant dans le but de contribuer à la santé publique. Cette loi indique également que les pharmaciens d'officine « concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ». Des interventions de santé publique sont souvent réalisées en officine telles que le dépistage du diabète de type 2 ou encore le mois sans tabac. Certains projets sont organisés à l'aide de maisons de santé de manière pluridisciplinaire.

Le conseil pharmaceutique est essentiel à la dispensation d'un traitement dans un but préventif :

- Informations sur le médicament (mode de prise, risques, surveillance, etc.),
- Conseils et explications sur la pathologie,

- Conseils sur l'alimentation (adaptation vers un régime dit « méditerranéen ») et sur l'activité physique recommandée,
- Gestion des risques associés (chutes chez le patient âgé, conduite automobile, etc.).

En raison du maillage des pharmacies d'officine, les patients peuvent facilement demander conseil sur les maladies bénignes, la contraception et la santé sexuelle ou encore les comportements défavorables à la santé. L'accessibilité du pharmacien permet également une gestion de l'urgence pour rediriger les patients par exemple vers une consultation médicale.

L'éducation thérapeutique en officine peut être réalisée via les entretiens thérapeutiques (anticoagulants et asthme notamment) et les bilans de médication nouvellement instaurés. Une autre importante mission du pharmacien est la déclaration des effets indésirables des médicaments à la pharmacovigilance.

Service sanitaire

Depuis juin 2018, un service sanitaire réalisé par les étudiants en santé (médecine, pharmacie, maïeutique, kinésithérapie, etc.) a été mis en place en France pour favoriser la prévention (143). Le but est de promouvoir les comportements favorables à la santé, de réduire les inégalités sociales et territoriales, et également de former à la prévention primaire les futurs professionnels de santé.

Les cibles du service sanitaire sont les populations dites prioritaires, principalement les élèves des établissements scolaires primaires, secondaires et les étudiants universitaires. Les thèmes prioritaires sont l'alimentation, l'activité physique, les addictions et la santé sexuelle. Il ne sera pas forcément question du bon usage des médicaments, ni de leurs risques.

Un comité régional, présidé par le directeur de l'agence régionale de santé et par le recteur de la région académique, définit les thématiques et les cibles prioritaires en fonction de la spécificité du territoire concerné. Un suivi et une évaluation des actions réalisées sont effectués chaque année.

3.4. Intérêt d'une action de prévention dans les lycées

Une action de prévention dans les lycées sur les risques liés aux médicaments serait intéressante à mener pour les raisons suivantes :

- Action de prévention primaire,
- Apport de connaissances médicales de base nécessaires à la gestion d'un traitement,
- Sensibilisation aux risques médicamenteux (jamais abordés dans le cursus scolaire),
- Autonomisation des lycéens concernant leur vie et leurs comportements,
- Amélioration de la communication des patients avec les professionnels de santé,
- Et gestion ou prévention des comportements à risques.

Une intervention sur les médicaments pourrait être associée à celle sur les infections sexuellement transmissibles et sur les règles hygiéno-diététiques dans les établissements scolaires.

Une action dans les lycées permet une prévention presque universelle puisque la scolarité est obligatoire jusqu'à 16 ans en France. La sensibilisation auprès d'adolescents déscolarisés ou en situation de précarité est plus complexe à mettre en place. Des associations locales permettraient d'intervenir sur cette population.

Partie 4 : Étude réalisée

4.1. Descriptif de l'étude réalisée – Matériels et méthodes

4.1.1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude descriptive et interventionnelle (non randomisée) est de déterminer si une action de sensibilisation auprès de lycéens sur les risques des médicaments serait intéressante pour contribuer à la santé publique. L'évaluation de cet objectif se fera du point de vue des lycéens de manière qualitative. En effet dans le cadre de cette thèse, nous ne pourrions pas étudier les conséquences à long terme sur le comportement des lycéens ou sur les taux d'hospitalisations liées aux médicaments par exemple. Nous pouvons supposer qu'une action de prévention telle que celle-ci aura des effets positifs sur les événements médicamenteux graves. La consommation de médicaments et le rapport des lycéens avec ceux-ci seront également étudiés.

Le but à terme est de favoriser la communication entre professionnels de santé et les patients sur les médicaments, et de prévenir les événements médicamenteux graves évitables.

4.1.2. Protocole

L'étude comprend 3 phases distinctes :

- la réponse à un premier questionnaire concernant la consommation des médicaments et son mode chez les lycéens (15 questions à choix unique ou multiple),
- l'intervention de sensibilisation sur les risques des médicaments à l'aide d'une présentation avec support visuel d'une durée d'environ 40 minutes,
- et la réponse à un second questionnaire pour évaluer la satisfaction des lycéens par rapport à l'intervention (6 questions à choix unique ou multiple).

Les questionnaires sont complètement anonymes et utilisés seulement pour cette étude.

Les 3 étapes sont réalisées par classe pendant un cours de 55 minutes dans un lycée scolaire. Le recueil des questionnaires est effectué à la fin du cours.

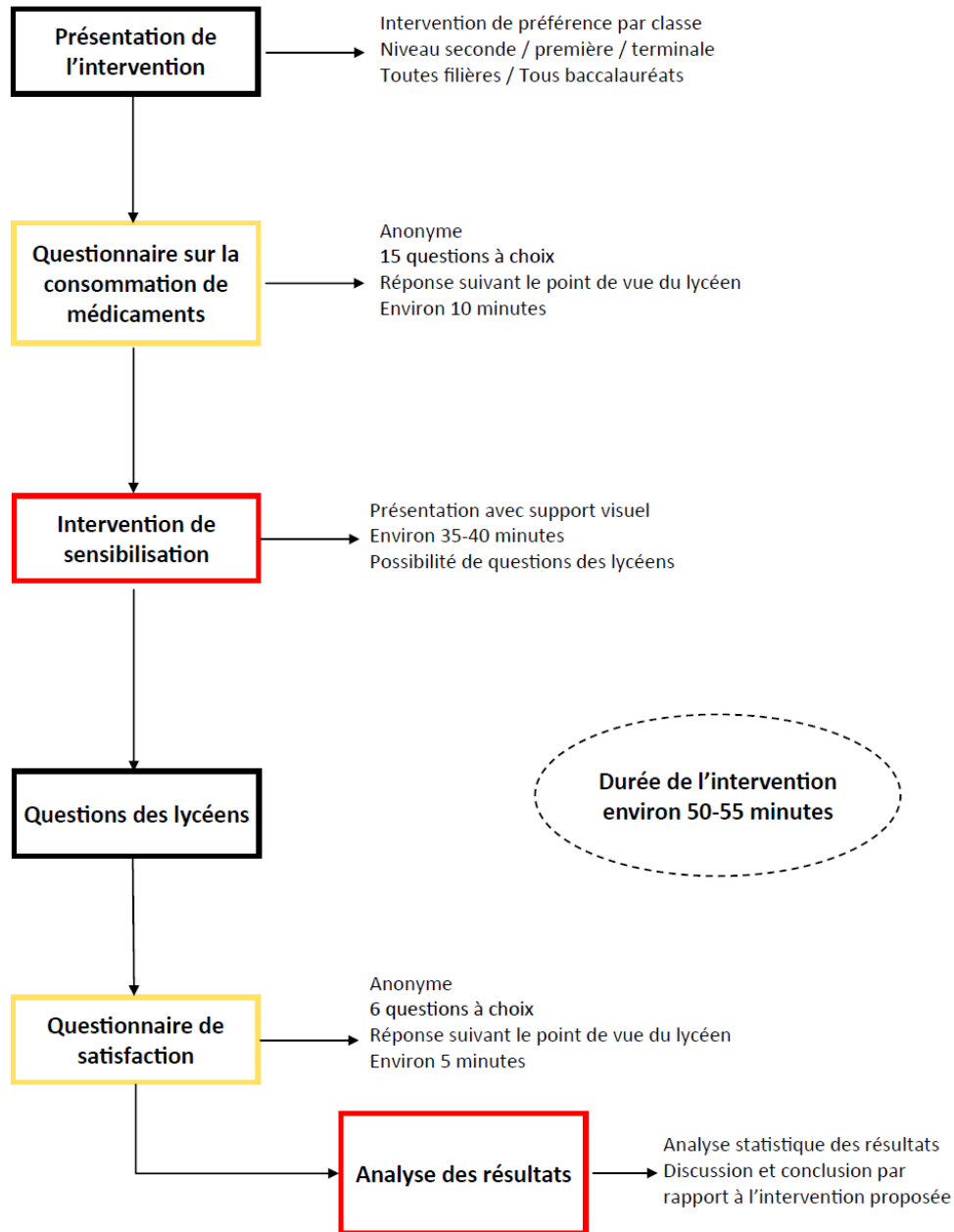


Figure 16 : Protocole de l'étude

4.1.3. Population étudiée

Sur les lycées de Chambéry contactés, 2 ont répondu favorablement à la mise en place d'une action de prévention sur les risques des médicaments. Il s'agit des lycées Saint Ambroise et Monge. Le nombre et le choix des classes concernées ont été laissés à l'appréciation des lycées (tout niveau scolaire et baccalauréat possible).

Le lycée Saint Ambroise est un lycée privé proposant des formations générales, technologiques et professionnelles. Il compte plus de 600 élèves au total (majoritairement des femmes). Quant au lycée Monge, il fait partie du secteur public et propose également des formations générales, technologiques et professionnelles. Il compte plus de 1.700 élèves au total (plus de 2 tiers sont des hommes). Les classes choisies par les établissements scolaires sont détaillées dans le tableau suivant.

Lycée	Baccalauréat	Niveau scolaire
Saint Ambroise 4 classes	Sciences et Technologies de la Santé et du Social (ST2S)	Première
		Première
		Terminale
		Terminale
Monge 5 classes	Général	Seconde
		Seconde
	Scientifique <u>Spécialité</u> : Sciences de l'Ingénieur	Première
	Scientifique <u>Spécialité</u> : Sciences de la Vie et de la Terre	Terminale
	Sciences et technologies du management et de la gestion (STMG) <u>Spécialité</u> : gestion et finance	Terminale
Total	<ul style="list-style-type: none"> - 2 lycées - 9 classes dont : <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 de niveau seconde ○ 3 de niveau première ○ 4 de niveau terminale 	

Tableau 56 : Descriptif des classes choisies

Descriptif des baccalauréats pour les classes choisies

Le baccalauréat Sciences et Technologies de la Santé et du Social est destiné aux élèves souhaitant travailler dans les secteurs du social et du paramédical. Les spécialités de cette filière sont les matières Sciences et techniques sanitaires et sociales, et Biologie et physiopathologie humaines. Elles étudient la santé publique, le système social et la physiologie humaine (avec quelques pathologies) de manière approfondie.

Le baccalauréat scientifique est principalement destiné aux lycéens voulant poursuivre des études supérieures scientifiques. Cette filière étudie, de manière théorique généralement, toutes les matières scientifiques. Les spécialités des deux classes choisies sont : Sciences de l'Ingénieur et Sciences de la Vie et de la Terre. La première comprend des formations sur l'électronique et la mécanique, la matière SVT ne fait pas partie de ce baccalauréat.

Le baccalauréat Sciences et technologies du management et de la gestion, quant à lui, forme les élèves au monde du travail (fonctionnements et stratégies d'entreprises et d'organisations), ainsi qu'aux usages du numérique. Il n'y a pas de matière étudiant la santé. La spécialité Gestion et finance aborde le processus de création de la valeur, la mesure de la performance, les choix financiers et leurs impacts sur l'entreprise.

4.1.4. Contenu de la présentation visuelle

La présentation a été réalisée à l'aide de sites internet officiels tels que ceux de l'ANSM et de l'OMS, des données actuelles sur les effets indésirables des médicaments et de mon expérience universitaire et professionnelle au sein d'une officine et d'un hôpital. La présentation a été soumise aux critiques d'un professeur de physique / chimie de chaque lycée.

L'intégralité de la présentation est présente en annexe, voici les points abordés avec celle-ci :

- Qu'est-ce qu'un médicament ?
- Les risques des médicaments
- Trois médicaments en vente libre à risque
- Les règles générales à retenir concernant les médicaments.

Ils sont détaillés dans le tableau ci-après.

Qu'est-ce qu'un médicament ?	
Définition	Code de la santé publique Notion de principe actif et d'excipients Actions pharmacologiques via des récepteurs cellulaires
Elaboration	Etudes préalables à la commercialisation d'un médicament Etapes et durée avant la mise sur le marché Suivi du médicament
Réglementation	Médicaments sur ordonnance / en vente libre Prescripteurs
Les risques des médicaments	
Effets indésirables	Généralités et pharmacovigilance Effet sédatif Nécessité d'un suivi biologique ou clinique Surdosage, avec exemple de la vitamine C Photosensibilisation Tabac et médicaments Modification du comportement avec certains traitements
Hypersensibilités	Symptomatologie Que faire en cas de réaction cutanée ? Communication aux professionnels de santé
Dépendance	Médicaments à risque (antidouleurs, anxiolytiques et hypnotiques) Règles à respecter
Interactions médicamenteuses	Généralités Médicaments et plantes Médicaments et alcool Médicaments et alimentation
En cas de mauvaises conditions de prise	Prise pendant un repas ou non / Prise à jeun ou non Moment de prise Mauvaise utilisation de la forme galénique Inobservance Non-respect de la durée de traitement / Arrêt prématuré Conservation
Grossesse et allaitement	Généralités Protection avec certains traitements Informations sur les pictogrammes
Trois médicaments en vente libre à risque	
Paracétamol	Toxicité et posologie
Ibuprofène	Toxicité et posologie
Pseudoéphédrine	Toxicité et pourquoi il s'agit d'un médicament à éviter
Les règles générales à retenir	
Règles pour éviter les effets indésirables et trouver des informations fiables sur le médicament avec les conseils associés.	

Tableau 57 : Récapitulatif de la présentation visuelle aux lycéens

4.1.5. Questionnaires

Les questionnaires sont anonymes et destinés seulement à être utilisés à des fins scientifiques dans le cadre de cette thèse de l'Université Grenoble Alpes (UFR Pharmacie). Les questionnaires ne sont en aucun cas à destination des établissements scolaires. Il nous a paru nécessaire de préciser ce point essentiel, ainsi que l'anonymat, dans le but de permettre des réponses honnêtes et fiables de la part de lycéens.

Les questions sont dites à choix (unique ou multiple) : les lycéens ne peuvent pas formuler leurs propres propositions sauf dans le cas où la réponse est « autres » ou « pour une autre raison ». Les questions 5, 9 et 10 du 1^{er} questionnaire nécessitent de numéroter les propositions selon la fréquence de consommation ou d'utilisation. Pour la dernière question du second questionnaire, il faut évaluer l'intervention sur une échelle de 1 à 10.

Les paramètres individuels recueillis sont l'âge, le sexe, la situation scolaire (lycée, niveau scolaire et baccalauréat choisi) et le fait d'avoir un ou des parents travaillant dans le milieu médical. Ils permettront d'analyser les réponses par groupes de population.

Le premier questionnaire portant sur la consommation et le rapport des lycéens avec les médicaments comporte 15 questions pour une durée d'environ 10 minutes. Il permet d'évaluer, sans rentrer dans les détails, la fréquence de consommation de médicaments, les modes d'obtention et de prise, et leurs connaissances concernant quelques spécialités, la dépendance et les facteurs influençant l'action pharmacologique.

N°	Intitulé de la question	Réponses possibles
1	Avez-vous consommé un médicament aujourd'hui ?	- Oui. - Non.
2	Avez-vous consommé un médicament durant les 7 derniers jours ?	- Oui. - Non.
3	À quelle fréquence utilisez-vous des médicaments ?	- Jamais, ou presque. - Rarement. - Souvent. - Tous les jours.
4	Suivez-vous un traitement médicamenteux (avec une prescription) en ce moment ?	- Oui. - Non.
5	Cocher les classes de médicaments que vous utilisez, numérotez-les par fréquence de consommation. (1 étant la plus fréquente).	- Antidouleurs. - Antiinflammatoires. - Médicaments contre le stress. - Somnifères. - Médicaments pour traiter une maladie chronique. - Contraception. - Médicaments contre les troubles digestifs. - Autres :
6	Utilisez-vous les médicaments uniquement sur prescription médicale ?	- Oui. - Non.
7	Avez-vous déjà utilisé un médicament pour une utilisation autre que médicale ?	- Oui. - Non.
8	Avez-vous déjà pris un médicament en augmentant la dose recommandée ou la durée de traitement ?	- Oui. - Non. - Je ne sais pas.
9	Cocher les moyens d'obtention des médicaments que vous utilisez, numérotez-les par fréquence d'utilisation. (1 étant le plus fréquent).	- Sur prescription médicale. - Achat en pharmacie. - Pharmacie familiale. - Infirmerie. - Amis. - Parent(s). - Autres :
10	Cocher les moyens d'informations sur les médicaments que vous utilisez, numérotez-les par fréquence d'utilisation. (1 étant le plus fréquent).	- Notice du médicament. - Internet. - Médecin. - Pharmacien. - Amis. - Parent(s). - Autres :
11	Demandez-vous toujours un avis ou des conseils avant de consommer ou d'acheter un nouveau médicament ?	- Oui. - Non.

Tableau 58 : Questionnaire sur la consommation de médicaments des lycéens

N°	Intitulé de la question	Réponses possibles
12	Selon vous, quelle(s) proposition(s) peut (peuvent) influencer sur l'effet d'un médicament ? Plusieurs choix possibles.	<ul style="list-style-type: none"> - Ecrasement du médicament. - Consommation de tabac. - Alimentation. - Consommation de plantes. - Moment de prise. - Consommation d'alcool. - Autres médicaments pris. - Aucune de ces propositions.
13	Selon vous, quels médicaments peuvent être dangereux ? Plusieurs choix possibles.	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments en vente libre : médicaments sans ordonnance. - Paracétamol (Doliprane[®], Efferalgan[®], Dafalgan[®], etc.). - Ibuprofène (Advil[®], Nurofen[®], Spedifen[®], etc.). - Médicaments contre le rhume (Fervex[®], Dolirhume[®], Rhinadvil[®], Humex Rhume[®], etc.). - Médicaments à base de plantes. - Médicaments pour la contraception. - Médicaments homéopathiques. - Aucun de ces médicaments.
14	Selon vous, à propos de la dépendance, quelle(s) proposition(s) vous semble(nt) correcte(s) ? Plusieurs choix possibles.	<ul style="list-style-type: none"> - Il ne peut pas avoir de dépendance à un médicament. - Il peut avoir une dépendance avec certains médicaments. - Il peut avoir une dépendance avec tous les médicaments. - Une prise de médicament peut suffire à devenir dépendant. - Il faut beaucoup de prises de médicament pour devenir dépendant. - L'adolescence est une période particulièrement à risque de dépendance ou d'atteintes neurologiques suite à l'usage de substances psychoactives. - La précocité de la consommation d'une substance n'augmente pas le risque de dépendance. - Le mésusage d'un médicament (prise sans suivre les recommandations) est à risque de dépendance. - La dépendance à une substance ne dépend que de la volonté de la personne.
15	Est-ce que vous vous sentez concerné(e) par les risques liés aux médicaments ? Plusieurs choix possibles.	<ul style="list-style-type: none"> - Non, cela ne concerne que les personnes âgées et / ou les jeunes enfants. - Non, je ne prends jamais de médicaments. - Non, pour une autre raison : - Oui, même si je ne prends pas de médicaments. - Oui, les risques ne concernent pas seulement les personnes âgées et / ou les jeunes enfants. - Oui, j'ai déjà eu des effets secondaires avec un médicament. - Oui, pour une autre raison :

Suite tableau 58 : Questionnaire sur la consommation de médicaments des lycéens

Le second questionnaire permet d'évaluer la satisfaction des lycéens par rapport à l'intervention qui vient d'être effectuée. Il comporte 6 questions.

N°	Intitulé de la question	Réponses possibles
1	Comment avez-vous jugé l'intervention ?	- Très intéressante. - Intéressante. - Peu intéressante. - Inintéressante.
2	Pensez-vous que cette intervention vous servira dans votre vie ?	- Oui. - Non. - Je ne sais pas.
3	Pensez-vous qu'il serait intéressant d'ajouter cette intervention à la scolarité des lycéens ?	- Oui. - Non. - Je ne sais pas.
4	Comment avez-vous jugé la durée de l'intervention ?	- Trop longue. - Un peu longue. - Un peu courte. - Trop courte.
5	Souhaiteriez-vous que d'autres thèmes soient abordés ? Plusieurs choix possibles.	- Huiles essentielles. - Phytothérapie (traitement avec les plantes). - Vaccinations. - Résistance aux antibiotiques. - Risques du dopage. - Médicaments génériques. - Médicaments contrefaits. - Autre(s) médicament(s) : - Autres :
6	Sur une échelle de 1 à 10, quelle note donneriez-vous à cette intervention ?	/ 10

Tableau 59 : Questionnaire de satisfaction

Concernant la question 6 du second questionnaire, une note moyenne supérieure à 7 serait signe qu'un programme de sensibilisation sur les risques des médicaments (tel que celui-ci) pourrait être intéressant à mettre en place de manière généralisée. Il montrerait également la bonne réceptivité de la part des lycéens, pour ainsi favoriser la bonne utilisation des médicaments. Les réponses aux questions 1 et 2 permettront d'évaluer l'impact de l'intervention sur les élèves.

Les questionnaires sont indépendants l'un de l'autre et distribués en deux temps afin d'éviter que les lycéens remplissent le second pendant l'intervention (ce qui fausserait les résultats). Il est impossible d'analyser individuellement les réponses du premier questionnaire avec celles du second.

4.1.6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels R et Microsoft Excel 2010. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$ dans le cadre de cette thèse.

Les variables sont soit quantitatives pour l'âge et la note donnée à l'intervention, soit qualitatives et catégorielles pour les autres.

Les tests statistiques effectués sont :

- Le test de Student (grands échantillons non appariés) pour les variables quantitatives,
- Le test du Chi² d'indépendance (χ^2) pour les variables catégorielles.

4.2. Résultats

4.2.1. Population étudiée

Les interventions de sensibilisation se sont déroulées le mardi 12 mars 2019 dans le lycée Saint Ambroise, et le jeudi 14 mars 2019 dans le lycée Monge. Les 9 classes prévues ont été questionnées et sensibilisées.

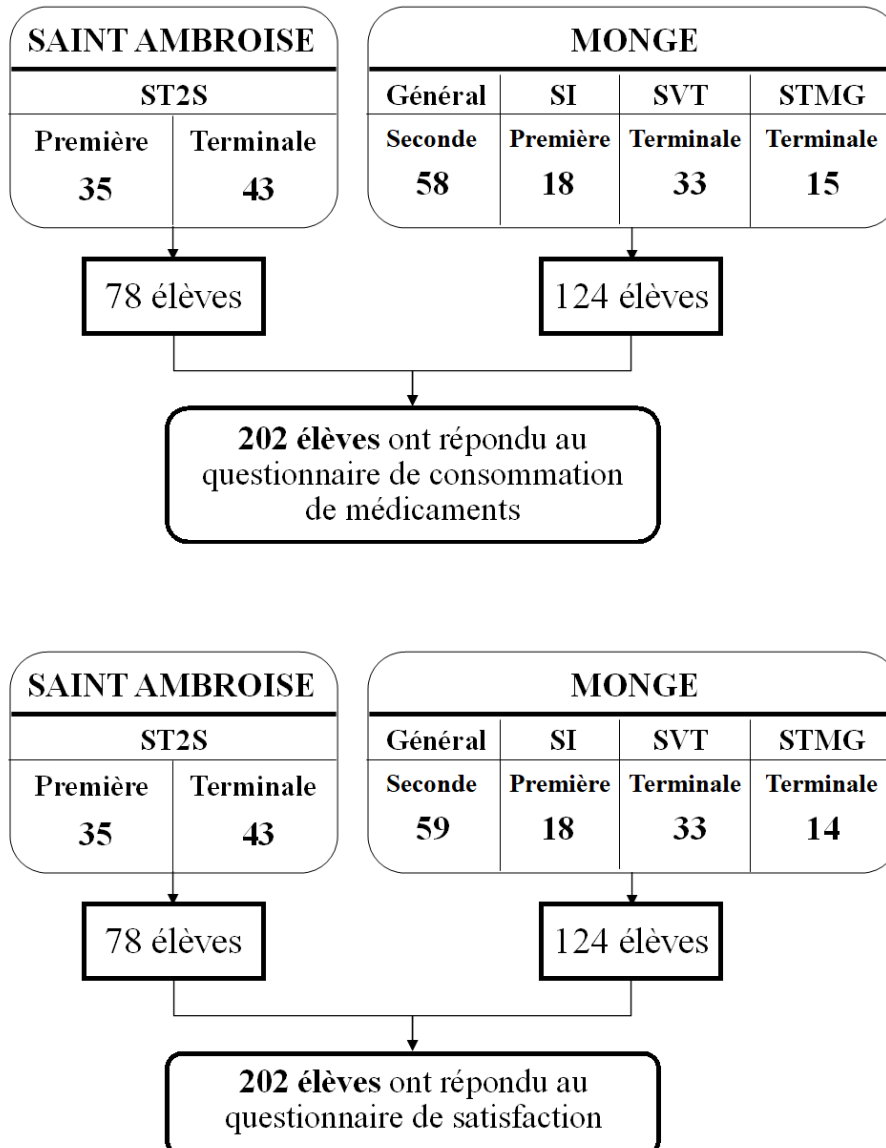


Figure 17 : Population étudiée

Un élève de seconde générale est arrivé en cours d'intervention et n'a pas répondu au questionnaire de consommation. Un(e) élève de terminale STMG n'a pas répondu au questionnaire de satisfaction.

Paramètres		Saint Ambroise	Monge	P-value
Sexe (n et %)	F	67 (85,9)	69 (55,6)	$1,6 \times 10^{-5} *$
	H	11 (14,1)	55 (44,4)	
Âge moyen (écart type)		16,91 (0,58)	16,21 (0,95)	$5,6 \times 10^{-7} *$
Parent(s) dans le milieu médical (n et %)	Oui	21 (26,9)	12 (9,7)	0,005 *
	Non	56 (71,8)	106 (85,5)	
	NR	1 (1,3)	6 (4,8)	

* différence statistiquement significative

Tableau 60 : Différences entre les deux lycées (1^{er} questionnaire)

Les populations des 2 lycées ne sont pas comparables d'un point de vue statistique : il existe des différences statistiquement significatives de proportions de lycéennes et de parent(s) dans le milieu médical, ainsi que d'âge moyen des lycéens. Nous avons décidé d'analyser tous les élèves ensemble.

Paramètres	Sexe (n et %)		Âge moyen (écart type)	Parent(s) dans le milieu médical (n et %)	
	Résultats	Féminin		136 (67,3)	16,48 (0,90)
Masculin		66 (32,7)	Non	162 (80,2)	
			Non renseigné	7 (3,5)	

Tableau 61 : Descriptif de la population étudiée (1^{er} questionnaire)

Paramètres	Sexe (n et %)		Âge moyen (écart type)	Parent(s) dans le milieu médical (n et %)	
	Résultats	Féminin		136 (67,3)	16,47 (0,88)
Masculin		66 (32,7)	Non	161 (79,7)	
			Non renseigné	7 (3,5)	

Tableau 62 : Descriptif de la population étudiée (2^{ème} questionnaire)

Plus de 2 tiers des élèves ayant répondu aux questionnaires sont des lycéennes. L'âge moyen est de 16,5 ans. La proportion d'élèves ayant un ou des parents dans le milieu médical est d'environ 16 % (respectivement 16,3 et 16,8%).

4.2.2. Questionnaire sur la consommation de médicaments

Question 1 : avez-vous consommé un médicament aujourd'hui ?

Question 2 : avez-vous consommé un médicament durant les 7 derniers jours ?

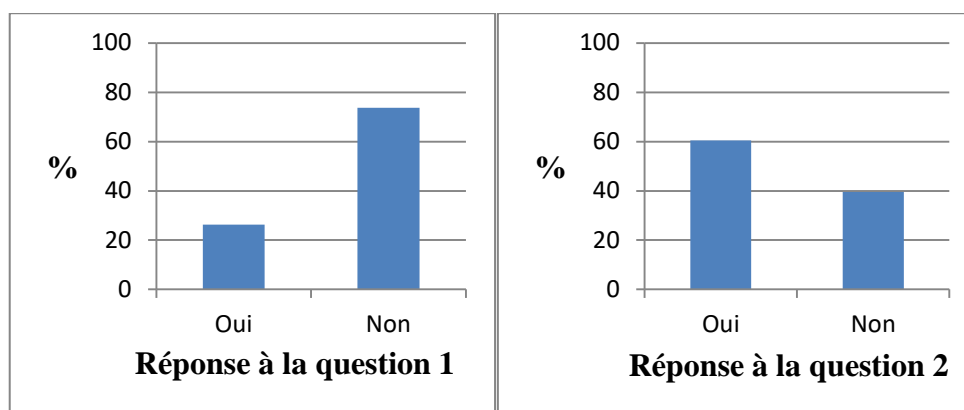


Figure 18 : Résultats des questions 1 et 2

Plus de 26 % des lycéens ont consommé au moins un médicament le jour de l'intervention. Environ 60 % ont déclaré avoir consommé au moins un médicament durant les 7 jours précédant le questionnaire.

Paramètres		Pourcentage (%)	P value
Sexe	F	72	$2,5 \times 10^{-6} *$
	H	36	
Parent(s) dans le milieu médical	Oui	78	0,03 *
	Non	56	
Niveau scolaire	Seconde	59	0,84
	Première	58	
	Terminale	63	
Baccalauréat	ST2S	80	$1,2 \times 10^{-6} *$
	SI	22	
	SVT	42	
	STMG	46	

* différence statistiquement significative

Tableau 63 : Pourcentages de consommation durant les 7 derniers jours

Le sexe, le fait d'avoir des parent(s) dans le milieu médical et le baccalauréat influent sur la consommation des 7 derniers jours de manière statistiquement significative.

Question 3 : à quelle fréquence utilisez-vous des médicaments ?

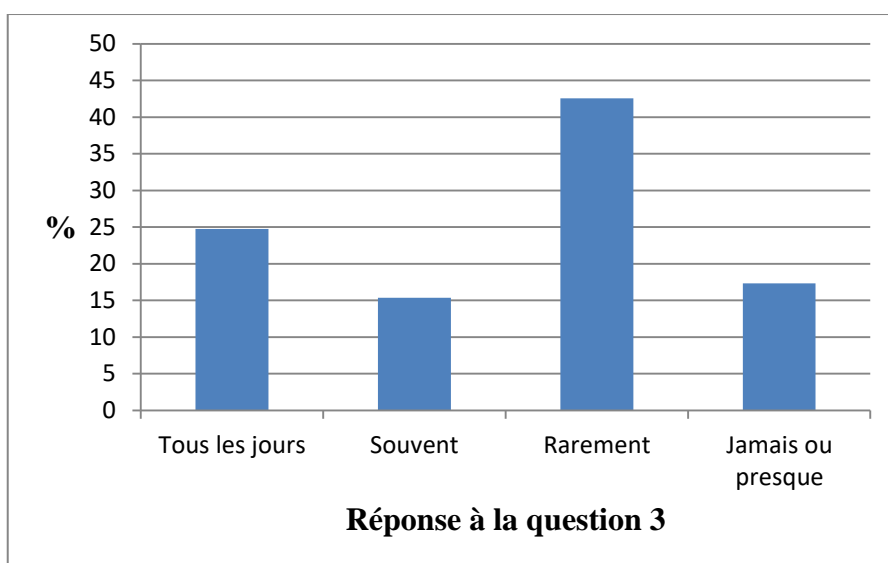


Figure 19 : Résultats de la question 3

Presque un quart des lycéens utilisent un ou des médicaments tous les jours, 17 % déclarent ne jamais (ou presque) en consommer.

Question 4 : suivez-vous un traitement médicamenteux (avec une prescription) en ce moment ?

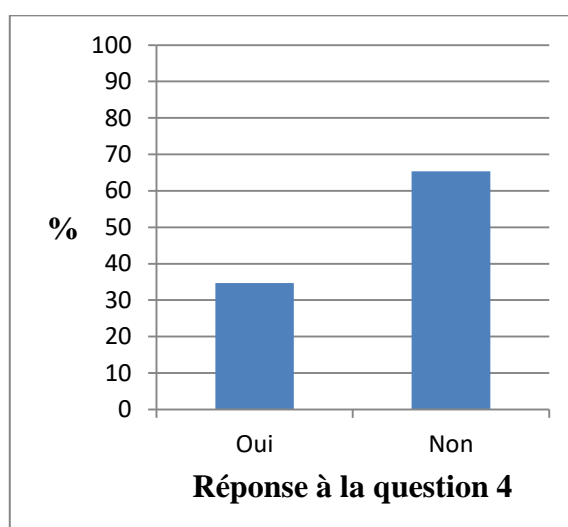


Figure 20 : Résultats de la question 4

Presque 35 % des lycéens ont déclaré suivre un traitement prescrit lors du questionnaire.

Question 5 : cocher les classes de médicaments que vous utilisez, et numérotez-les par fréquence de consommation.

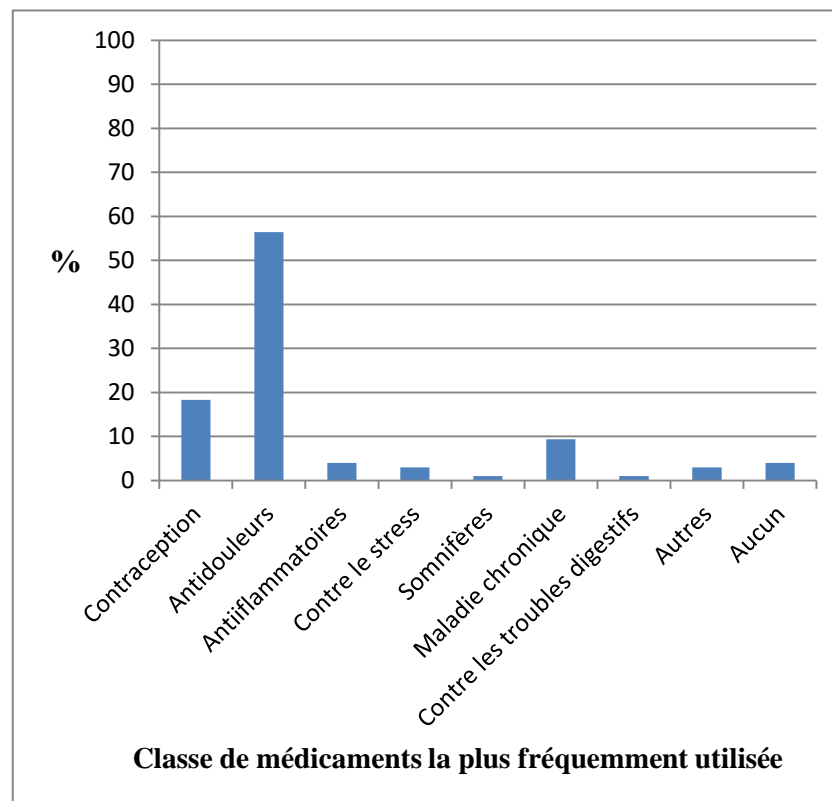
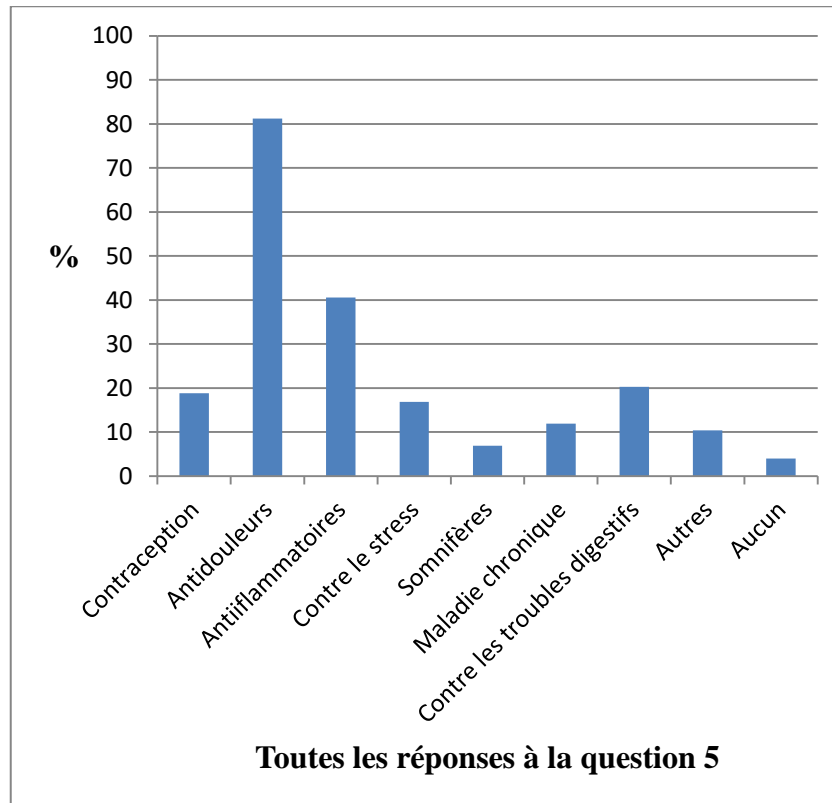


Figure 21 : Résultats de la question 5

Les classes de médicaments les plus utilisées par les lycéens sont les antidouleurs (81 %), les antiinflammatoires (40 %) et les médicaments contre les troubles digestifs (20 %). La contraception est cochée à environ 28 % par les jeunes femmes. Les somnifères et les médicaments contre le stress sont cités respectivement à 7 % et 17 %. La catégorie « autres » comprend les médicaments contre les allergies, la prise d'homéopathie et de plantes.

La classe la plus fréquemment utilisée par les lycéens est celle des antidouleurs (56 %). Environ 4 % de lycéens n'ont pas cité de classes utilisées (catégorie « aucun »).

Question 6 : utilisez-vous les médicaments uniquement sur prescription médicale ?

Question 7 : avez-vous déjà utilisé un médicament pour une utilisation autre que médicale ?

Question 8 : avez-vous déjà pris un médicament en augmentant la dose recommandée ou la durée de traitement ?

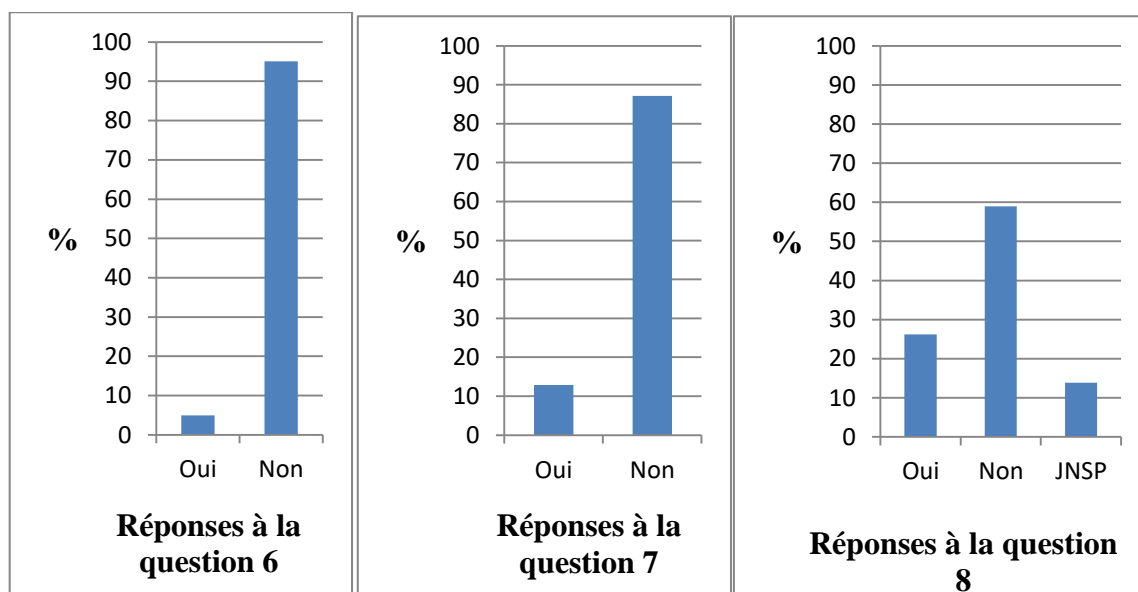


Figure 22 : Résultats des questions 6, 7 et 8

Environ 5 % des lycéens n'utilisent les médicaments que sur prescription médicale.

Presque 13 % des lycéens ont déjà consommé un médicament pour une utilisation autre que médicale.

Plus de 26 % déclarent avoir déjà pris un médicament en augmentant la dose recommandée ou la durée de traitement. Presque 59 % ont répondu non, plus de 13 % « je ne sais pas ». Deux élèves n'ont pas répondu à la question 8.

Le sexe ($p = 0,66$) et le niveau scolaire ($p = 0,68$) n'influencent pas de manière statistiquement significative les réponses sur l'usage autre que médical, contrairement au fait d'avoir des parents dans le milieu médical ($p = 0,02$; la proportion « oui » est plus élevée chez les lycéens avec des parents dans le milieu médical).

Pour la question 8 sur l'augmentation de doses ou de durée de traitement, le niveau scolaire a un impact statistiquement significatif sur les réponses ($p = 0,03$), mais pas le sexe ($p = 0,49$) ni le fait d'avoir des parents dans le milieu médical ($p = 0,13$).

Question 9 : cocher les moyens d'obtention des médicaments que vous utilisez, et numérotez-les par fréquence d'utilisation.

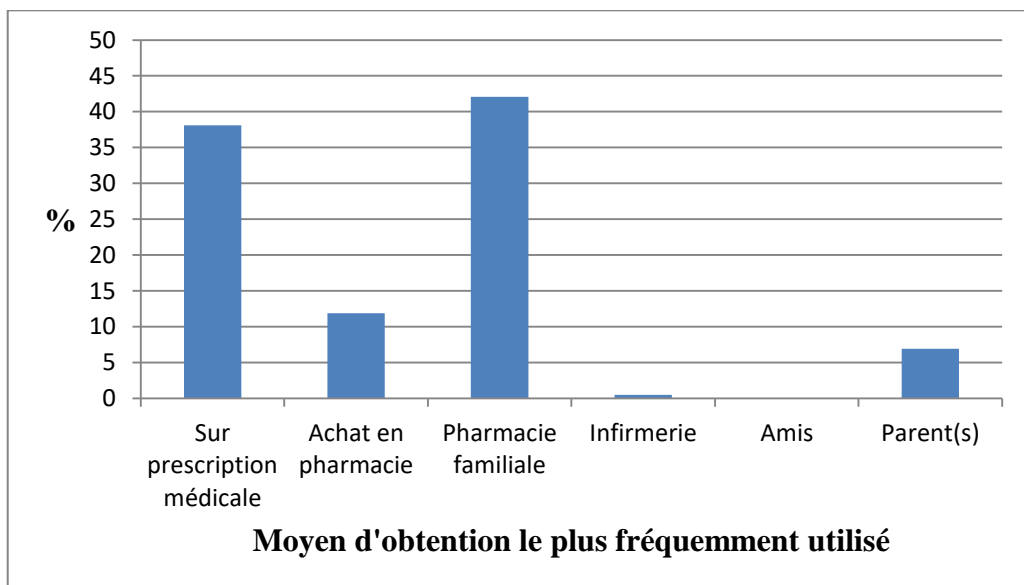


Figure 23 : Résultats de la question 9 (1)

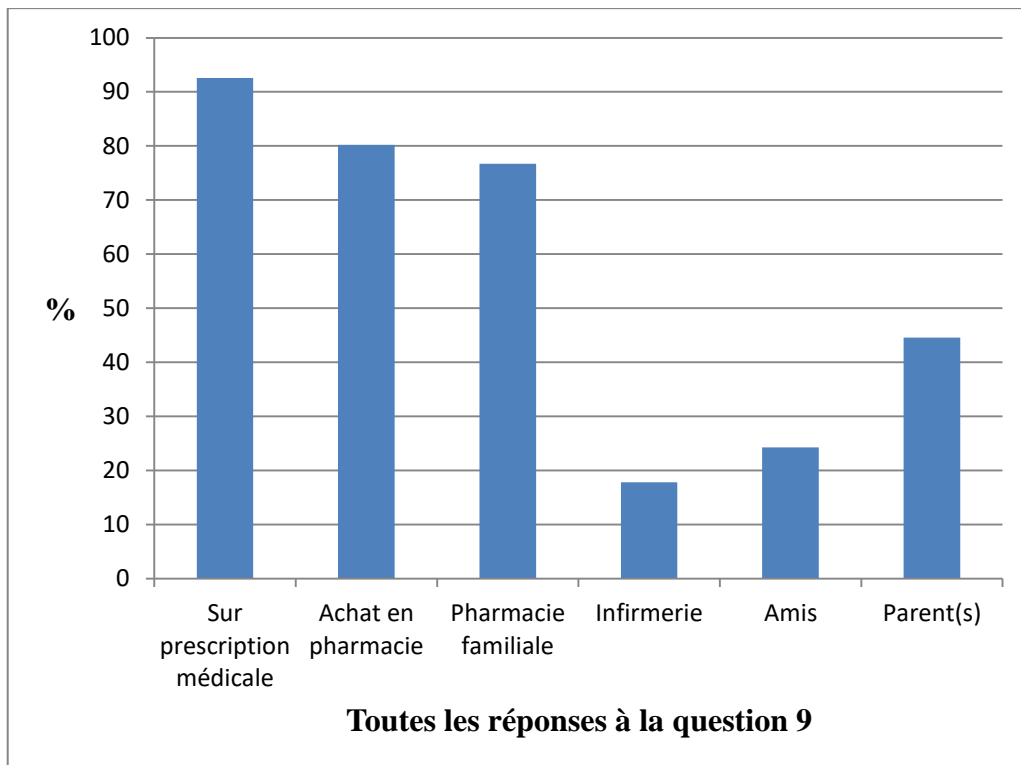


Figure 24 : Résultats de la question 9 (2)

Les moyens d'obtention les plus cités sont la prescription médicale (92 %), l'achat en pharmacie (80 %) et la pharmacie familiale (77 %). Les parents et les amis sont cités respectivement à 44 et 24 %.

Concernant le moyen d'obtention le plus fréquemment utilisé, la pharmacie familiale est citée dans 42 % des réponses, suivie par la prescription médicale (38 %).

Une personne n'a pas répondu à la question 9. Aucun lycéen n'a répondu « autres ».

Le fait d'avoir des parents dans le milieu médical n'a pas d'impact statistiquement significatif sur les moyens d'obtention les plus fréquemment utilisés ($p = 0,65$).

Question 10 : cocher les moyens d'informations sur les médicaments que vous utilisez, numérotez-les par fréquence d'utilisation.

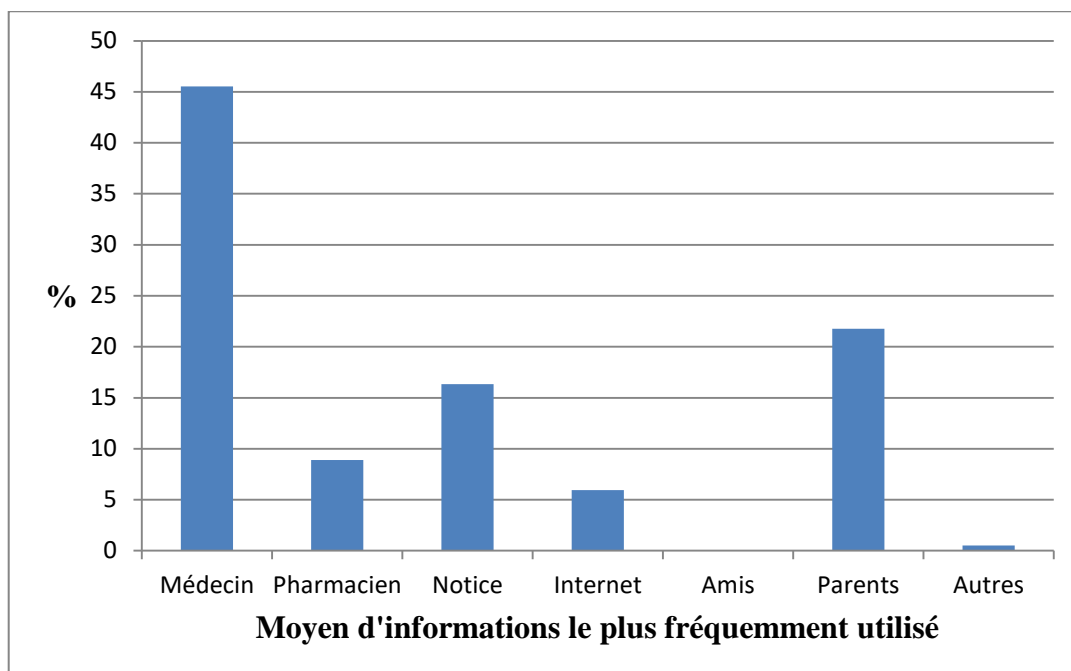


Figure 25 : Résultats de la question 10 (1)

Les moyens d'informations sur les médicaments les plus fréquemment utilisés sont le médecin (plus de 45 %), les parents (22 %) et la notice (16 %) d'après les réponses des lycéens. Le pharmacien arrive en 4^{ème} position (9 %), juste avant internet (6 %). Une personne a cité la catégorie « autres » en précisant « famille ».

Le fait d'avoir des parents dans le milieu médical n'a pas influence statistiquement significative sur les moyens d'informations les plus fréquemment utilisés ($p = 0,33$).

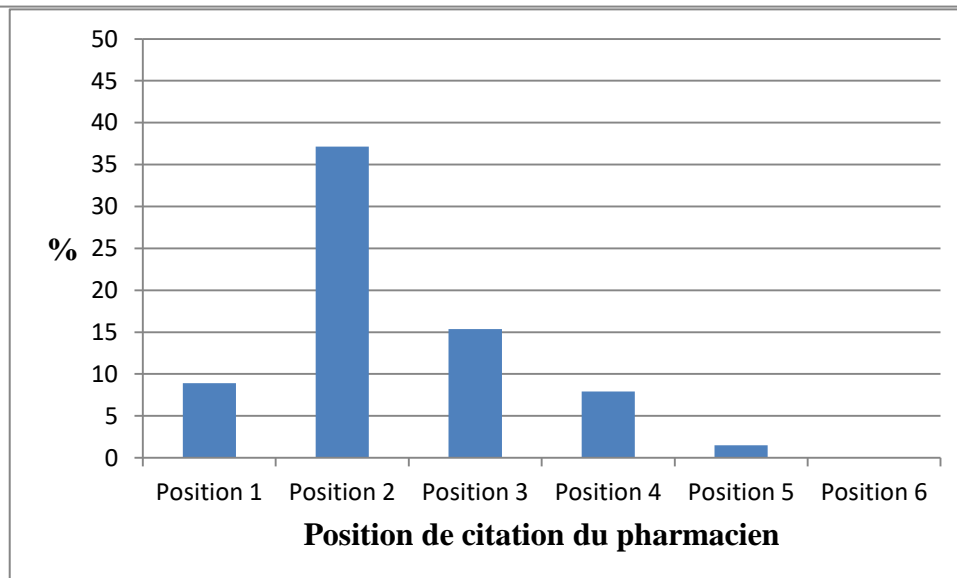
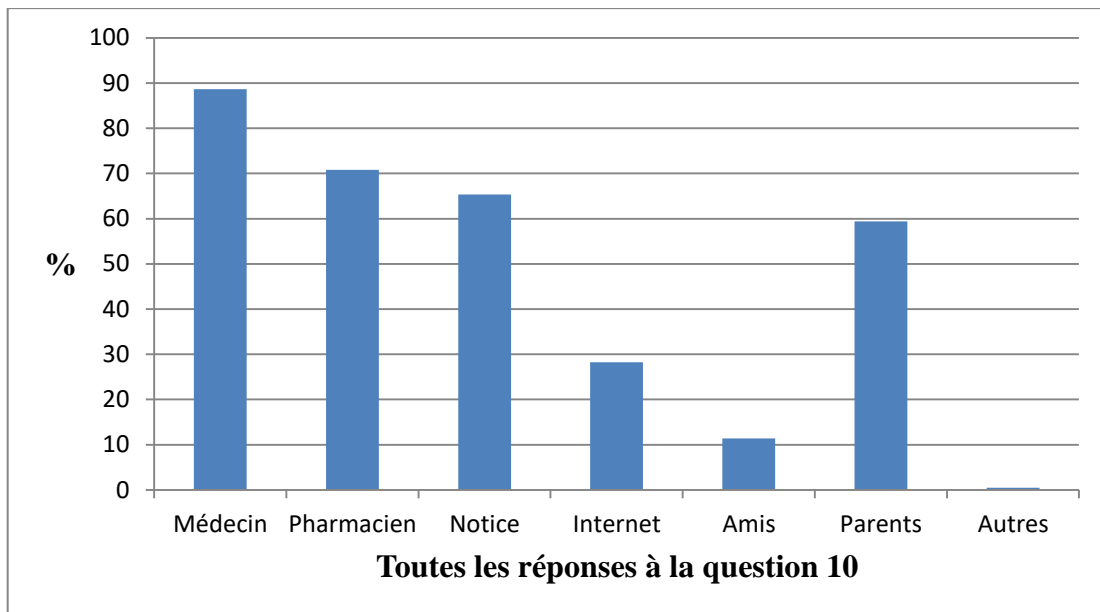


Figure 26 : Résultats de la question 10 (2)

Le médecin est le moyen d'information le plus cité dans les réponses (89 %), suivi du pharmacien (71 %), de la notice (65 %) et des parents (59 %). Internet et les amis sont retrouvés dans respectivement 28 et 11 % des réponses.

Concernant la réponse « pharmacien » (71 %), elle est citée dans :

- 9% des cas comme moyen principal d'informations,
- 37 % comme second moyen,
- 15 % comme troisième moyen,
- 8 % comme quatrième moyen,
- Et 1,5 % comme cinquième moyen.

Deux lycéens n'ont pas répondu à la question 10.

Question 11 : demandez-vous toujours un avis ou des conseils avant de consommer ou d'acheter un nouveau médicament ?

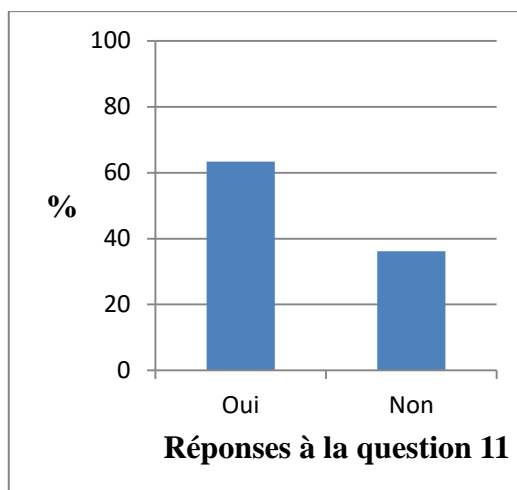


Figure 27 : Résultats de la question 11

Plus de 36 % des lycéens déclarent ne pas demander d'avis ou de conseils avant de consommer ou d'acheter un nouveau médicament. Une personne n'a pas répondu à la question 11.

Le sexe ($p = 0,65$), le niveau scolaire ($p = 0,64$) et le fait d'avoir des parents dans le milieu médical ($p = 0,15$) n'influent pas de manière statistiquement significative sur les réponses à cette question.

Question 12 : selon vous, quelle(s) proposition(s) peut (peuvent) modifier l'effet d'un médicament ?

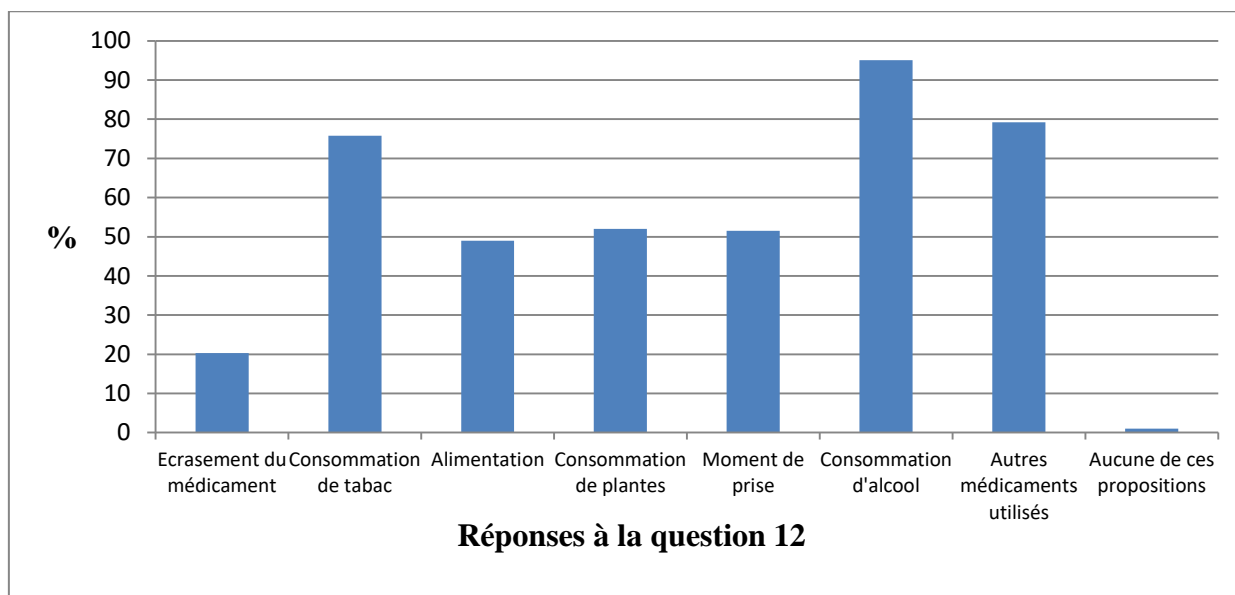


Figure 28 : Résultats de la question 12

Les propositions les plus citées sont la consommation d'alcool (95 %), les autres médicaments utilisés (79 %) et la consommation de tabac (75 %). Les propositions suivantes sont la consommation de plantes (52 %), le moment de prise (51 %) et l'alimentation (49 %). L'écrasement du médicament n'est coché que dans 20 % des réponses. Deux lycéens pensent qu'aucune de ces propositions ne peut interférer avec l'effet d'un médicament (1 %).

Une personne n'a pas répondu à la question 12.

Question 13 : selon vous, quels médicaments peuvent être dangereux ?

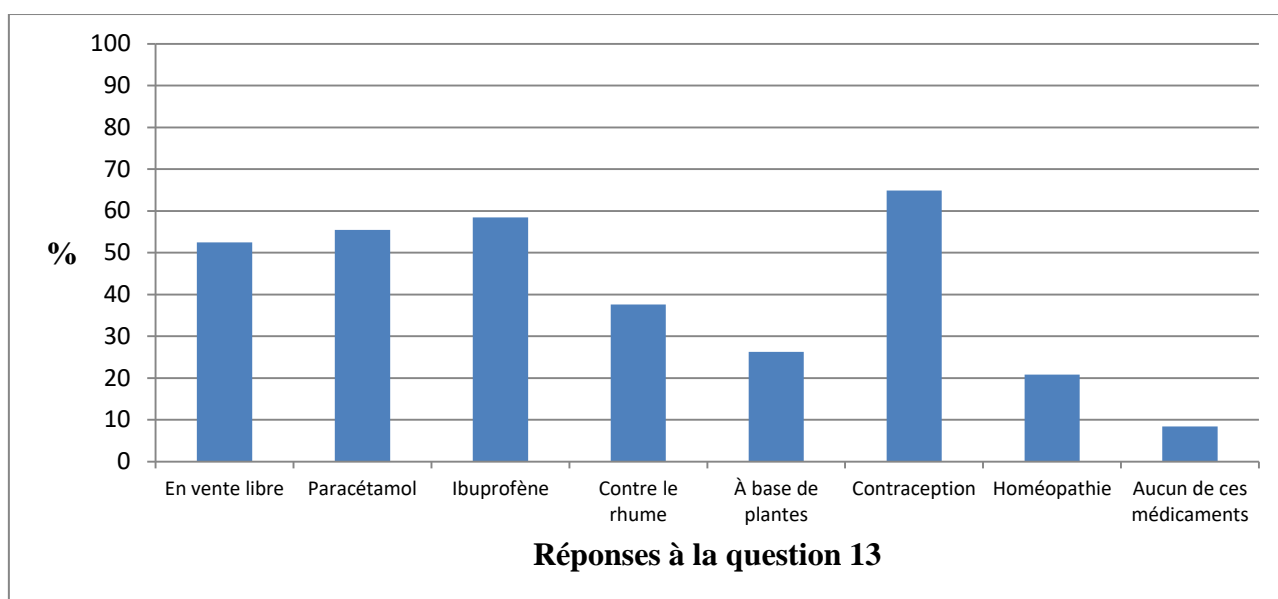


Figure 29 : Résultats de la question 13

Selon les lycéens, les médicaments pouvant être dangereux sont les contraceptifs (65 %), l'ibuprofène (58 %) et le paracétamol (55 %). Les médicaments en vente libre sont cités dans 52 % des réponses, ceux contre le rhume dans 38 % et ceux à base de plantes dans 26 %. Les médicaments homéopathiques ont été cochés dans 21 % des questionnaires. Enfin, 17 élèves ont répondu « aucun de ces médicaments » (8 %).

Deux lycéens n'ont pas répondu à la question 13.

Environ 47 % des lycéens, qui ne demandent pas toujours un avis avant de consommer ou d'acheter un nouveau médicament, considèrent les thérapeutiques en vente libre sans danger (51% pour le paracétamol, 48 % pour l'ibuprofène, 66 % pour les médicaments contre le rhume et 75 % pour ceux à base de plantes).

Question 14 : selon vous, à propos de la dépendance, quelle(s) proposition(s) vous semble(nt) correcte(s) ?

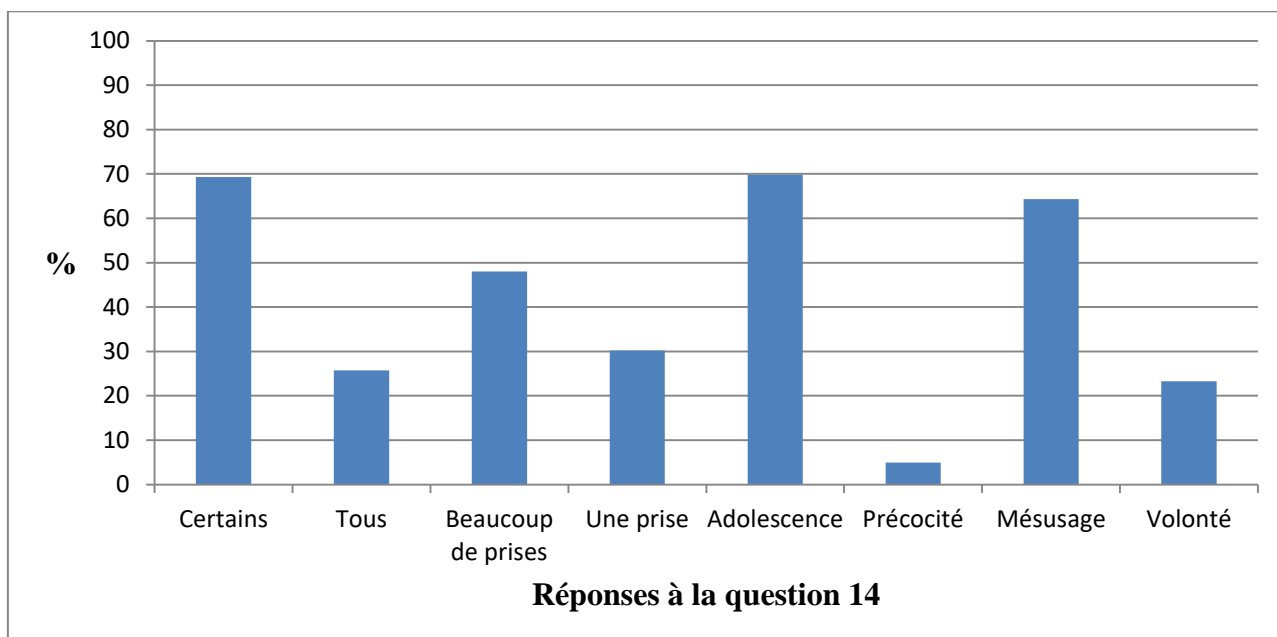


Figure 30 : Résultats de la question 14

Aucun lycéen n'a répondu qu'il ne peut pas y avoir de dépendance à un médicament. Plus de 69 % pensent qu'une addiction est possible avec certains, 26 % avec tous. Concernant le nombre de prises pour devenir dépendant, 48 % pensent que cela en nécessite beaucoup, et 30 % considèrent qu'une seule prise peut suffire.

Presque 70 % des élèves pensent que l'adolescence est une période particulièrement à risque de dépendance ou d'atteintes neurologiques suite à l'usage de substances psychoactives. À l'instar, 64 % considèrent que le mésusage est à risque de dépendance.

La proposition « la précocité de la consommation d'une substance n'augmente pas le risque de dépendance » a été cochée dans environ 5 % des réponses. Presque un quart des lycéens pense qu'une addiction ne dépend que de la volonté de la personne (23 %).

Quatre lycéens n'ont pas répondu à la question 14.

Question 15 : est-ce-que vous vous sentez concerné(e) par les risques liés aux médicaments ?

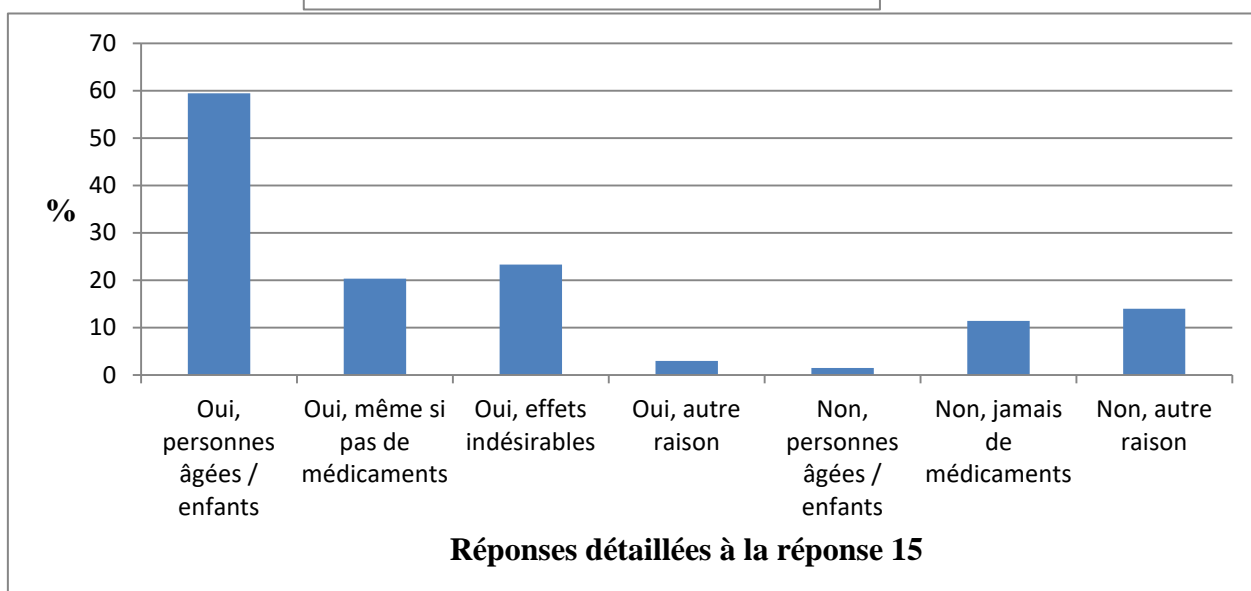
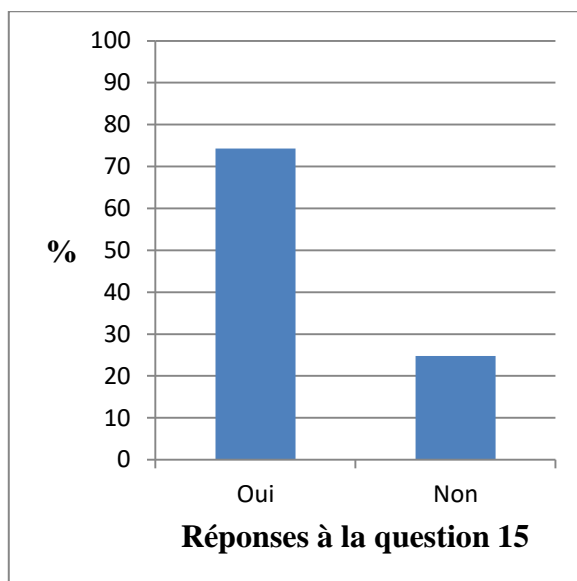


Figure 31 : Résultats de la question 15

Environ 3 quarts des lycéens se sentent concernés par les risques liés aux médicaments (74 %). La réponse « oui » comprend les propositions :

- « Oui, les risques ne concernent pas seulement les personnes âgées et / ou les jeunes enfants » (59 %),
- « Oui, j'ai déjà eu des effets secondaires avec un médicament » (23 %),
- « Oui, même si je ne prends pas de médicaments » (20 %),
- et « Oui, pour une autre raison » (3 %).

Lorsque la proposition cochée est « Oui, pour une autre raison », les réponses renseignées sont les suivantes :

- « traitement en cours »,
- « environnement contaminé par les médicaments »,
- « prises d'autres substances »,
- « allergies aux médicaments »
- et « le risque zéro n'existe pas ».

Un quart des lycéens a répondu « non » à cette question (25 %) :

- « Non, pour une autre raison » (14 %),
- « Non, je prends jamais de médicaments » (11 %)
- « Non, cela ne concerne que les personnes âgées et / ou les jeunes enfants » (1,5 %).

Lorsque la proposition cochée est « Non, pour une autre raison », les réponses renseignées sont les suivantes :

- « je ne prends que rarement des médicaments »,
- « jamais d'effets indésirables »,
- « je respecte les doses prescrites »
- « je fais très attention à ce que je prends »,
- « j'utilise des médicaments naturels »,
- « pas de prise de médicaments dangereux »,
- « je n'aime pas les médicaments »,
- et « j'ai confiance en mon médecin ».

Deux lycéens n'ont pas répondu à la question 15.

4.2.3. Questionnaire de satisfaction

Question 1 : comment avez-vous jugé l'intervention ?

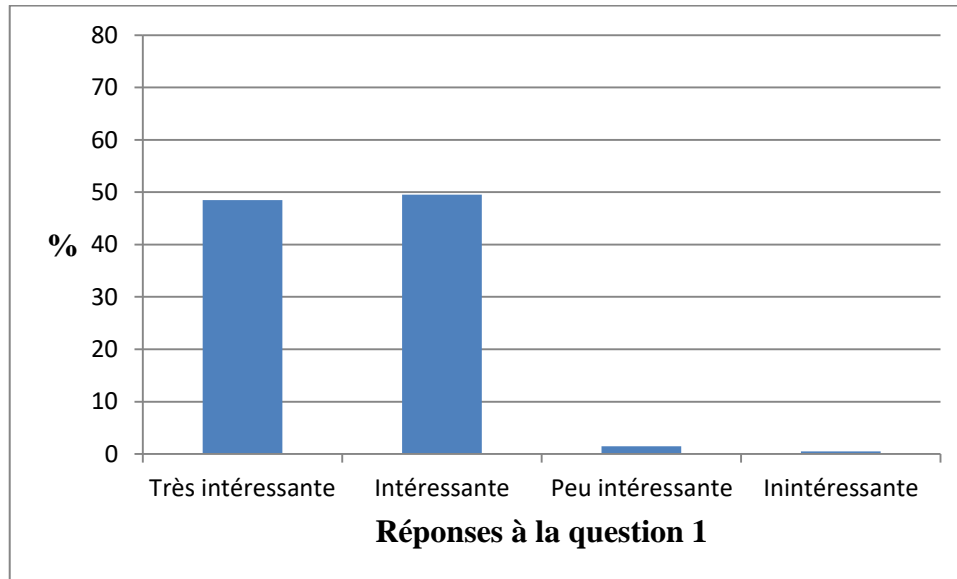


Figure 32 : Résultats de la question 1

Quatre-vingt-dix-huit pourcents des lycéens interrogés ont trouvé l'intervention soit très intéressante (48,5 %), soit intéressante (49,5 %). 3 élèves ont répondu « peu intéressante » (1,5 %), et un seul « inintéressant ».

Le fait d'avoir des parents dans le milieu médical n'a pas d'impact statistiquement significatif sur les réponses à la question 1 ($p = 0,70$), de même que le sexe ($p = 0,61$), le niveau scolaire ($p = 0,57$) ou encore le baccalauréat choisi ($p = 0,59$).

Question 2 : pensez-vous que cette intervention vous servira dans votre vie ?

Question 3 : pensez-vous qu'il serait intéressant d'ajouter cette intervention à la scolarité des lycéens ?

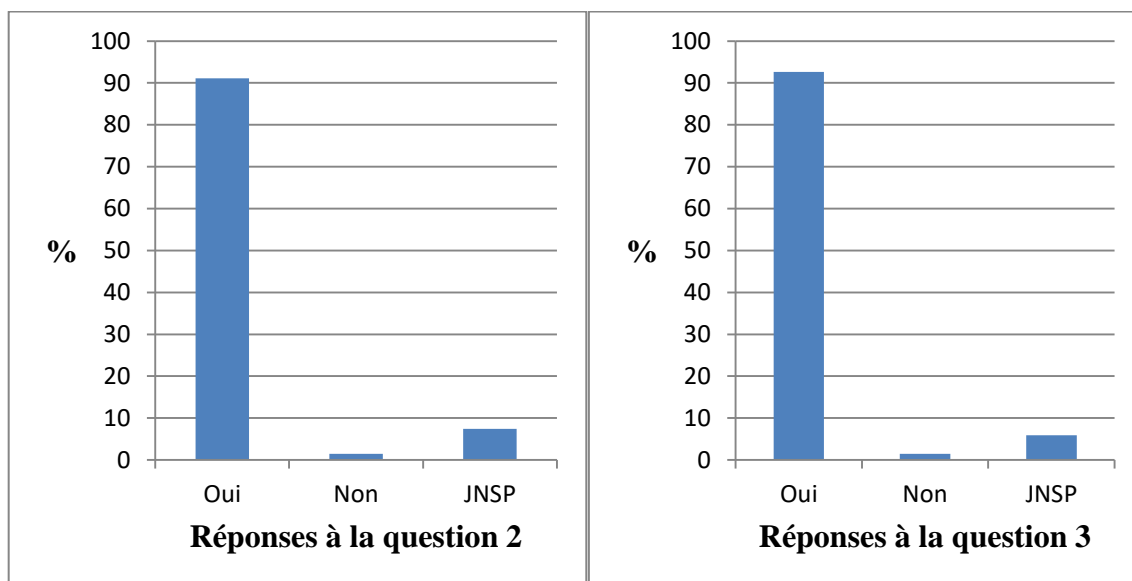


Figure 33 : Résultats des questions 2 et 3

Plus de 9 personnes sur 10 pensent que l'intervention leur servira dans leur vie (91 %), et qu'il serait intéressant de l'ajouter à la scolarité des lycéens (93 %). La réponse « je ne sais pas » a été cochée respectivement dans 7 % et 6 % des questionnaires. Deux lycéens ont répondu « non » pour ces 2 questions.

Question 4 : comment avez-vous jugé la durée de l'intervention ?

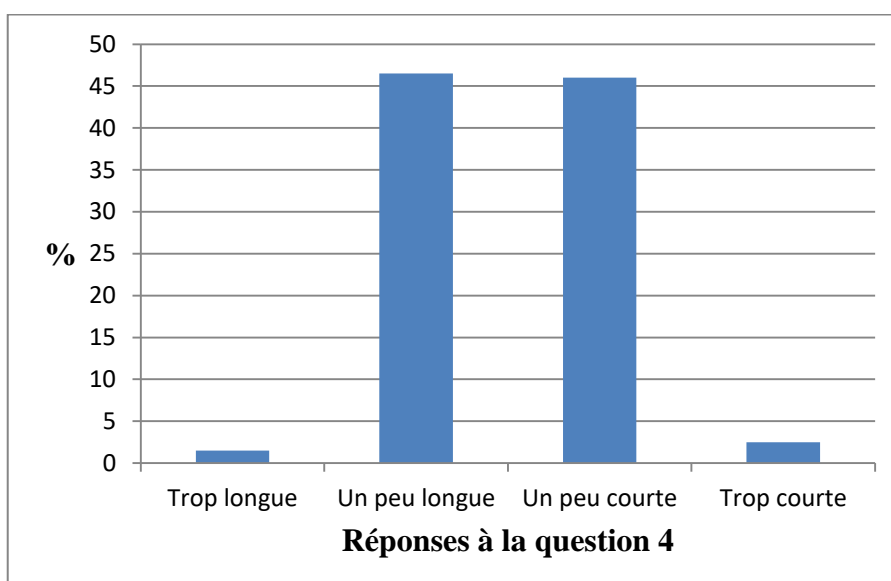


Figure 34 : Résultats de la question 4

Concernant la durée de l'intervention, environ 46 % des lycéens l'ont jugée un peu longue ou un peu courte. 3 personnes l'ont trouvée trop longue (1,5 %) et 5 trop courte (2,5 %).

Sept lycéens n'ont pas répondu à la question 4.

Question 5 : souhaiteriez-vous que d'autres thèmes soient abordés ?

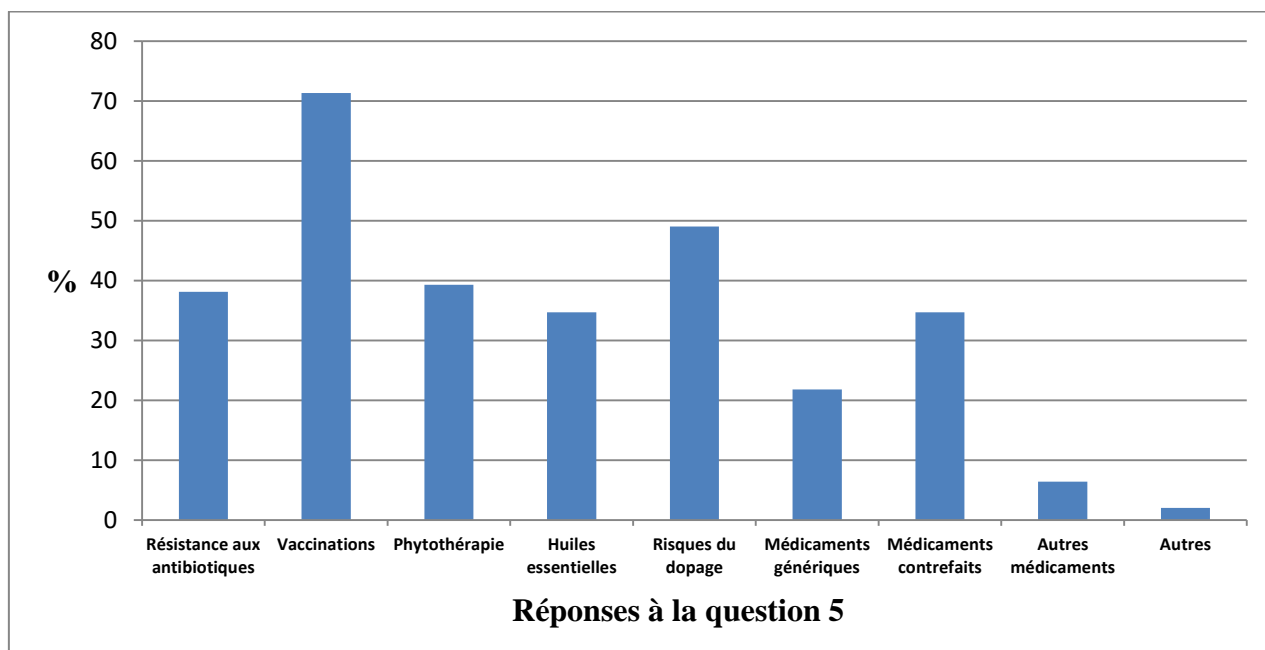


Figure 35 : Résultats de la question 5

Les lycéens souhaiteraient majoritairement que la vaccination soit abordée dans le cadre d'une telle intervention (71 %), suivie par les risques du dopage (49 %). Les autres thèmes cités par plus d'un tiers des lycéens sont : la phytothérapie (39 %), la résistance aux antibiotiques (38 %), les huiles essentielles (35 %) et les médicaments contrefaits (35 %). La proposition « les médicaments génériques » est cochée dans 22 % des réponses.

Treize lycéens ont cité la proposition « autres médicaments » (6 %) avec les renseignements suivants :

- « contraceptifs »,
- « Xanax[®] » (médicament anxiolytique – DCI : alprazolam),
- « Homéopathie »,
- et « anticancéreux et trithérapie anti-VIH ».

Quatre élèves ont cité la proposition « autres » avec les renseignements suivants :

- « contraception »,
- « bactériophages »,
- et « placebo ».

5 lycéens n'ont pas répondu à la question 5.

Question 6 : sur une échelle de 1 à 10, quelle note donneriez-vous à cette intervention ?

Note moyenne	Médiane	Ecart type
8.2	8	0,86

Tableau 64 : Résultats de la question 6

Tous les lycéens ont répondu à cette question, pour une moyenne de 8,2 sur 10. L'objectif de 7 sur 10 est donc atteint et dépassé. La note minimale est de 3, et la maximale de 10.

4.3. Discussion

4.3.1. Commentaires sur l'intervention

4.3.1.1. Retour sur expérience

Les interventions se sont bien déroulées dans chaque classe, mais il y a eu des différences en terme de contenu entre les séances. En fonction de l'heure du début du cours ou de la rapidité de rédaction au premier questionnaire, j'ai dû adapter la durée de la présentation. Pour certaines classes, elle a duré environ 30 minutes contre 40 pour les autres. Il y a eu un problème technique pour une des classes (impossibilité de projeter la présentation en début de cours).

Le retour effectué par les professeurs a été bon dans tous les cas. Les 6 professeurs ont trouvé l'intervention pertinente et intéressante. Certains ont regretté le manque d'interactivité entre les lycéens et moi. Dans le lycée Saint Ambroise, des cours ont été adaptés par rapport à mon intervention. En Physique – Chimie, les lycéens ont étudié les calculs de doses et le repérage des groupes fonctionnels chimiques. En ST2S, la méthodologie sur la mise en place d'un questionnaire et l'étude d'un problème de santé publique ont été vues en cours.

Les lycéens ont posé des questions en lien avec l'intervention, les thèmes sont détaillés ci-après :

- Les médicaments vétérinaires et délai avant consommation d'animaux traités
- Les antibiotiques vétérinaires
- L'environnement contaminé par les médicaments
- Les interactions avec les médicaments contraceptifs
- La problématique d'écrasement ou de séparation d'un comprimé
- Quelques pathologies avec certains médicaments (par exemple troubles psychiatriques avec neuroleptiques)
- Le cannabis thérapeutique en France
- La prescription de placebo
- Le gingembre déconseillé pendant une chimiothérapie
- La question du retrait du marché de la pseudoéphédrine.

L'intervention a eu un impact direct sur une lycéenne : elle m'a expliqué qu'elle consommait des comprimés de paracétamol 1 g alors qu'elle pèse environ 45 kg. Je lui ai vivement conseillé d'utiliser la forme dosée à 500 mg afin d'éviter une éventuelle toxicité.

4.3.1.2. Biais de l'étude

Le premier biais que nous pouvons noter est celui de sélection. En effet, le recrutement des lycéens a été réalisé de manière non randomisée puisque les classes concernées ont été choisies par les deux lycées. Par conséquent, la population étudiée pourrait ne pas être représentative des lycéens français. Cependant, il existe une grande hétérogénéité au niveau des classes :

- 9 classes différentes pour 2 de seconde, 3 de première et 4 de terminale,
- et beaucoup de filières et baccalauréats différents (général, scientifique et technologique).

Un autre biais de cette étude est le fait que les séances ne sont pas déroulées de manière identique. En raison d'un problème de temps disponible, la présentation sur les risques liés aux médicaments a été réduite en durée pour certaines classes. Le discours associé à la présentation n'a pas toujours été identique. Les informations communiquées ont pu changer d'une classe à l'autre.

La compréhension des questions soumises aux lycéens est un point important à prendre en compte puisqu'elle peut influencer les réponses. Notamment concernant la question 7 (« avez-vous déjà utilisé un médicament pour un usage autre que médical ? »), il y a eu beaucoup de commentaires de la part des élèves qui ne la comprenaient pas. Les connaissances personnelles sur les médicaments ont également pu modifier les réponses aux questionnaires. De nombreuses lycéennes m'ont demandé si les contraceptifs oraux sont des médicaments, j'ai dû préciser cette information à chaque classe. Le paramètre « parent(s) dans le milieu médical » a pu être influé par la perception des lycéens.

Les questions fermées peuvent aussi constituer un biais, puisque la personne est incitée à choisir une ou plusieurs réponses parmi celles proposées.

Une autre problématique, à laquelle nous avons été confrontés, est la discussion entre les lycéens durant le temps de réponse au premier questionnaire, ce qui a pu influencer les décisions de certains d'entre eux.

Telle qu'elle a été conçue, cette étude ne permet pas d'analyser les points négatifs de l'intervention proposée, en raison du manque de temps disponible dans les lycées. Un retour sur les parties à modifier aurait été bénéfique afin d'améliorer cette action de prévention. Malgré tout, la note finale reste un bon indicateur concernant la qualité de l'intervention (8,2 / 10). L'évaluation à long terme de l'impact sur les lycéens (comportements et connaissances) est impossible dans le cadre de cette thèse, mais elle serait indispensable pour juger de l'intérêt et de l'efficacité d'une telle prévention primaire.

4.3.1.3. Possibilité d'amélioration

Lors de potentielles futures interventions, l'interactivité devrait être améliorée de manière à faire participer les lycéens sur la problématique des risques liés aux médicaments. Par manque de temps alloué, il n'a pas été possible de réaliser une intervention plus interactive.

La présentation devrait mettre en avant plus d'exemples et d'images afin de la rendre plus attractive. Plusieurs lycéens ont exprimé cette opinion.

Concernant la durée (suite aux différentes séances), une action répartie sur 2 cours différents serait plus intéressante d'un point de vue pratique et pédagogique. Cela permettrait de ne pas être contraint par les impératifs des cours, et de prendre le temps de donner des exemples marquants sur les risques.

Le plan proposé dans cette thèse pourrait être amélioré, notamment via une collaboration en amont avec les professeurs pour optimiser la pédagogie et d'autres professionnels de santé pour adapter l'intervention si nécessaire.

La contraception médicamenteuse semble être un sujet important pour les élèves (malgré le programme scolaire actuel). Le nombre de questions portant sur ce thème durant les interventions montre qu'elle devrait faire partie de l'action de prévention. Nous discuterons des autres thèmes possibles ci-après.

4.3.2. Commentaires sur les résultats

La question de l'intérêt d'une intervention auprès des lycéens pouvait se poser en raison de leur niveau de consommation inconnu ou peu étudié. Les résultats montrent que les élèves consomment des médicaments régulièrement (plus de 26 % le jour de l'intervention et environ 60 % durant les 7 derniers jours). Seuls 17 % déclarent ne jamais (ou presque) en consommer. La fréquence de prises de médicaments est statistiquement plus élevée chez les jeunes femmes ayant répondu au questionnaire que chez les jeunes hommes. 35 % des lycéens ont déclaré suivre un traitement médicamenteux prescrit le jour de l'intervention.

Concernant les médicaments les plus utilisés, nous retrouvons sans surprise les antidouleurs, les anti-inflammatoires et ceux contre les troubles digestifs. Plus d'un quart des jeunes femmes utilise une contraception médicamenteuse. Autre point à noter, les anxiolytiques et les somnifères sont cités de manière non négligeable, sans pour autant connaître de quels médicaments il s'agit.

Le mode de consommation a pu être étudié dans le cadre de cette thèse. Une faible minorité de lycéens n'utilise les médicaments que sur prescription médicale (5 %). Les moyens d'obtention les plus cités sont la prescription médicale, l'achat en pharmacie et la pharmacie familiale. Les amis sont cités à 24 % ce qui en fait un mode d'obtention à ne pas négliger. Concernant les moyens d'informations sur les médicaments, le médecin reste en première position (ce qui est en adéquation avec les études récentes). Le pharmacien n'est cité qu'à 9 % comme moyen d'informations principal (4^{ème} position), ce qui est un chiffre très bas alors que nous sommes supposés être les professionnels de santé du médicament. Au total, 71 % des lycéens ont cité le pharmacien comme source d'informations (89 % pour le médecin). Plus de 36 % des élèves ont déclaré ne pas toujours demander d'avis ou de conseils avant de consommer ou d'acheter un nouveau médicament. Au vu de cette donnée, nous pouvons nous questionner sur la bonne utilisation des médicaments des lycéens ; d'autant plus avec le fait qu'internet et les parents soient souvent utilisés comme moyens d'informations. Concernant le mésusage, 13 % des élèves ont déjà consommé un médicament dans un but autre que médical (dopage, usage récréatif, etc.). Plus d'un quart a déclaré avoir déjà augmenté la dose recommandée d'un médicament ou la durée de traitement.

À propos des connaissances des lycéens sur les médicaments, seuls 52 % pensent que ceux en vente libre peuvent être dangereux. Le paracétamol, l'ibuprofène et les médicaments contre le rhume ne semblent pas dangereux pour plus de 40 % de lycéens. Sans surprise, les médicaments à base de plantes sont ceux qui semblent être les moins dangereux. Dans plusieurs réponses, il est indiqué que les médicaments naturels (et les produits naturels) ne sont ou ne peuvent pas constituer un danger pour la santé. Or, il existe de nombreux cas cliniques et d'études montrant une possible toxicité en raison de la présence de principes actifs. L'influence de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres médicaments est connue des lycéens (surtout pour l'alcool : 95 %). Les réponses montrent également que des progrès sont nécessaires au niveau de la prise du médicament (alimentation, moment de prise, modalités de prise, etc.). La consommation de plantes est citée dans 52 % des questionnaires et rejoint la problématique des produits naturels.

Concernant la dépendance, beaucoup de lycéens ont les informations de base (survenue d'une dépendance, l'adolescence comme période à risques, le mésusage comme comportement à risques). Presque un quart des élèves considère que la dépendance ne dépend que de la volonté d'une personne. Il serait nécessaire de parler des facteurs favorisants (environnement, substance et individualité).

Environ 75 % des lycéens se sentent concernés par les risques liés aux médicaments, ce qui représente déjà un nombre très important. 23 % ont déjà eu des effets secondaires avec un ou des médicaments. Les réponses « non, pour une autre » avec les renseignements « je respecte les doses prescrites », « je fais très attention à ce que je prends » ou encore « pas de prise de médicaments dangereux » indiquent un comportement préventif par rapport aux risques des médicaments. Par conséquent, ces réponses pourraient être ajoutées aux « oui ».

Toutes les réponses au questionnaire de consommation prouvent et soulignent l'intérêt d'une action de sensibilisation auprès des lycéens.

Au niveau du questionnaire de satisfaction, 98 % des lycéens ont trouvé l'intervention proposée intéressante ou très intéressante. Plus de 9 personnes sur 10 pensent que celle-ci leur servira dans leur vie future et qu'il serait intéressant de l'ajouter à la scolarité de lycéens. Ces résultats sont très positifs, et montrent la réceptivité et l'intérêt des élèves pour leur santé. L'impact envisagé est très fort puisque 91 % pensent que cette intervention va jouer un rôle dans leur vie. Il y a déjà eu un effet direct pour une personne (prise de

paracétamol 1 g alors qu'elle pèse moins de 50 kg). Le nombre de questions concernant la contraception médicamenteuse évoque également une volonté de mieux connaître ce sujet.

Concernant la durée de l'intervention, les réponses sont partagées entre « un peu longue » et « un peu courte ». Une action de prévention sur 2 séances d'environ 40 minutes pourrait être une option intéressante.

À propos des autres thèmes que les lycéens aimeraient aborder, nous retrouvons majoritairement la vaccination. C'est actuellement un sujet de santé publique très important (obligation vaccinale, épidémie de rougeole, hépatite B, papillomavirus, etc.), et le fait que les lycéens veulent s'informer sur celle-ci est un excellent point. Il faudra obligatoirement parler de la vaccination dans le cadre d'une telle intervention. Les risques du dopage sont souvent cités ainsi que la résistance aux antibiotiques et les médicaments contrefaits. Les réponses à cette question indiquent un intérêt pour les thérapeutiques basées sur l'utilisation de plantes (39 %) et d'huiles essentielles (35 %). L'usage de ces traitements est de plus en plus fréquent (en raison de l'attrait pour le « naturel »). Expliquer les bases de ces thérapeutiques et les risques potentiels pourrait être utile à la santé publique.

Au vu de toutes ces données, l'intervention devrait contenir des informations sur la vaccination, la contraception médicamenteuse, la résistance aux antibiotiques, la phytothérapie et l'aromathérapie. Les moyens d'éviter les médicaments contrefaits en France devraient également être mentionnés. La problématique du dopage pourrait être proposée dans les classes de sportifs.

La note de 8,2 / 10 montre que l'intervention a été bien réalisée et appréciée, mais que des améliorations sont possibles.

Ces réponses au questionnaire de satisfaction prouvent la réceptivité et l'intérêt des lycéens pour cette intervention.

4.3.3. Proposition d'un programme de sensibilisation

Avec toutes les informations recueillies, nous pouvons proposer un programme de sensibilisation pour les lycéens sur les risques de médicaments. Cette intervention pourrait

faire partie du service sanitaire nouvellement instauré des étudiants en santé (notamment ceux en pharmacie) ou être réalisé par des pharmaciens officinaux.

Population visée	Tous les lycéens français
Durée	2 séances de 40 minutes environ
Thèmes abordés	Qu'est-ce qu'un médicament ? Définition d'un médicament et différences avec un complément alimentaire Réglementation et informations scientifiques de base
	Risques liés aux médicaments <ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables - Allergies - Dépendance - Interactions médicamenteuses - Mauvaises conditions de prise - Grossesse et allaitement
	Médicaments en vente libre à risques <ul style="list-style-type: none"> - Paracétamol - Ibuprofène - Pseudoéphédrine
	Règles de base à respecter lors de la prise d'un traitement médicamenteux
	Vaccinations Qu'est-ce qu'un vaccin ? Risques liées à la vaccination et les bénéfices individuels et collectifs
	Contraception médicamenteuse Quels risques ? Quelles sont les interactions possibles ?
	Résistance aux antibiotiques Explication de la problématique de santé publique Moyens concrets permettant de la limiter
	Phytothérapie et aromathérapie Bases de ces thérapeutiques et explications des risques
	Risques du dopage Explication de la problématique et des risques Présentation rapide de la liste de substances interdites
Intervenants	Etudiants en pharmacie lors du service sanitaire Pharmaciens d'officine
Collaborateurs possibles	Professeurs et personnes chargées de la santé dans les lycées Universités de pharmacie et de médecine Agences Régionales de Santé (ARS) Maisons de santé

Tableau 65 : Proposition d'un programme de sensibilisation

4.3.4. Création d'un livret informatif



Figure 36 : Livret informatif page 1

En France

Epidémiologie :

- > Au moins **10 000 décès par an** liés au médicament
- > Plus de **140 000 hospitalisations par an**
- > Entre **30 et 50 % des effets indésirables graves sont évitables**

Perception de certains médicaments :

- > Estimés sans danger, mais **pourtant à risques**
- > **Paracétamol et ibuprofène**
- > Médicaments en **vente libre**
- > **Contraceptifs**
- > **Phytothérapie**



Mauvais comportements en santé :

- > **Gestion d'un traitement** (surveillance, observance, etc.)
- > **Non respect du traitement et des conseils pharmaceutiques**
- > **Automédication dangereuse**
- > **Mésusage**

Proposition d'une sensibilisation aux médicaments

En complément de celles concernant l'alimentation, l'activité physique, les maladies sexuellement transmissibles, la vaccination et les addictions

Figure 37 : Livret informatif page 2

Résultats de la thèse d'exercice

« Élaboration d'un programme de sensibilisation sur les risques médicamenteux dans le milieu lycéen » Juin 2019 – UGA

Intervention de 40 minutes par classe et 2 questionnaires soumis

Population étudiée :

- **Intervention dans 9 classes** (tout niveau et baccalauréat)
- **202 lycéens sensibilisés**

Principaux résultats :

- Consommation médicamenteuse des lycéens :
 - Le jour même : **26 % ont consommé au moins un médicament**
 - Durant la semaine précédente : **60 %**
 - **Antidouleurs, antiinflammatoires et médicaments contre les troubles digestifs** sont les plus consommés
 - **13 %** ont déjà utilisé un médicament **pour un usage autre que médical**
 - **26 %** ont déjà pris un médicament en **augmentant la dose recommandée ou la durée de traitement**
- Moyen d'obtention principal : **pharmacie familiale à 42 %**
- Moyens d'informations principaux :
 - **Médecin à 45 %, parents à 22 % et notice à 16 %**
- **36 % des lycéens ne demandent pas toujours un avis avant d'acheter ou de consommer un nouveau médicament**
- **Paracétamol et ibuprofène dangereux que pour 55 et 58 % des lycéens**
- **74 % des lycéens se sentent concernés par le risque médicamenteux**
- **23 % des lycéens ont déjà eu un ou des effets indésirables**

Figure 38 : Livret informatif page 3

« Élaboration d'un programme de sensibilisation sur les risques médicamenteux dans le milieu lycéen » Juin 2019 – UGA

- > Intervention intéressante pour **98 % des lycéens**
Dont **48,5 % de réponses « très intéressante »**
- > Intervention utile pour leur vie future pour **91 % des lycéens**
- > Intervention à ajouter à la scolarité lycéenne pour **93 % des lycéens**
- > Note moyenne de l'intervention : **8,2 / 10**

Programme proposé :

- **2 séances de 40 minutes par classe avec interactivité**
- **Thèmes abordés :**
 - **Qu'est ce qu'un médicament ?**
 - **Les risques liés aux médicaments** : effets indésirables, allergies, dépendance, interactions médicamenteuses, grossesse / allaitement et en cas de mauvaises conditions de prises
 - **Médicaments en vente libre à risques** : paracétamol, ibuprofène et pseudoéphédrine
 - **Phytothérapie et aromathérapie** : notions de base et risques associés
 - **Vaccinations** : bénéfices individuels et collectifs, et lutte contre la méfiance
 - **Contraception médicamenteuse** : notions de base et risques / interactions
 - **Résistance aux antibiotiques** : problématique et moyens de la limiter
 - **Règles de base à respecter lors d'un traitement médicamenteux**
- **Collaboration pédagogique avec les professeurs et lycées**
- **Intervention par les étudiants en service sanitaire ou pharmaciens d'officine**

Figure 39 : Livret informatif page 4

THÈSE SOUTENUE PAR : Thomas VEUILLET

TITRE :

ÉLABORATION D'UN PROGRAMME DE SENSIBILISATION SUR LE RISQUE MÉDICAMENTEUX DANS LE MILIEU LYCÉEN

CONCLUSION :

Dans un but de prévention et de promotion de la santé, nous avons vu qu'une action de sensibilisation auprès des lycéens sur les risques médicamenteux est tout à fait envisageable. Que ce soit au niveau théorique ou post-interventionnel, tout indique l'intérêt d'un tel programme de prévention, qui aurait les avantages d'être quasi universel et directement pratique. Il devrait comporter les notions de base et les moyens d'éviter les événements médicamenteux graves. Les thèmes abordés devraient comprendre les effets indésirables, les allergies, la dépendance aux médicaments (en relation avec les drogues), les interactions médicamenteuses, les risques en cas de grossesse / allaitement et en cas de mauvaises conditions de prise. De plus, des explications sur la vaccination et la contraception médicamenteuse semblent indispensables. D'autres thèmes pourraient être abordés comme la résistance aux antibiotiques, les risques du dopage ou encore la phytothérapie et l'aromathérapie.

À l'instar des politiques de prévention actuelles concernant l'alimentation, l'activité physique, les maladies sexuellement transmissibles et la sécurité routière, la sensibilisation pourrait avoir un impact important sur le mode de consommation des médicaments de la population, afin de prévenir les événements médicamenteux évitables, le mésusage et les comportements à risques. Les conséquences à long terme d'un tel programme n'ont pas pu être étudiées dans le cadre de cette thèse, mais elles seraient très importantes à évaluer.

Cette action de prévention pourrait parfaitement s'intégrer au nouveau service sanitaire effectué par les étudiants en santé, et au programme scolaire. Elle pourrait faire l'objet de nombreuses améliorations à l'aide de collaborations avec les professeurs de lycées ou avec des professionnels de la prévention publique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/05/19

LE DOYEN



Michel SEVE

Pour la Faculté de Pharmacie
et par son Président
Le Doyen de la Faculté
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :



Catherine GILLY

Bibliographie

4. Code de la santé publique - Article L1417-1. Code de la santé publique.
5. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
6. Code de la santé publique - Article R5121-202. Code de la santé publique.
7. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique.
8. Villier C. Les troubles addictifs. Université Grenoble Alpes ; 2016.
11. American Psychiatric Association. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5ème édition. Elsevier Masson.
20. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy : 2014 Update. Clin Pharmacol Ther. Avr 2014 ; 95(4) : 376-82.
21. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13ème édition.
22. Brisebois S, Merati A, Giliberto JP. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 19 oct 2018 ; 3(6) : 457-62.
23. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Déc 2017 ; 14(12) : 697-710.
24. Roustit M. Antalgiques, antiinflammatoires et anesthésiques locaux. Cours Université Grenoble Alpes ; 2015.
25. Stein K, Scheinfeld N. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. Expert Opin Drug Saf. 2007.
27. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. Mars 2016 ; 67(3) : 400-7.
29. Le Pierres M. Enquête sur la surveillance des patients traités par antipsychotiques. Université de Nantes ; 2018.
30. Agomélatine et surveillance hépatique : constatation d'une demi-mesure illusoire. Prescrire ; 2018.
31. Immunobiology. 7ème édition. Garland Science ; 2008.
32. Shenoy E, Macy E, Rowe T. Evaluation and management of penicillin allergy. JAMA. 2019.

33. Pralong P. Cours de 4^{ème} année de pharmacie - Clinique de l'allergie. Université Grenoble Alpes ; 2016.
34. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* Nov 2005 ; 8(11) : 1445-9.
35. Tan KR, Brown M, Labouèbe G, Yvon C, Creton C, Fritschy J-M, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature.* 11 févr 2010 ; 463(7282) : 769-74.
36. Kasanetz F, Deroche-Gamonet V, Berson N, Balado E, Lafourcade M, Manzoni O, et al. Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. *Science.* 25 juin 2010 ; 328(5986) : 1709-12.
37. INPES. Drogues et conduites addictives. 2014.
38. Tassin J-P. Proposition d'un modèle neurobiologique de l'addiction. *Psychotropes.* 2008 ; Vol. 14(3) : 11-28.
41. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. INSERM ; 2012.
42. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, et al. Prescription Medicines and the Risk of Road Traffic Crashes : A French Registry-Based Study. *PLoS Med.* 16 nov 2010 ; 7(11).
44. Mebarki S, Trivalle C. Echelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. Elsevier Masson. 2012.
46. Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique. 2^{ème} édition. Prescrire ; 2017.
47. Feaz L. Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses au niveau de la barrière hémato-encéphalique : données de la pharmacovigilance française. Université Grenoble Alpes ; 2016.
48. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* Oct 2009 ; 158(3) : 693-705.
50. Interactions médicamenteuses - Effet dit antabuse en bref. Prescrire ; févr 2019.
52. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 ; 100(1) : 53-62.
55. Hassoun-Barhamji R, Raia Barjat T, Chauleur C. [In the Era Of Self-Medication, What Do Pregnant Women Know about Anti-Inflammatory Drugs?]. *Thérapie.* Août 2015 ; 70(4) : 369-76.
56. Oger E. Etude SPAM (Safety-Pregnancy-Aubagio-Multiple sclerosis).

57. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, les partenaires d'EFEMERIS. [Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS]. *Therapie*. Févr 2014 ; 69(1) : 91-100.
59. OZURDEX (dexaméthasone) : recommandations suite à la détection de particules de silicone sur certains implants. Laboratoire Allergan ; 2018.
62. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 15 avr 1998 ; 279(15) : 1200-5.
63. Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, Boemi M, Lattanzio F, Cherubini A. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf*. Janv 2012 ; 35 Suppl 1 : 29-45.
65. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Guliana J-M, Bouget J, Trombert B, et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf*. 2007 ; 30(1) : 81-8.
67. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor M-J, Pecriaux C, Montastruc J-L, et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding : a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*. Nov 2014 ; 70(11) : 1361-6.
68. Les cancers en France, l'essentiel des faits et des chiffres. IARC; 2019. Report No. : Édition 2019.
69. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer ; 2014.
72. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy : A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2017 ; 119(4) : 362-373.e2.
73. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France : Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain Lond Engl*. Janv 2019 ; 23(1) : 124-34.
83. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. *Journal officiel de la République française* ; 16 juill 2017.
86. Vandermoere M. L'abus et le détournement à but récréatif des médicaments : comment fait face le pharmacien d'officine ? Université Grenoble Alpes ; 2017.
89. Marraffa JM, Holland MG, Sullivan RW, Morgan BW, Oakes JA, Wiegand TJ, et al. Cardiac conduction disturbance after loperamide abuse. *Clin Toxicol Phila Pa*. Nov 2014 ; 52(9) : 952-7.
90. POUCHOUS-MET F. Consommation de médicaments chez des lycéens dans un lycée professionnel : étude préalable à un projet d'éducation à la santé. 2002 ; 40.

91. Phan O, Bastard-Dagher N. Consommation de psychotropes à l'adolescence. *Enfances Psy.* 2004 ; no25(1) : 56-64.
93. Beck F, Richard J-B. Les comportements de santé des jeunes : analyses du baromètre santé 2010. Saint-Denis (France) : INPES éditions ; 2013.
95. Baromètre santé 2016 - Contraception. 2016 ; 8.
102. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Juin 2014.
103. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.* 1 juin 2018 ; 84(6) : 1324-34.
104. Arnaud A. Gestion et connaissances de la consommation en paracétamol de la population officinale. Université Grenoble Alpes ; 2014.
106. Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *N Engl J Med.* 17 juill 2008 ; 359(3) : 285-92.
107. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol.* 28 juin 2016 ; 4(2) : 131-42.
108. Gautier E. Toxicologie des antalgiques. Cours Université Grenoble Alpes ; 2015.
112. Davies N. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen: the first 30 years. *Clin Pharmacokinet.* 1998.
113. CRPV Tours et CRPV Marseille. Infections bactériennes graves rapportées avec l'ibuprofène et le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de douleur non rhumatologique. Mars 2019.
118. Code de l'éducation - Article L312-18. Code de l'éducation.
140. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, Gadegbeku B, Delorme B, Tricotel A, et al. Road traffic crash risk associated with benzodiazepine and z-hypnotic use after implementation of a colour-graded pictogram : a responsibility study. *Br J Clin Pharmacol.* Déc 2016 ; 82(6) : 1625-35.
142. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879, 21 juill 2009.
143. Décret n° 2018-472 du 12 juin 2018 relatif au service sanitaire des étudiants en santé. 2018-472 juin 12, 2018.

Sitographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. Constitution de l'OMS [Internet]. 1946 [consulté le 24 novembre 2018]. Disponible sur : <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/FR/constitution-fr.pdf?ua=1>
2. Nutbeam D. Glossaire de la promotion de la santé [Internet]. OMS ; 1999 [consulté le 24 novembre 2018].
Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67245/WHO_HPR_HEP_98.1_fre.pdf
3. OMS. Charte d'Ottawa [Internet]. 1986 [consulté le 24 novembre 2018].
Disponible sur : www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/129675/Ottawa_Charter_F.pdf?ua=1&ua=1
9. Kramer JF, Cameron DC. La pharmacodépendance [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé ; 1975 [consulté le 22 janvier 2019]. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40465/9242540455.pdf;jsessionid=D0EE1A41D5204A4469A93CCA10FD0101?sequence=1>
10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé ; 2015 [consulté le 21 janvier 2019].
Disponible sur : https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf
12. Décret n° 2018-1283 du 27 décembre 2018 portant publication de l'amendement à l'annexe I de la convention internationale contre le dopage dans le sport, adopté à Paris le 15 novembre 2018 | Légifrance [Internet]. [Consulté le 22 janvier 2019]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/12/27/EAEJ1833564D/jo/texte/fr>
13. Pouillard J. L'automédication - Rapport adopté lors de la session du conseil national de l'Ordre des médecins [Internet]. 2001. [Consulté le 22 janvier 2019].
Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/automedication.pdf>
14. Interactions médicamenteuses - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 13 décembre 2018].
Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
15. ANSES Vigilance - Mélatonine [Internet]. [Consulté le 22 janvier 2019].
Disponible sur : https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/VigilAnsesN5_Melatonine_0.pdf

16. Systèmes de vigilances de l'Agence - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 22 janvier 2019]. Disponible sur : [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/(offset)/0)
17. INPES. Inégalités sociales de santé : qu'est-ce qui détermine notre état de santé ? [Internet]. 2012 [consulté le 3 mars 2019]. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/ISS/determinants-sante.asp>
18. Jobin L. La santé et ses déterminants - Mieux comprendre pour mieux agir [Internet]. Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec) ; 2012 [consulté le 3 mars 2019]. Disponible sur : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-202-06.pdf>
19. OMS | Commission des déterminants sociaux de la santé - rapport final [Internet]. [Consulté le 3 mars 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/fr/
26. Médicaments à base d'hydrochlorothiazide : information sur l'évaluation européenne d'un signal de sécurité - Point d'Information [Internet]. ANSM ; 2019 [consulté le 29 janvier 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-a-base-d-hydrochlorothiazide-information-sur-l-evaluation-europeenne-d-un-signal-de-securite-Point-d-Information>
28. Risques de surdosage grave de la colchicine - Rappel des règles de bon usage - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 29 janvier 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-de-surdosage-grave-de-la-colchicine-Rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information>
39. Bonnet N. Médicaments antalgiques opioïdes - Ce qu'il faut savoir / Ce qu'il faut faire [Internet]. RESPADD ; 2018 [consulté le 30 janvier 2019]. Disponible sur : <http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opio%C3%AFdes.pdf>
40. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [Consulté le 10 février 2019]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
43. Accidentalité routière 2018 : estimations au 28 janvier 2019 [Internet]. Observatoire national interministériel de la sécurité routière. [Consulté le 1 février 2019]. Disponible sur : <http://www.securite-routiere.gouv.fr/la-securite-routiere/l-observatoire-national-interministeriel-de-la-securite-routiere>
45. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine [Internet]. Hôpitaux Universitaires de Genève ; 2017 [consulté le 3 février 2019]. Disponible sur : <https://www.hug->

ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

49. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. ANSM ; 2018 [consulté le 3 février 2019].

Disponible sur :

[https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf)

51. Liste des médicaments écrasables [Internet]. OMEDIT Normandie ; 2018 [consulté le 4 février 2019].

Disponible sur : <http://www.omed-it-normandie.fr/media-files/10910/medicaments-ecrasables-omed-it-normandie-janvier-2018.pdf>

53. CRAT. Médicaments et grossesse [Internet]. 2017 [consulté le 5 février 2019]. Disponible sur : http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24

54. Ibuprofène : comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), JAMAIS pendant la grossesse [Internet]. [Consulté le 5 février 2019]. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/52970/0/NewsDetails.aspx>

58. Nouveau rappel de médicaments à base de valsartan : Informations pour les patients et les professionnels de santé - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 5 février 2019]. Disponible sur : <https://www.an-sm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouveau-rappel-de-medicaments-a-base-de-valsartan-Informations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-Point-d-Information>

60. En France, l'inquiétant trafic des « faux » médicaments. 11 janvier 2018 [consulté le 5 février 2019]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/economie/article/2018/01/11/en-france-l-inquietant-traffic-des-faux-medicaments_5240109_3234.html

61. Authentification des médicaments à usage humain : la « sérialisation » entre en application le 9 février 2019 - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [Consulté le 11 février 2019].

Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Authentification-des-medicaments-a-usage-humain-la-serialisation-entre-en-application-le-9-fevrier-2019>

64. Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008 [Internet]. ANSM ; mars 2008 [consulté le 7 février 2019].

Disponible sur :

https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/bd7be64de27e31df5c8182983443353f.pdf

66. STOPP/START version 2 informatisée [Internet]. [Consulté le 7 février 2019]. Disponible sur : <http://stopstart.free.fr/>
70. Thériaque [Internet]. [Consulté le 10 février 2019]. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
71. Androcur et génériques (acétate de cyprotérone, 50 mg et 100 mg) et risque de méningiome : l'ANSM publie des recommandations pour la prise en charge des patients - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 10 février 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-l-ANSM-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients-Point-d-information>
74. Etude DRAMES 2016 [Internet]. [Consulté le 20 janvier 2019]. Disponible sur : http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_drames_2016.pdf
75. Etude DTA 2016 [Internet]. CEIP-A Grenoble ; 2016 [consulté le 7 février 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e2c21b8483d38a07bd86771f0c770f4e.pdf
76. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance [Internet]. ANSM; 2014 [consulté le 10 février 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf
77. Compte rendu de séance : réunion du comité technique de pharmacovigilance [Internet]. ANSM ; 2014 [consulté le 10 février 2019]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac9c7fee10bcdf8e1c8f3ad8f595ccb.pdf
78. Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 10 février 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
79. Richard N. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. ANSM ; avr 2017 [consulté le 14 février 2019]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28274caaaf04713f0c280862555db0c8.pdf
80. Évolution du nombre de personnes remboursées d'un médicament de substitution aux opiacés - OFDT [Internet]. [Consulté le 7 avril 2019]. Disponible sur :

<https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-semestrielle-du-nombre-de-personnes-remboursees-dun-medicament-de-substitution-aux-opiaces/>

81. Lapeyre-Mester M, Jouanjus E. Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2017 [Internet]. CEIP-A Toulouse ; 2017.

Disponible sur : http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf

82. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0008 du 10/01/2017 | Legifrance [Internet]. [Consulté le 13 déc 2018].

Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000033843028

84. Soumission chimique : résultats de l'enquête 2015 [Internet]. CEIP-A Ile de France- Centre ; 2015 [consulté le 7 avril 2019].

Disponible sur : http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/soumission_chimique_2015.pdf

85. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 13 décembre 2018]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0)

87. Interdiction du tramadol : Tout ce qu'il faut savoir [Internet]. UCI. [Consulté le 3 mars 2019]. Disponible sur : <https://www.uci.org/fr/inside-uci/press-releases/interdiction-du-tramadol-tout-ce-qu'il-faut-savoir>

88. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance [Internet]. OMS ; 2012 [consulté le 14 février 2019]. Report No. : 35ème.

Disponible sur :

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78615/WHO_TRS_973_fre.pdf;jsessionid=4AAAC95338CFC49A257D29EDA8465634?sequence=1

92. Jeunes et médicaments psychotropes : enquête qualitative sur l'usage détourné - OFDT [Internet]. [Consulté le 20 janvier 2019].

Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxmmw5.pdf>

94. OFDT. Substance et performance à l'adolescence : résultats de l'enquête ESPAD 2015 menée auprès des lycéens français [Internet]. 2018 [consulté le 20 janvier 2019].

Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxssy5.pdf>

96. Rahib D, Lydié N. L'utilisation de la contraception d'urgence en France métropolitaine en 2016 : niveau et déterminants. 5 juin 2018 [consulté le 20 janvier 2019].

Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/29/2018_29_1.html

97. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France – Bilan démographique. Insee ; 2018 [Internet]. [Consulté le 21 janvier 2019].

Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

98. Répartition des personnes en affection longue durée par âge et sexe. Assurance Maladie; 2016 [Internet]. [Consulté le 21 janvier 2019].
Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>
99. La santé pour les adolescents du monde - OMS [Internet]. [Consulté le 21 janvier 2019].
Disponible sur : http://apps.who.int/adolescent/second-decade/files/WHO_FWC_MCA_14.05_fre.pdf?ua=1
100. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 22 janvier 2019].
Disponible sur : <https://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>
101. VIDAL - Paracétamol [Internet]. [Consulté le 4 novembre 2018]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/substances/2649/paracetamol/>
105. Försäljning av paracetamol i tablettform i detaljhandeln upphör 1 november - Läkemedelsverket [Internet]. [Consulté le 4 novembre 2018]. Disponible sur : <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2015/Forsaljning-av-paracetamol-i-tablettform-i-detaljhandeln-upphor-1-november/>
109. Louvet A, Boitard J, Dharancy S, Duriez A, Deltenre P, Paris J-C, et al. La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif. /data/revues/03998320/00300005/769/ [Internet]. 26 mars 2008 [consulté le 5 novembre 2018]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/129914>
110. Food and Drug Administration. Prescription Drug Products Containing Acetaminophen : Actions to Reduce Liver Injury From Unintentional Overdose [Internet]. 2011 [consulté le 5 novembre 2018].
Disponible sur : <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2011-N-0021-0001>
111. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. État des connaissances sur l'ibuprofène [Internet]. 2018 [consulté le 15 novembre 2018]. Disponible sur : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=402
114. ANSM. Décision du 15 décembre 2017 portant sur la modification des AMM des spécialités contenant de la pseudoéphédrine administrées par voie orale [Internet]. 2017 [consulté le 28 novembre 2018].
Disponible sur : <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/%28language%29/fre-FR>

115. Éducation à la sexualité [Internet]. Ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse. [Consulté le 16 avril 2019].
Disponible sur : <https://www.education.gouv.fr/cid115029/education-a-la-sexualite.html>
116. Infections sexuellement transmissibles (IST) : Préservatif et dépistage, seuls remparts contre leur recrudescence. Santé publique France [Internet] ; 2018 [consulté le 16 avril 2019]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/Accueil-Presse/Tous-les-communiqués/Infections-sexuellement-transmissibles-IST-preservatif-et-depistage-seuls-remparts-contre-leur-recrudescence>
117. Surveillance de l'infection à VIH - 2010 à 2017. Santé publique France [Internet] ; mars 2019 [consulté le 16 avril 2019].
Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Bulletin-de-sante-publique-infection-a-VIH.-Mars-2019>
119. Prévention des conduites addictives - La prévention des conduites addictives en milieu scolaire - Éduscol [Internet]. [Consulté le 16 avril 2019]. Disponible sur : <http://eduscol.education.fr/cid46870/la-prevention-des-conduites-addictives-en-milieu-scolaire.html>
120. Les drogues à 17 ans : analyse régionale - Enquête ESCAPAD 2017 - OFDT [Internet]. [Consulté le 16 avril 2019].
Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2018/les-drogues-17-ans-analyse-regionale-enquete-escapad-2017/>
121. Présentation des attestations de sécurité routière - Éducation et sensibilisation à la sécurité routière - Éduscol [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : http://eduscol.education.fr/education-securite-routiere/spip.php?page=article&id_article=85
122. Être médecin de l'éducation nationale [Internet]. Ministère de l'Éducation nationale et de la Jeunesse. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : <http://www.education.gouv.fr/cid1074/etre-medecin-de-l-education-nationale.html>
123. Le délitement sans fin de la médecine scolaire [Internet]. Libération ; 2019 [consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : https://www.liberation.fr/france/2019/01/02/le-delitement-sans-fin-de-la-medecine-scolaire_1700758
124. Cycle 4 - cycle des approfondissements - Éduscol [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : <http://eduscol.education.fr/pid34185/cycle-4.html>
125. Programme de physique -chimie en classe de seconde générale et technologique [Internet]. Ministère de l'éducation ; 2010 [consulté le 24 février 2019]. Disponible sur : http://cache.media.education.gouv.fr/file/special_4/72/9/physique_chimie_143729.pdf

126. Programme de sciences et vie de la Terre en classe de seconde générale et technologique [Internet]. Ministère de l'éducation ; 2010 [consulté le 24 février 2019]. Disponible sur : http://cache.media.education.gouv.fr/file/special_4/73/1/sciences_vie_Terre_143731.pdf
127. Programmes du lycée - Programmes du cycle terminal de la voie générale - Éduscol [Internet]. [Consulté le 24 février 2019]. Disponible sur : <http://eduscol.education.fr/cid46522/programmes-du-cycle-terminal-de-la-voie-generale.html>
128. Programmes du lycée - Programmes du cycle terminal de la voie technologique - Éduscol [Internet]. [Consulté le 24 février 2019]. Disponible sur : <http://eduscol.education.fr/cid46459/programmes-du-cycle-terminal-de-la-voie-technologique.html>
129. Programme prévention santé environnement pour le certificat d'aptitude professionnelle. Ministère de l'éducation [Internet] ; 2009 [consulté le 24 février 2019]. Disponible sur : <https://www.education.gouv.fr/cid28926/mene0913410a.html>
130. Programme prévention santé environnement pour les baccalauréats professionnels. Ministère de l'éducation [Internet] ; 2009 [consulté le 24 février 2019]. Disponible sur : http://cache.media.eduscol.education.fr/file/voie_professionnelle/45/9/Voie_prof_Ressources_PSE_132459.pdf
131. MYDRIATICUM[®] 0,5 %, flacon de 10 mL (tropicamide): restriction des conditions de prescription et de délivrance au 1er janvier 2019 - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/MYDRIATICUM-R-0-5-flacon-de-10-mL-tropicamide-restriction-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-au-1er-janvier-2019-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
132. Par mesure de précaution, l'ANSM suspend la commercialisation d'Uvestérol D - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Par-mesure-de-precaution-l-ANSM-suspend-la-commercialisation-d-Uvesterol-D-Communiqué>
133. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0029 du 03/02/2017 | Légifrance [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000033977168
134. Rappel d'un lot de losartan Accord 50 mg, comprimé pelliculé sécable (lot PW00369) - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 23 mars 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-d-un->

lot-de-Losartan-Accord-50-mg-comprime-pellicule-secable-lot-PW00369-Point-d-information

135. Keppra 250 mg, comprimé pelliculé en boîte de 60 - UCB Pharma - Rappel d'un lot - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 23 mars 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Keppra-250-mg-comprime-pellicule-en-boite-de-60-UCB-Pharma-Rappel-d-un-lot>

136. Déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communique-Points-presse/Deremboursement-des-specialites-a-base-d-olmesartan-dans-le-traitement-de-l-hypertension-arterielle-Communique>

137. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0052 du 02/03/2017 | Légifrance [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000034112017

138. Haute Autorité de Santé - Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale

139. Suspension d'AMM et rappel des médicaments Pneumorel (Pneumorel 0,2 pour cent, sirop et Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé) - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 25 février 2019]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Suspension-d-AMM-et-rappel-des-medicaments-Pneumorel-Pneumorel-0-2-pour-cent-sirop-et-Pneumorel-80-mg-comprime-enrobe-Communique>

141. CRAT. Pictogrammes « Grossesse » sur les conditionnements extérieurs des médicaments [Internet]. 2019 [consulté le 7 avril 2019]. Disponible sur : http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1034

Annexes

Annexe 1 – Présentation faite aux lycéens lors des interventions

LES RISQUES DES MÉDICAMENTS

**THÈSE DE PHARMACIE : « ELABORATION D'UN
PROGRAMME DE SENSIBILISATION SUR LE RISQUE
MÉDICAMENTEUX DANS LE MILIEU LYCÉEN »**



VEUILLET Thomas

**Etudiant en pharmacie 6^{ème} année validée
Université Grenoble Alpes / UFR Pharmacie**

PLAN

A. Questionnaire sur la consommation de médicaments

B. Intervention sur le risque médicamenteux

1. Qu'est ce qu'un médicament ?
2. Quels risques possibles ?
3. Quelques médicaments en vente libre à risque
4. Règles générales à respecter

C. Questionnaire de satisfaction



A. QUESTIONNAIRE SUR LA CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS

- 15 questions
- Répondez selon votre point de vue.
- Pas de réponses vraies ou fausses.



B. LES RISQUES DE MÉDICAMENTS



POURQUOI CETTE INTERVENTION ?

- **Au moins 10 000 morts par an**
 - 3 fois plus que les accidents de la route !
- **+ de 140 000 hospitalisations par an**
- **Liés à un mauvais usage des médicaments**
 - 30 à 50% des événements sont évitables



1. QU'EST CE QU'UN MÉDICAMENT ?

Un médicament est une substance ou une composition

- Possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales
- Utilisée pour établir un **diagnostic médical**
- Restaurant, corrigeant ou modifiant les **fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.**

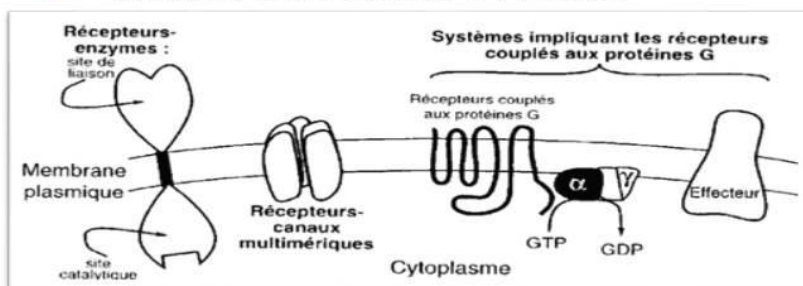
Définition du code de la santé publique.



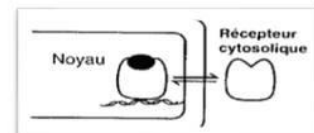
1. QU'EST CE QU'UN MÉDICAMENT ?

Médicament → un ou des principes actifs (PA) + excipients

- **Principe actif : molécule qui va exercer l'action thérapeutique dans le corps**
 - Action via des récepteurs → Protéines +++



Cours PACES 2012
Pr Christophe RIBUOT



- **Excipients : éléments permettant la bonne action du PA au bon endroit**
 - Absorption – Stabilité – Forme galénique (comprimé, solution, etc.)

➤ Médicament :

- Action purement chimique et physique
- Mode d'action parfois très complexe et nécessité de beaucoup d'études préalables et de suivi



1. QU'EST CE QU'UN MÉDICAMENT ?

Pour être commercialisé en France, un médicament doit :

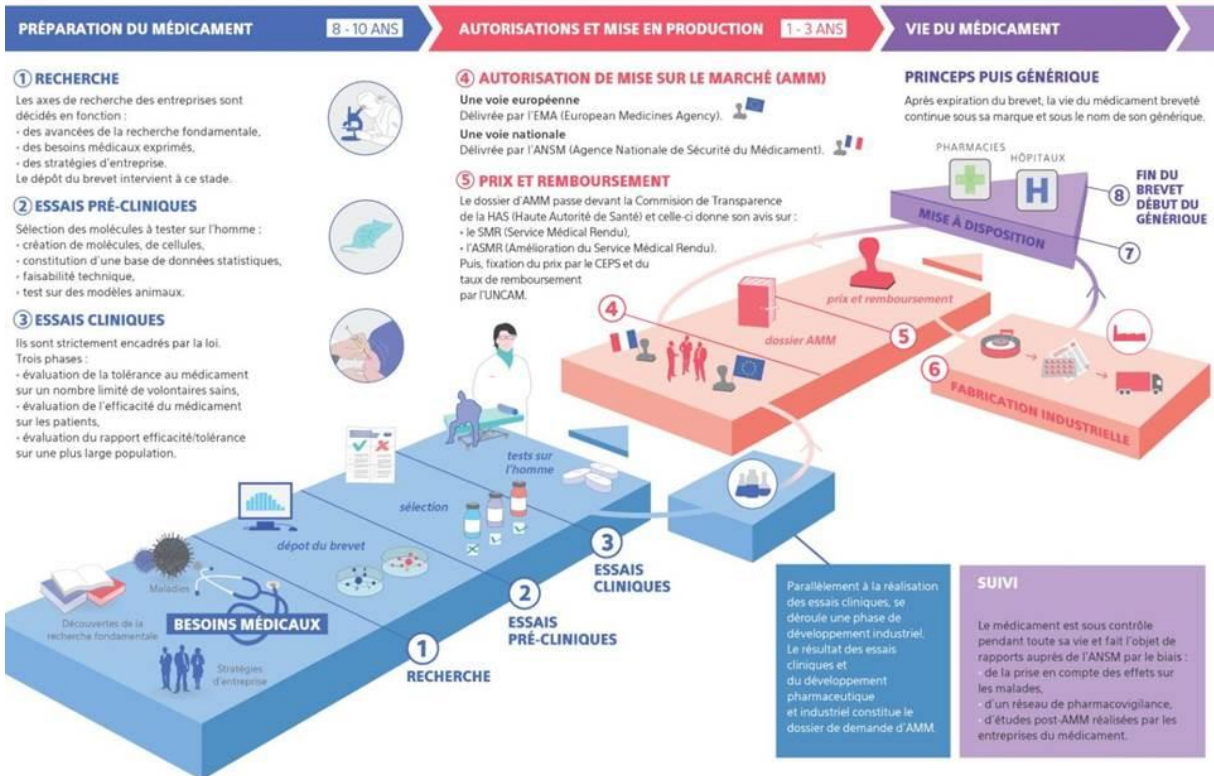
- **Avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) validé par l'ANSM ou l'EMA**
 - Dossier très important et très détaillé avec études
 - Notamment études cliniques, tolérance, posologie, etc.
 - Résumé des caractéristiques du produit → **Notice**
- **Contrairement aux compléments alimentaires**
 - Qui n'ont pas besoin d'AMM
 - Mais ne pouvant pas revendiquer un effet thérapeutique
 - Parfois seule la dose est inférieure au médicament

UFR de Pharmacie



ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament
EMA = European Medicines Agency

LE PARCOURS DU MÉDICAMENT



1. QU'EST CE QU'UN MÉDICAMENT ?

En France, un médicament peut être :

- **Soit à prescription médicale obligatoire**
 - Médecin, sage-femme, dentiste et infirmier dans certains cas
 - Médicament listé
 - Listes 1 et 2 / Assimilé stupéfiant / Stupéfiant
- **Soit à prescription médicale facultative = Sans ordonnance**
 - En vente libre
 - Libre accès pour certains



**Médicament en vente libre
≠ aucun risque !**

2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

A. EFFETS INDÉSIRABLES

- **Médicament → Action avec un récepteur**
 - Mais souvent le PA n'est pas spécifique d'un seul → Récepteurs +++
 - Effets secondaires : nocifs ou bénéfiques
 - **Effets indésirables s'ils sont nocifs.**
 - Apparition pour certains seulement en cas de surdosage et d'autres à doses normales.
- **+/- importants et dangereux suivant la molécule**
 - Maux de têtes ou troubles digestifs → Défaillance d'organes → Incapacité ou décès
- **Conseils et règles pour les éviter** – Eviter l'automédication !
- **Effets indésirables à long terme et à court terme**



- Suivi par le système de pharmacovigilance :
 - Précautions d'emploi et règles de dispensation ou encore arrêt de commercialisation

2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

A. EFFETS INDÉSIRABLES

➤ Médicaments ayant un effet sédatif

!/\ Alcool

- 3,3 % des accidents de la route sont liés à la prise d'un médicament



Soyez prudent
Ne pas conduire
sans avoir lu la notice



Soyez très prudent
Ne pas conduire sans l'avis
d'un professionnel de santé



**Attention, danger :
ne pas conduire**
Pour la reprise de la conduite,
demandez l'avis d'un médecin

➤ Médicaments avec suivi biologique ou clinique

- Prise de sang : bilan hépatique, sanguin, rénal, etc.
- Adaptation de la dose ou modification du traitement
- Surveillance de certains symptômes (fièvre, fatigue, etc.)

➤ Surdosage

- Effets indésirables dépendant du PA
- Cas du paracétamol

Exemple de la
vitamine C

UFR de
Pharmacie



UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes

➤ Contre-indications et précautions d'emploi

- Respect des recommandations / Balance bénéfiques / risques
- Décès avec contraception +++

2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

A. EFFETS INDÉSIRABLES

➤ Exemples de facteurs de risque :

➤ Exposition au soleil : photosensibilisation

- Réaction cutanée de type brûlure ou prurit
- Certaines classes de médicaments (antibiotiques +++)
- Cancers cutanés



➤ Tabagisme

- **Contraception + tabac** = risque thromboembolique (potentiellement mortel)
- Modification de la concentration sanguine en médicament



➤ Modification du comportement avec certains médicaments

- Désinhibition avec antidépresseurs en début de traitement
- Troubles du comportement avec médicaments antiparkinsoniens

UFR de
Pharmacie



UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes

2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

B. ALLERGIES

- Font partie des effets indésirables
- **Rares mais potentiellement graves !**
- Hypersensibilité = allergie

- Symptômes cutanés mais aussi sanguins, rénaux, etc.
- Pénicillines : choc anaphylactique ou destruction des cellules sanguines
- Certains médicaments → Syndrome de Lyell avec décollement de la peau
 - **Si réaction cutanée après un médicament → ≠ allergie**
 - Nécessité de consulter un professionnel de santé pour approfondir la question → parfois complexe.
 - **Si allergies médicamenteuses :**
 - ➔ **Communication aux professionnels de santé +++**



2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

C. DÉPENDANCE

- **Risque important** à prendre en compte pour certaines classes de médicaments :
 - Antidouleurs et médicaments contre le stress ou l'insomnie
- **Respect de la posologie et de la durée de traitement**
- **! Automédication et mésusage**
- **Dépendance psychique et physique**
 - Décroissance des doses pour certains médicaments
 - Addiction médicamenteuse
 - Traitement substitutif pendant une longue durée
 - **Maladie très complexe et difficile à traiter**

! Adolescence !



2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

D. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Association de plusieurs médicaments interagissant entre eux
 - Addition d'effets indésirables
 - Augmentation ou diminution de la concentration en médicament
- **Mais pas seulement les médicaments : plantes et aliments +++**
 - Millepertuis et contraception → Inefficace
 - Pamplemousse → inhibiteur enzymatique → Risque d'effets indésirables

!/ Alcool + médicaments

- Effet antabuse (anti-infectieux +++)
- Sédation
- Toxicité



2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

E. EN CAS DE MAUVAISES CONDITIONS DE PRISE

- **Risque d'inefficacité, d'effets indésirables ou de variation de la dose du médicament**
- **Prise avec alimentation ou non**
 - Variation de la dose / Effets indésirables intestinaux
 - Prise à jeun ou pendant le repas
- **Moment de prise**
 - Effets du médicament
 - Surveillance biologique



- **Mauvaise utilisation de la forme galénique**

- !/ écrasement ou séparation d'un comprimé

- **Inobservance**

- Risque d'inefficacité du médicament
- Réapparition des symptômes de la maladie



2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

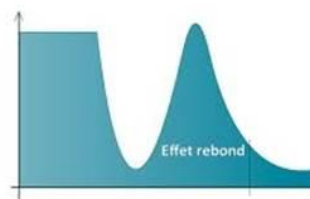
E. EN CAS DE MAUVAISES CONDITIONS DE PRISE

➤ **Non respect de la durée de traitement – Arrêt prématuré**

- Résurgence de la maladie
- Possibilité d'apparition de résistance aux antibiotiques

➤ **Arrêt brutal du traitement**

- Effet rebond des symptômes
- Syndrome de sevrage
- Décroissance des doses



➤ **Conservation du médicament +++**

- Réfrigérateur ou non / A l'abri de la lumière
- Durée de conservation après ouverture (collyres +++)
- Péréemption → Inefficacité du médicament



2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

F. GROSSESSE et ALLAITEMENT

➤ **Attention aux médicaments pendant la grossesse et l'allaitement**

- **Risque de toxicité** pour le fœtus ou le nourrisson
- Toujours demander conseil à un professionnel avant d'en consommer
- Ou rechercher une information fiable



➤ **Grossesse ≠ Allaitement**



➤ **Certains médicaments → Protection obligatoire pendant le traitement !**

- Femmes +++ mais parfois aussi hommes



!! Pictogrammes concernant la grossesse

Aucune règle générale → Décision du laboratoire
Parfois erreur ! → Exemple : médicament contre l'asthme

2. QUELS RISQUES POSSIBLES ?

Ce n'est pas parce que ce n'est pas un médicament qu'il n'y a pas de risques.

- Compléments alimentaires
- Plantes
- Huiles essentielles

Possibilité de toxicité et d'effets indésirables

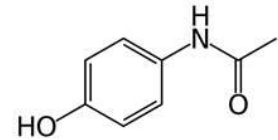
3. QUELQUES MÉDICAMENTS EN VENTE LIBRE À RISQUE

1. Paracétamol
2. Ibuprofène
3. Pseudoéphédrine

Vente libre / Sans danger
Accès libre / Sans conseil
Informations sur les médicaments



PARACÉTAMOL



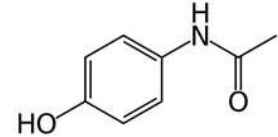
- **Médicament contre la douleur et / ou la fièvre**
 - Dose dépendante du poids (enfants et adultes < 50kg)
 - Recommandations : 3 prises / 24h
- **Médicament en vente libre**
- **Médicament le plus vendu en France**
 - 210 médicaments commercialisés en France contiennent du paracétamol

**Risque important en cas de surdosage +++
→ Transplantation hépatique, voire la mort.**



DOLIPRANE ®, EFFERALGAN ®, DAFALGAN ®, etc.

PARACÉTAMOL



- **Toxicité du paracétamol :**
 - Métabolisation = transformation du paracétamol par le foie
 - Dans les conditions normales de prise : aucun effet toxique
- **Si surdosage**, les capacités physiologiques de métabolisation sont dépassées (manque de glutathion) :
 - Fabrication d'un **métabolite toxique**
 - Cellules du foie endommagées
 - **Si surdosage important : destruction partielle ou totale du foie**

Par exemple aux Etats-Unis chaque année :

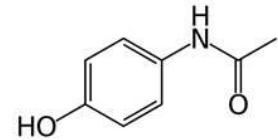
- 56 000 passages aux urgences
 - 2600 hospitalisations
 - **500 décès**
- 55% des intoxications sont involontaires.

Antidote :

N-acétylcystéine
Précurseur du
glutathion



PARACÉTAMOL



Recommandations de prise pour le paracétamol :

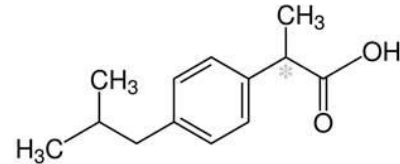
- 3 prises par 24h (4 prises maximum en cas de fortes douleurs)
- 6 heures d'écart recommandées entre chaque prise
- Attention aux autres médicaments avec du paracétamol

→ Surdosage

- /!\ dose si < 50 kg



IBUPROFÈNE



➤ Médicament contre la douleur et / ou la fièvre

- Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- Jusqu'à 3 prises par 24h – 200mg ou 400mg

➤ Médicament en vente libre

➤ 2^{ème} médicament le plus vendu en France

➤ Interactions médicamenteuses
➤ Contre-indications

➤ Effets indésirables :

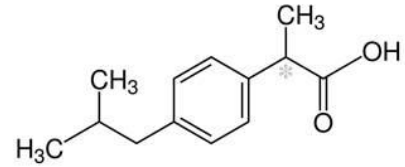
- Toxicité gastro-intestinale
 - Ulcères, hémorragies, etc.
- Toxicité rénale
- Aggravation d'infections

➤ Long terme ou court terme



ADVIL ®, NUROFEN ®, SPEDIFEN ®, etc.

IBUPROFÈNE



➤ Contre-indications :

- Hypersensibilité
- Hémorragies ou antécédents d'hémorragies avec AINS
- Ulcères gastroduodénaux récents
- Insuffisances cardiaque, rénale et hépatique
- Grossesse
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladies inflammatoires intestinales (maladie de Crohn)

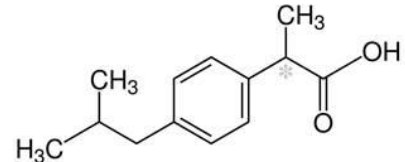
➤ Interactions :

- Anticoagulants +++
- **ASPIRINE** et autres anti-inflammatoires
- Médicaments contre l'hypertension
- Méthotrexate / Lithium

!! Surdosage



IBUPROFÈNE



Recommandations de prise pour l'ibuprofène :

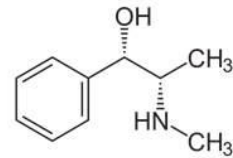
- 3 prises par 24h maximum
- 6 heures d'écart minimum en chaque prise
- Attention aux maladies et aux autres médicaments

→ **Addition d'effets indésirables potentiellement dangereux**

- Bonne hydratation et prise pendant le repas
- Traitement ponctuel → **!! Effets à long terme**



PSEUDOÉPHÉDRINE



➤ Molécule contre le rhume

- Vasoconstricteur
- Molécule associée au paracétamol ou à l'ibuprofène

DOLIRHUME ®, ACTIFED ®, RHINADVIL ®, etc.

➤ Médicament en vente libre

- Interdiction de publicité par rapport aux effets indésirables (2017)

Effets indésirables potentiellement graves / Rhume = Maladie bénigne

➤ Effets cardiaques et vasculaires :

- Hypertension, infarctus, accident vasculaire cérébral, etc.

➤ Effets neurologiques :

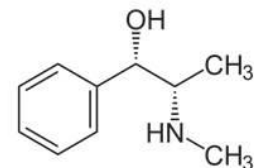
- Convulsions, troubles psychiatriques, etc.

➤ Autres effets :

- Glaucome aigu, rétention urinaire, etc.
- Accoutumance et dépendance physique.



PSEUDOÉPHÉDRINE



➤ Effets indésirables rares mais graves.

- En médecine → **Balance bénéfiques / risques**
- Très défavorable pour la pseudoéphédrine

➤ Respect des contre-indications et de la posologie

➤ Médicament à éviter

➤ Traitement du rhume avec d'autres méthodes

- Hydratation, lavage nasal surtout.
- Guérison en 7 à 10 jours.



4. RÈGLES GÉNÉRALES À RETENIR

Respecter les recommandations de prise du médicament

Respecter la prescription du médecin, validée par le pharmacien

Informez-vous de manière fiable sur le mode de prise du médicament

/!\ Internet et communication famille / amis

Essayer d'appliquer les conseils de prise des médicaments

Ne pas hésiter à demander conseil à un professionnel de santé

Pharmacie : conseils gratuits sur médicaments et maladies +++



4. RÈGLES GÉNÉRALES À RETENIR

Eviter l'automédication, surtout si autres médicaments +++

La prise d'un médicament n'est jamais anodine !

Médicament en vente libre ≠ aucun danger !

Pas de mésusage (surdosage, addiction, effets indésirables, etc.)

Pas d'alcool avec les médicaments.

Surveillance du traitement si nécessaire (consultations et prises de sang)



QUESTIONS ?



C. QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION

- 6 questions.
- Pour évaluer ce que vous avez pensé de la présentation.
- Répondez selon votre point de vue.



Annexe 2 : Questionnaire sur la consommation de médicaments

Questionnaire sur la consommation de médicaments

Lycée :

Niveau scolaire :

Filière / Bac :

Âge :

Sexe :

Parent(s) dans le milieu médical : OUI / NON

Ce questionnaire est entièrement anonyme et sera utilisé à des fins scientifiques dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie de l'Université Grenoble Alpes (il n'est pas destiné à votre établissement scolaire).

Répondez librement selon votre point de vue s'il vous plaît, en cochant les propositions.

1. Avez-vous consommé un médicament aujourd'hui ?
 - Oui.
 - Non.

2. Avez-vous consommé un médicament durant les 7 derniers jours ?
 - Oui.
 - Non.

3. A quelle fréquence utilisez-vous des médicaments ?
 - Jamais, ou presque.
 - Rarement.
 - Souvent.
 - Tous les jours.

4. Suivez-vous un traitement médicamenteux (avec une prescription) en ce moment ?
 - Oui.
 - Non.

5. Cocher les classes de médicaments que vous utilisez, et numérotez-les par fréquence de consommation. (1 étant la plus fréquente).
 - Antidouleurs.
 - Anti-inflammatoires.
 - Médicaments contre le stress.
 - Somnifères.
 - Médicaments pour traiter une maladie chronique (qui persiste longtemps).
 - Contraception.
 - Médicaments contre les troubles digestifs.
 - Autres :

6. Utilisez-vous les médicaments uniquement sur prescription médicale ?
 - Oui.
 - Non.

7. Avez-vous déjà utilisé un médicament pour une utilisation autre que médicale ?
 - Oui.
 - Non.

8. Avez-vous déjà pris un médicament en augmentant la dose recommandée ou la durée de traitement ?
- Oui.
 - Non.
 - Je ne sais pas.
9. Cocher les moyens d'obtention des médicaments que vous utilisez, et numérotez-les par fréquence d'utilisation. (1 étant le plus fréquent).
- Sur prescription médicale.
 - Achat en pharmacie.
 - Pharmacie familiale (stock de médicaments chez vous).
 - Infirmerie.
 - Amis.
 - Parent(s).
 - Autres :
10. Cocher les moyens d'informations sur les médicaments que vous utilisez, numérotez-les par fréquence d'utilisation. (1 étant le plus fréquent).
- Notice du médicament.
 - Internet.
 - Médecin.
 - Pharmacien.
 - Amis.
 - Parent(s).
 - Autres :
11. Demandez-vous toujours un avis ou des conseils avant de consommer ou d'acheter un nouveau médicament ?
- Oui.
 - Non.
12. Selon vous, quelle(s) proposition(s) peut (peuvent) modifier l'effet d'un médicament ? (Plusieurs choix possibles)
- Ecrasement du médicament.
 - Consommation de tabac.
 - Alimentation.
 - Consommation de plantes.
 - Moment de prise.
 - Consommation d'alcool.
 - Autres médicaments utilisés.
 - Aucune de ces propositions.
13. Selon vous, quels médicaments peuvent être dangereux ? (Plusieurs choix possibles)
- Médicaments en vente libre : médicaments sans ordonnance.
 - Paracétamol (DOLIPRANE®, EFFERALGAN®, DAFALGAN®, etc.).
 - Ibuprofène (ADVIL®, NUROFEN®, SPEDIFEN®, etc.).
 - Médicaments contre le rhume (FERVEX®, DOLIRHUME®, RHINADVIL®, HUMEX RHUME®, etc.).
 - Médicaments à base de plantes.
 - Médicaments pour la contraception.
 - Médicaments homéopathiques.
 - Aucun de ces médicaments.

14. Selon vous, à propos de la dépendance, quelle(s) proposition(s) vous semble(nt) correcte(s) ?

(Plusieurs choix possibles)

- Il ne peut pas avoir de dépendance à un médicament.
- Il peut avoir une dépendance avec certains médicaments.
- Il peut avoir une dépendance avec tous les médicaments.
- Une prise de médicament peut suffire à devenir dépendant.
- Il faut beaucoup de prises de médicament pour devenir dépendant.
- L'adolescence est une période particulièrement à risque de dépendance ou d'atteintes neurologiques suite à l'usage de substances psychoactives.
- La précocité de la consommation d'une substance n'augmente pas le risque de dépendance.
- Le mésusage d'un médicament (prise sans suivre les recommandations) est à risque de dépendance.
- La dépendance à une substance ne dépend que de la volonté de la personne.

15. Est-ce que vous vous sentez concerné(e) par les risques liés aux médicaments ? **(Plusieurs choix possibles)**

- Non, cela ne concerne que les personnes âgées et / ou les jeunes enfants.
- Non, je ne prends jamais de médicaments.
- Non, pour une autre raison :
- Oui, même si je ne prends pas de médicaments.
- Oui, les risques ne concernent pas seulement les personnes âgées et / ou les jeunes enfants.
- Oui, j'ai déjà eu des effets secondaires avec un médicament.
- Oui, pour une autre raison :

Merci pour votre participation à ce questionnaire.

VEUILLET Thomas

Étudiant en pharmacie

Université Grenoble Alpes



Sujet de thèse : « Elaboration d'un programme de sensibilisation sur le risque médicamenteux dans le milieu lycéen ».

Annexe 3 – Questionnaire de satisfaction

Questionnaire de satisfaction

Lycée : Niveau scolaire : Filière / Bac :
Âge : Sexe : Parent(s) dans le milieu médical : OUI / NON

Ce questionnaire est entièrement anonyme et sera utilisé à des fins scientifiques dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie de l'Université Grenoble Alpes (il n'est pas destiné à votre établissement scolaire).

Répondez librement selon votre point de vue s'il vous plaît, en cochant les propositions.

1. Comment avez-vous jugé l'intervention ?
 - Très intéressante.
 - Intéressante.
 - Peu intéressante.
 - Inintéressante.

2. Pensez-vous que cette intervention vous servira dans votre vie ?
 - Oui.
 - Non.
 - Je ne sais pas.

3. Pensez-vous qu'il serait intéressant d'ajouter cette intervention à la scolarité des lycéens ?
 - Oui.
 - Non.
 - Je ne sais pas.

4. Comment avez-vous jugé la durée de l'intervention ?
 - Trop longue.
 - Un peu longue.
 - Un peu courte.
 - Trop courte.

5. Souhaiteriez-vous que d'autres thèmes soient abordés ? **(Plusieurs choix possibles)**
 - Résistance aux antibiotiques.
 - Vaccinations.
 - Phytothérapie (traitement avec les plantes).
 - Huiles essentielles.
 - Risques du dopage.
 - Médicaments génériques.
 - Médicaments contrefaits.
 - Autres médicaments :
 - Autres :

6. Sur une échelle de 1 (médiocre) à 10 (parfait), quelle note donneriez-vous à cette intervention ?

/ 10

Merci pour votre participation à ce questionnaire.

VEUILLET Thomas

Etudiant en pharmacie

Université Grenoble Alpes



Sujet de thèse : « Elaboration d'un programme de sensibilisation sur le risque médicamenteux dans le milieu lycéen ».



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 ».



**Élaboration d'un programme de sensibilisation sur le risque
médicamenteux dans le milieu lycéen**

RÉSUMÉ :

L'iatrogénie médicamenteuse n'est pas négligeable en France. La prévention peut jouer un rôle afin d'empêcher les événements médicamenteux évitables.

Un programme de sensibilisation a été élaboré à destination des lycéens afin de les alerter sur les risques liés aux médicaments. Il comporte notamment des informations sur les effets indésirables, les hypersensibilités, la pharmacodépendance, les interactions médicamenteuses, les dangers pendant la grossesse ou l'allaitement et les conséquences lors de mauvaises conditions de prise. Les risques du paracétamol, de l'ibuprofène et de la pseudoéphédrine sont également abordés.

Une intervention de sensibilisation a été réalisée dans 2 lycées (9 classes de niveaux scolaires et filières différents). 2 questionnaires ont été proposés aux 202 élèves. Le premier a évalué leur consommation médicamenteuse ainsi que leurs connaissances, et le second leur satisfaction par rapport à l'intervention.

Les données recueillies (théoriques et post-interventionnelles) montrent qu'un programme de sensibilisation à visée des lycéens est pertinent et utile. Il pourrait avoir un impact sur l'iatrogénie médicamenteuse en France. 98 % des élèves interrogés ont trouvé l'intervention intéressante ou très intéressante. 91 % d'entre eux ont répondu que cette intervention leur servira dans leur vie future, et 93 % qu'il faudrait l'ajouter à la scolarité des lycéens. La note moyenne a été de 8,2 / 10.

Ce travail montre qu'une prévention auprès des lycéens sur les risques médicamenteux est pertinente. Il serait important d'évaluer ses conséquences à long terme. Cette prévention pourrait s'intégrer au service sanitaire des étudiants en santé.

MOTS CLÉS : prévention, iatrogénie, médicaments, lycéens, effets indésirables, promotion de la santé, bon usage

FILIÈRE : Officine