HAL
open science

Lutte contre les détournements de stupéfiants et assimilés : mise en place d'une méthode d'analyse des données de ventes des grossistes

Laurène Gandois

To cite this version:

Laurène Gandois. Lutte contre les détournements de stupéfiants et assimilés : mise en place d'une méthode d'analyse des données de ventes des grossistes. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02325753

HAL Id: dumas-02325753

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02325753v1

Submitted on 22 Oct 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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu le 18 octobre 2019

Par Mme Laurène Gandois
Née le 8 janvier 1990

Conformément aux dispositions du décret n°2003-76
du 23 janvier 2003, tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

LUTTE CONTRE LES DETOURNEMENTS DE STUPEFIANTS ET ASSIMILES : MISE EN PLACE D'UNE METHODE D'ANALYSE DES DONNEES DE VENTES DES GROSSISTES

----oOo----

JURY :

Président : Pr Pascal Rathelot
Membres : Dr Stéphanie Basso (Directrice de thèse)
Dr Christine Debeuret
Dr Hélène Peyrière

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Practicien Hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Practicien Hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Practicien Hospitalier

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien

attaché Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Aux membres du jury

À M. le Professeur Pascal Rathelot,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en remercie. Vous avez contribué à ma formation tout au long de mon parcours universitaire et hospitalier. Pour votre professionnalisme, et vos conseils toujours pertinents, soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mes sentiments les plus respectueux.

À Mme le Docteur Stéphanie Basso,

Je te remercie de m'avoir permis de reprendre ce sujet de thèse, et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. J'ai passé un excellent semestre à l'ARS, ton dynamisme et ton implication sont un véritable exemple à suivre. J'espère que ce travail te donnera entière satisfaction.

À Mme le Docteur Christine Debeuret,

Travailler avec vous pendant ce semestre au Service Central des Opérations Pharmaceutiques a été aussi agréable qu'enrichissant. Votre compétence et votre bienveillance m'inspirent le plus grand respect. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Mme le Docteur Hélène Peyrière,

Vos travaux et publications sur les détournements et mésusages de stupéfiants ont contribué à la rédaction de ce mémoire. Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse, veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon respect.

Je remercie tous les **pharmaciens, préparateurs, internes, externes, …** croisés pendant cet internat, qui m'ont apporté leur aide et leurs connaissances, et notamment :

L'équipe du CH d'Orange,

Pour votre accueil pendant ce premier semestre, merci à **Marie** pour sa sympathie et ses conseils. Un remerciement tout particulier à **Céline** pour sa bienveillance et son écoute, j'ai eu beaucoup de chance de croiser ton chemin à ce moment de mon internat.

L'équipe du Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique,

Merci à **Angèle** pour sa gentillesse, et à mes petits externes préférés, **Victor et Thémis,** (dits Chaton et Tété), bien plus efficaces que leur interne au labo et tellement drôles ! À quand la prochaine Chkobba ?!

Mes co-internes,

Qui ont réussi à me supporter le temps d'un semestre : **Fabien et Julie,** calmes et efficaces en toutes circonstances ; **Cyril**, avec qui j'ai eu l'honneur de former le « Duo Stérile », merci pour tes imitations exceptionnelles et ton humour détonant ! **Claudia, Marie et Thibault,** un grand merci à mes triplés sans qui ce semestre d'été 2018 n'aurait pas été le même. Ne changez rien les Babes ! **Dalila, Julie, Matthieu, Camille, Romain et Victoria**, pour ces apéros, escape game, soirée plage, et visionnages de coupe du monde, j'ai passé un très bon semestre grâce à vous tous ; **Iliona**, nous n'avons pas été co-internes mais c'était tout comme ! Et **Elise**, dernière co-interne mais pas des moindres, une entente parfaite et tellement de délires partagés, merci pour ta compagnie !

L'équipe du département Pharmacie et Biologie de l'ARS,

Auprès de qui j'ai passé un excellent semestre. Merci à **Christine, Jean Michel, Laurence et Emmanuelle** de m'avoir emmenée en inspection aux quatre coins de la région, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci à **Laurent et tout le personnel administratif et juridique** qui m'ont si bien accueillie et intégrée à l'équipe.

L'équipe du Service Central des Opérations Pharmaceutiques,

Une équipe compétente, une ambiance agréable, que demander de plus pour un dernier semestre ! Merci à **Manon, Bernadette, Lionel et Aurélie** pour leur disponibilité, leur professionnalisme et leur bonne humeur.

À ma famille et à mes amis

À ma sœur Pauline,

J'ai eu le privilège de passer 25 ans de ma vie à tes côtés. J'espère que tu es fière de moi et du chemin parcouru. Ta présence, ton humour, ton intelligence me manquent chaque jour, dans les évènements importants comme dans les moments ordinaires d'une vie.

Avec nos 16 mois d'écart, on a tout vécu en même temps, jusqu'au stress des concours et des révisions, moi en pharmacie et toi en vétérinaire (qui est à la fois médecin, chirurgien, pharmacien, dentiste, sage-femme, … comme tu aimais le rappeler). Tu as toujours été présente pour m'encourager avant les examens, et même pour regarder les résultats à ma place après ! J'aurais tellement aimé te voir présenter ta thèse, parcourir les océans et sauver les baleines…

Tu as été et resteras pour moi un modèle de courage.

Merci pour Gaïa. Cette thèse est pour toi.

À mes parents,

Malgré les épreuves traversées, nous sommes et resterons une famille soudée. Merci pour votre soutien, vos conseils et surtout votre patience pendant ces années d'études. Cet aboutissement c'est grâce à vous et à l'éducation que vous m'avez transmise. J'espère garder le meilleur de vous, l'empathie et la bienveillance, la résilience et la persévérance.

À mon frère Jean Christophe,

J'espère que nous continuerons à grandir ensemble, merci pour notre complicité, pour ta présence, une véritable force tranquille ! Et surtout merci pour tes mots de passe Netflix qui auront beaucoup aidé (ou pas) à la rédaction de cette thèse !

À mes grands-parents,

Je sais que vous êtes fiers de mes études et de ce travail accompli, merci pour vos encouragements constants. Une pensée affectueuse à ceux qui ne sont plus là aujourd'hui.

À Hélène,

Qui m'accompagne depuis tant d'années,

À mes amies,

Sabira, pour ton amitié fidèle depuis 18 ans déjà, **Johanna**, pour ta bonne humeur constante et ton énergie contagieuse, **Hoang an**, pour ton écoute et tes encouragements. Nous avons partagé tant de moments d'amitié, merci pour ceux passés, et ceux à venir. J'ai beaucoup de chance de vous avoir comme amies !

À Greg,

Pour ton amitié et ton soutien dans les moments les plus difficiles,

À ma belle-famille,

Xavier, Nicole, Loïc et Linda, vous m'avez toujours encouragée pendant toutes ces années d'études, merci pour votre convivialité, votre simplicité, et pour mes neveux si mignons !

À Steven,

Merci pour mon cadeau de thèse, qui a finalement été un cadeau de mi- internat ! Mais surtout merci pour ton soutien inconditionnel pendant cette période mouvementée. Ta présence, ta tendresse et ton humour me sont indispensables. Tu ne veux pas me croire, mais tu es une personne exceptionnelle. Cette thèse, c'est aussi grâce à toi !

ABBREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ASOS : Antalgiques Stupéfiants – Ordonnances Sécurisées

ASUD : Auto-support des Usagers de Drogues

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

BZD : Benzodiazépine

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

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CiFAD : Centre interministériel de Formation Anti-Drogue

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

CSP : Code de la Santé Publique

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

DSI : Doctor Shopping Index

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

GOS : Groupe d'Observation Surveillance

GR : Grossistes-Répartiteurs

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IV : Intra veineuse

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

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

NoTS : Notifications Spontanées

OCLAESP : Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPEMA : Observation de Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

PACA : Provence Alpes-Côte d'Azur

PGR : Plan de Gestion des Risques

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SdM : Sulfate de Morphine

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et des Substances

SNC : Système Nerveux Central

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

TREND : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

TSO : Traitement Substitutif aux Opiacés

ABBREVIATIONS 13
1 INTRODUCTION 16
2 STUPEFIANTS ET ASSIMILES 18
2.1 Historique de la législation des stupéfiants et assimilés 18
2.2 Buprénorphine (Subutex®) 233
2.2.1 Résumé des caractéristiques du produit 233
2.2.2 Mésusages 25
2.3 Clonazépam (Rivotril®) 266
2.3.1 Résumé des caractéristiques du produit 266
2.3.2 Mésusages 28
2.4 Méthylphénidate (Ritaline®) 30
2.4.1 Résumé des caractéristiques du produit 30
2.4.2 Mésusages 311
2.5 Sulfate de morphine (Skenan®) 333
2.5.1 Résumé des caractéristiques du produit 333
2.5.2 Mésusages 344
3 MISE EN EVIDENCE DES OFFICINES A RISQUE 37
3.1 Problématique 377
3.1.1 Le réseau d'addictovigilance en France 388
3.1.2 La place des Grossistes-Répartiteurs 422
3.2 Détermination d'une méthode 46
3.2.1 Les données de ventes des Grossistes-Répartiteurs 46
3.2.2 Analyse des données 49
3.3 Mise en pratique 63
3.3.1 Inspection de la pharmacie C 63
3.3.2 Inspection de la pharmacie D 677
3.3.3 Inspection de la pharmacie E 722
3.3.4 Inspection de la pharmacie F 722
3.3.5 Inspection de la pharmacie G 744
3.4 Discussion 76
4 CONCLUSION 81
BIBLIOGRAPHIE 83

1 INTRODUCTION

La pharmacodépendance et ses conséquences sont aujourd'hui un problème de santé publique majeur. Les manifestations principales peuvent aller d'un désir compulsif d'utiliser la substance, à des difficultés à contrôler son utilisation ou à l'apparition d'un syndrome de sevrage physiologique à l'arrêt de la consommation. Il est également observé un abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, l'installation d'une tolérance (consommation de doses quotidiennes qui seraient létales chez des sujets non dépendants), et de graves conséquences sur la santé de l'utilisateur (altération du fonctionnement cognitif, rechute importante d'un épisode dépressif, …)[1].

Le terme de dépendance a été introduit en 1964 en substitution aux termes d'« accoutumance » ou d' « addiction ». Le syndrome de dépendance est défini par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit)[1] ».

L' « usager de drogue » est plus compliqué à définir, selon la population décrite. Celle-ci peut concerner les personnes utilisant uniquement les substances psychoactives illicites, mais aussi les personnes utilisant des médicaments obtenus légalement, dans les mêmes logiques d'usage[2].

Le mésusage est en général associé à l'usage détourné, qui réunit la non-conformité de l'usage d'un point de vue médical, la finalité de l'utilisation, le mode d'administration ou encore le mode d'obtention. Cependant, il reste difficile à caractériser dans la pratique. En effet, le problème du mésusage des substances médicamenteuses est complexe, ce qui nécessite de définir le plus clairement possible toutes les notions abordées, dans une logique de clarté et d'efficacité. Par exemple, pour les enquêtes OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) sur les

benzodiazépines, le statut illégal du mode d'obtention et l'usage non conforme aux recommandations est pris en compte, mais pas la finalité de l'usage[3]. A l'inverse, dans les rapports du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues), la finalité de l'usage est intégrée à la notion de mésusage. Le mésusage est alors défini comme « un usage hors normes d'utilisations définies par l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) » rappelant ainsi que l'usage à visée thérapeutique peut être parfois appelé mésusage, lors d'utilisations de posologies supérieures à celles autorisées par les autorités notamment[4].

La notion de « pharmaceutical leakage » ou « fuitage pharmaceutique » est décrite par Lovell en 2008, pour distinguer cette notion de transfert du médicament du cadre médical d'utilisation vers un autre espace social, à celle de l'usage détourné par rapport aux indications pharmacologiques officielles[5]. Ces médicaments proviennent d'officines de pharmacie ou d'autres lieux de santé, de patients auxquels ils ont été prescrits, et transmis à des membres de la famille, des amis ou même à des inconnus. Ce fuitage concerne en général les benzodiazépines, les dérivés de la morphine, ou encore les amphétamines. La confusion entre médicament et drogue, selon son administration, son dosage, apparait d'ailleurs dès les origines de la pharmacie, avec le terme « pharmakon » désignant à la fois le remède et le poison.

Le pharmacien, acteur majeur du circuit du médicament, a un rôle clé dans la prévention de la pharmacodépendance et des mésusages. En novembre 2018, une sensibilisation aux détournements et trafics de médicaments a été organisée par le Conseil central de la section C des pharmaciens à l'intention des pharmaciens de la distribution. Des représentants de l'Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique (OCLAESP) accompagnés d'un Pharmacien Inspecteur de Santé Publique (PHISP) ont expliqué les missions de l'OCLAESP et l'importance de participer activement à la lutte contre les détournements de médicaments[6].

Dans ce travail, nous aborderons donc le sujet de la lutte contre les détournements de médicaments psychoactifs, stupéfiants et assimilés, d'un point de vue pharmaceutique et règlementaire, en gardant à l'esprit la complexité du problème d'un point de vue sociétal. Nous présenterons dans un premier temps les spécialités étudiées et les mésusages dont elles font l'objet, puis nous décrirons notre méthode d'analyse des données de ventes des Grossistes-Répartiteurs.

2 STUPEFIANTS ET ASSIMILES

2.1 Historique de la législation des stupéfiants et assimilés

La réglementation des substances psychotropes commence dès la fin du XVIIème siècle, lors d'une vague d'empoisonnement sur Paris, menaçant des sujets de la cour du roi Louis XIV. Celui-ci promulgue en 1682 un édit royal prévoyant la peine de mort « pour la punition des maléfices, empoisonnements et autres crimes » et marque ainsi le commencement de l'encadrement légal de la vente des poisons. Les acheteurs étaient tenus de renseigner leurs noms, qualités, demeures, et les quantités achetées sur un registre particulier. Les substances devaient être gardées sous clef. Les quantités employées dans la fabrication de remèdes et les noms des personnes destinataires de ce remède étaient également consignées dans un registre[7]. En 1845, Louis Philippe Ier promulgue une loi relative à la vente, l'achat et l'emploi des substances vénéneuses. Celle-ci instaure la première règlementation spécifique aux substances vénéneuses, en citant 72 substances définies comme telles et en indiquant les mentions obligatoires devant figurer sur une première prescription[7].

Le terme de « stupéfiant » se retrouve dans les milieux médicaux et pharmaceutiques au XIXème siècle, décrivant à cette époque des substances dangereuses ou euphorisantes, entrainant des troubles du comportement, des actes violents, criminels ou déviants. La toxicomanie est définie vers la fin du XIXème siècle pour caractériser ces consommations anormales.

La convention de l'opium de la Haye engage, en 1912, chacun de ses états signataires à contrôler la production, le commerce et la consommation de ces substances, ainsi que de tout nouveau dérivé pouvant présenter des propriétés analogues[8]. Elle marque une véritable prise de conscience sur l'importance d'une législation pour encadrer et restreindre l'utilisation des stupéfiants au niveau mondial.

La loi du 12 juillet 1916, complétée par le décret du 14 septembre 1916 a défini une classification des substances vénéneuses : le tableau A comportait les toxiques dit « ordinaires », les arsenicaux agricoles ; le tableau B incluait les « stupéfiants », pour lesquels le renouvellement des ordonnances était interdit et la durée de validité de la prescription était de 7 jours maximum. L'opium, la morphine, l'héroïne, la cocaïne, le haschich ainsi que tous les

dérivés (sels, préparations[9]) appartenaient à cette catégorie ; le tableau C contenait les produits « dangereux », tels que l'acide sulfurique, la teinture de Belladone, l'hydroquinone ou d'autres substances moins toxiques mais dont l'emploi pouvait entrainer des dangers, nécessitant d'imposer à leur commerce certaines restrictions[10]. Cette loi jalonne notre législation actuelle en définissant des peines d'emprisonnement ou d'amendes à l'encontre de « ceux qui, au moyen d'ordonnances fictives, se seront fait délivrer ou auront tenté de se faire délivrer l'une des substances vénéneuses » et « ceux qui, sciemment, auront, sur présentation de ces ordonnances, délivré les dites substances »[11].

Tableau représentant la répartition des types de délits pour infraction à la loi de 1916 devant le tribunal de la Seine, 1917-1937

REPARTITION DES TYPES DE DELITS POUR INFRACTION A LA LOI DE 1916 DEVANT LE TRIBUNAL DE LA SEINE, 1917-1937		
	Nbr inculpés	%
utilisation d'ordonnances fictives	274	14,75
achat ou obtention de stupéfiants	77	4,14
Usage	51	2,74
usage + cession ou vente à autrui	26	1,40
port/détention	464	24,97
vente ou cession à autrui	831	44,73
infractions d'ordre économique	20	1,08
infractions d'ordre médical	62	3,34
non spécifié	53	2,85
TOTAL	1858	100,00

Après la Première Guerre Mondiale, plusieurs comités et conventions se succèdent, jusqu'à la création de la Convention unique sur les stupéfiants en 1961[12], encore en vigueur aujourd'hui, et décrivant en préambule la toxicomanie comme « un fléau pour l'individu et […] un danger économique et social pour l'humanité ». Elle définit une classification pour ces médicaments, les quantités nécessaires à un usage médical et oblige l'identification de toute personne détenant ces substances. Cependant, cette convention n'incluait pas les drogues synthétiques, qui ont proliférées dans la décennie suivante. La Convention sur les substances psychotropes en 1971 a permis d'étendre ce contrôle aux nouvelles substances à usage médical et détournées pour faire l'objet d'un abus, de reconnaitre les besoins sur le plan médical et de soutenir la mise en œuvre d'une politique de prévention et de soins[13]. Conjointement, la loi du 31 décembre 1970

est promulguée, avec une connotation plus répressive. Elle considère alors le « drogué » comme un malade mais aussi comme un criminel qui menace l'ordre social, et place la toxicomanie dans "la lutte contre les fléaux sociaux" à côté de la tuberculose, les maladies vénériennes, le cancer, les maladies mentales et l'alcoolisme. Elle préconise des mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses[14]. Malgré ce cadre réglementaire, le phénomène de toxicomanie n'a pu être totalement éradiqué.

La lutte contre la douleur dans les années 80 marque un changement de politique sur l'usage des antalgiques classés comme stupéfiants. L'OMS propose dans ce cadre un schéma d'utilisation des antalgiques afin de faciliter la prescription des opioïdes[15]. Le gouvernement français souhaite dans son plan triennal (1998-2000) de lutte contre la douleur faciliter la prescription et la dispensation des antalgiques y compris opioïdes[16]. En légitimant l'augmentation des prescriptions d'antalgiques, ce plan triennal de lutte contre la douleur a participé à une modification conséquente de la prise en charge thérapeutique. La vente des antalgiques opioïdes forts sous forme orale connait une progression régulière entre 1996 et 2001[17]. Des mesures générales concernant les établissements de santé sont prises : un guide pour définir des objectifs de prise en charge de la douleur est mis en place, et les comités de lutte contre la douleur sont créés.

Au sein des établissements de santé, le pharmacien gérant la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) a un devoir d'information et de promotion du bon usage du médicament[18]. Un arrêté du Code de la Santé Publique (CSP) de mars 1999, relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses, établit la durée de conservation des prescriptions à 3 ans, et l'obligation du pharmacien de s'assurer, lors de la prescription d'un médicament réservée à certaines catégories de prescripteurs, de la spécialité, qualification ou titre de celui-ci[19].

L'arrêté du 6 avril 2011[20] a mis l'accent sur une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, dont la prise en charge médicamenteuse et les responsabilités incombant à chaque personne impliquée dans le processus. La mise en place d'un plan de formation pluriannuel afin d'assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse, ainsi que l'analyse des risques et des actions d'amélioration y sont également détaillées.

Un nouvel arrêté du 12 mars 2013[21], toujours en vigueur à ce jour, reprécise ces notions. L'administration doit faire l'objet d'un enregistrement sur un état récapitulatif d'administration des stupéfiants, daté et signé par le chef de pôle ou le médecin responsable de la structure interne, du service ou de l'unité fonctionnelle, et mentionner les données suivantes :

- nom de l'établissement,
- désignation de la structure interne, du service ou de l'unité fonctionnelle du pôle d'activité,
- date et heure de l'administration,
- nom et prénom du malade,
- dénomination du médicament et sa forme pharmaceutique,
- dose administrée,
- identification du prescripteur,
- identification de la personne ayant procédé à l'administration et sa signature.

« Les médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants sont remis par un pharmacien ou un interne en pharmacie ou un étudiant de cinquième année hospitalo-universitaire ayant reçu délégation du pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur ou un préparateur en pharmacie sous le contrôle effectif d'un pharmacien, au cadre de santé ou à un infirmier diplômé d'Etat désigné, en établissement de santé, par le chef de pôle ou le médecin responsable de la structure interne, du service ou de l'unité fonctionnelle du pôle d'activité ».

Les stupéfiants doivent être détenus dans une armoire fermée à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la sécurité. Tout vol ou détournement doit être signalé aux autorités de police, à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), avec inscription des quantités volées ou détournées sur le registre prévu à cet effet. Toutes entrées et sorties sont inscrites sur le registre ou enregistrées par un système informatique conforme. Une balance mensuelle des entrées et sorties, ainsi qu'un inventaire annuel du stock doivent être réalisés. La dénaturation de médicaments périmés, altérés ou retournés à la PUI se fait en présence d'un pharmacien gérant d'une PUI désigné dans des conditions excluant toute réciprocité et tout conflit d'intérêt par les sections H (pharmaciens exerçant en établissements de santé ou médico-sociaux publics comme privés, et de transfusion sanguine, dans les services départementaux d'incendie et de secours, les dispensaires antituberculeux et les centres de planification ou d'éducation familiale) ou E

(pharmaciens exerçant leur art dans les départements et certaines collectivités d'outre-mer, tous métiers confondus) de l'ordre national des pharmaciens. Après destruction des produits dénaturés, il adresse au directeur général de l'ARS le document attestant cette destruction. Le registre, les enregistrements informatiques, les éditions mensuelles de ces enregistrements, et les documents attestant la destruction sont conservés dix ans à compter de leur dernière mention, pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle. Lors d'un changement de gérance, le nouveau pharmacien chargé de la gérance de la PUI doit procéder, en présence de son prédécesseur ou d'un inspecteur à l'inventaire des stupéfiants et récupérer le registre des stupéfiants ou les enregistrements informatiques, ainsi que les justificatifs de commandes et les supports de prescriptions. Lors d'un retrait d'autorisation de la PUI, cette documentation est conservée au sein de l'établissement de santé ou de l'établissement médico-social, et le pharmacien chargé de la gérance de la PUI doit dénaturer et détruire les substances concernées dans les conditions appropriées.

En officine, l'édition de la pharmacopée française de 1908 défini déjà les modalités de détention des substances vénéneuses, qui doivent être gardées dans un endroit sûr et fermé à clef[9]. Aujourd'hui, la détention et le stockage de ces substances sont définis dans l'article R.5132-36 du CSP[23] : « toute entrée et toute sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants doivent être inscrites sur un registre ou enregistrés par un système informatique spécifique, répondant à des conditions particulières ». L'inscription des sorties doit comporter pour chaque opération, en précisant la date à laquelle il est établi :

- pour les préparations magistrales et officinales, y compris celles qui sont mentionnées à l'article R.5125-45, la désignation et la quantité de stupéfiants utilisés ;
- pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités délivrées en unités de prise.

Aucune modification ne doit être possible après validation de l'enregistrement. Une édition doit être possible à la demande de toute autorité de contrôle, avec le nom et l'adresse de l'établissement sur chaque page éditée. Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre ou éditée. Ces inscriptions doivent être réalisées à l'encre, sans blanc, ni surcharge. De plus, il est demandé de réaliser un inventaire du stock chaque année, par pesées et décomptes. Celui-ci est porté sur le registre à l'encre, sans blanc ni rature ou surcharge, ou par voie d'enregistrement électronique. Après validation de cet enregistrement, aucune modification ne doit être possible. Les données doivent être gardées sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité, leur duplication est obligatoire. Les données archivées doivent

également pouvoir être accessibles, consultées et exploitées pendant la durée de leur conservation.

A l'officine comme en PUI, les pharmaciens sont les garants du respect de la réglementation concernant les stupéfiants. Les contextes imposent des différences sur certains points (enregistrements, délivrances, destructions, …) qu'il était important de rappeler. La législation à ce sujet n'a donc cessé d'évoluer, que ce soit pour la pharmacie de ville ou à l'hôpital, afin de s'adapter aux nouvelles tendances et de tenter de réduire les abus et mésusages de ces substances à risque. Certaines substances non classées comme stupéfiants sont aujourd'hui soumises à des obligations de prescription, comme la buprénorphine haut dosage, le flunitrazépam, la méthadone, ou encore le méthylphénidate[23].

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux dérives survenant dans les officines de ville, sur plusieurs spécialités classées comme stupéfiants, tels que le Skenan® et la Ritaline®, mais aussi à la buprénorphine, médicament assimilé aux stupéfiants, et au clonazépam, qui, bien que n'étant pas qualifié de stupéfiant, est un psychotrope possédant un fort potentiel d'abus et de pharmacodépendance.

2.2 Buprénorphine (Subutex®)

2.2.1 Résumé des caractéristiques du produit

La buprénorphine appartient à la classe pharmacothérapeutique des morphinomimétiques agonistes antagonistes. Cet analgésique est utilisé dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Il agit par fixation au niveau des récepteurs cérébraux mu et kappa, sa liaison lentement réversible aux récepteurs mu minimisant de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants. L'activité agoniste partielle limite ses effets dépresseurs, en particulier sur les fonctions cardio-respiratoires. Sa marge thérapeutique peut être diminuée en cas d'association à des benzodiazépines ou dans des situations de mésusage[24].

Au niveau pharmacocinétique, l'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est de 2 à 5 heures. L'administration par voie orale n'est pas appropriée du fait d'un important premier passage hépatique, entrainant une N-désalkylation

par le cytochrome P450 3A4 et une glycuronoconjugaison dans l'intestin grêle et le foie. La biodisponibilité est estimée entre 15 et 30% par voie sublinguale[24].

La buprénorphine étant un médicament assimilé aux stupéfiants, les conditions de prescriptions et de délivrance suivent une partie de la règlementation des stupéfiants. La prescription se fait sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours, avec délivrance fractionnée de 7 jours, et mention obligatoire du pharmacien chargé de la délivrance sur la prescription comme précisé dans l'arrêté du 1er avril 2008. Par contre, ces assimilés stupéfiants ne doivent pas nécessairement être détenus dans une armoire spécifique, ni signalés en cas de vol ou détournement. La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) est définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise[25]. Le Subutex®, commercialisé depuis 1996, se présente sous forme de plaquette de 7 comprimés à 0.4 mg, 2 mg et 8 mg. Les comprimés s'administrent par voie sublinguale, seule voie efficace et bien tolérée d'après les recommandations. Des génériques ont été mis sur le marché à partir de 2006[26].

L'unique indication de la buprénorphine est le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans. Ce traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'addiction aux opiacés. En effet, l'efficacité du traitement dépend de la posologie prescrite mais aussi des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées. La dose initiale recommandée est de 2 à 4 mg par jour en une prise. Elle peut être doublée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé de contrôler la prise effective du médicament en début de traitement et d'observer la réponse du patient, afin d'adapter de façon efficace la dose à administrer. Après induction, la dose administrée est adaptée progressivement par paliers de 2 à 8 mg, sans dépasser 24 mg par jour de buprénorphine. Concernant la délivrance, il est recommandé de limiter à 7 jours de traitement au maximum, sauf demande expresse du prescripteur. Une administration non quotidienne est possible après stabilisation du patient. L'arrêt du traitement doit être fait progressivement, afin d'éviter des symptômes de sevrage et une rechute éventuelle.

Les principaux effets indésirables sont une dépression respiratoire, en particulier lorsque la buprénorphine est utilisée en association avec des benzodiazépines, une dépression du Système Nerveux Central (SNC), avec des céphalées, des vertiges, ou encore des nausées et vomissements[24].

2.2.2 Mésusages

La buprénorphine fait partie des principales substances psychoactives injectées par voie IV en France, avant l'héroïne et la morphine, d'après un rapport OPPIDUM de 2017[27]. Un mésusage plus fréquent pour le princeps que pour les génériques est observé, avec 65% d'utilisation du princeps contre 35% des génériques[28]. Seize pour cent de la molécule princeps est injectée et 13% inhalée, contre 4% injectée et 8% inhalée pour les génériques. La principale voie d'administration reste orale, avec consommation d'alcool dans 21% des cas. La posologie journalière moyenne est d'environ 8 mg[28].

L'ANSM a ouvert un suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance afin d'apprécier l'impact des génériques sur l'utilisation et le profil de sécurité de la BHD. Un plan de gestion de risques existe également depuis 2006[26]. Une mise au point sur l'initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par BHD a été diffusée en 2011, et le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017 a englobé plusieurs mesures visant à réduire le risque de mésusage des médicaments de substitution aux opiacés[29].

Malgré les mesures d'encadrement des prescriptions, le trafic de BHD persiste largement. Les génériques font moins l'objet de trafic. Ils sont décrits comme plus difficiles à injecter en raison de la taille des particules contenues dans les excipients, entrainant des nécroses au point d'injection. Dans la plupart des cas, le deal prend la forme de revente de comprimés de Subutex® par des usagers mettant de côté une partie de leur prescription. En 2010, plusieurs sites en France signalaient l'augmentation des cas d'héroïnomanes se faisant prescrire du Subutex® pour le revendre. Dans l'Est de la France, le comprimé à 8 mg est recherché et peut être vendu 25 à 50 euros contre 5 euros en moyenne dans le reste de la France[30].

Depuis 2015, le nombre de trafics français à destination d'autres pays européens est en forte augmentation. L'European Monitoring Center for Drugs and drug Addiction et le National Institute for Health and Welfare finlandais publient en 2017 un rapport mettant en évidence un remplacement de l'héroïne par la buprenorphine, obtenue illégalement en France, Lithuanie ou Norvège. En 2015, 43 000 comprimés ont été saisis[31].

Récemment, un important trafic de Subutex® de la France vers l'Ukraine a été démantelé, après dix mois d'enquête de l'OCLAESP, de la Section de Recherches de Marseille, du Groupe d'Observation Surveillance (GOS) de Marseille, des autorités polonaises, ukrainiennes, de l'unité de coopération judiciaire de l'Union Européenne Eurojust et de l'agence européenne de police criminelle Europol[32]. En effet, la présence de Subutex® provenant de la France dans les circuits de revente illégale de médicaments psychotropes a été signalée par les services d'enquête ukrainiens en 2018. L'enquête menée en France a permis d'identifier un réseau marseillais fournissant en moyenne 7 à 10 000 comprimés par mois. En mai 2019, dix personnes ont été arrêtées. Sur une période d'un an et demi, 200 000 comprimés de Subutex® ont été mis en circulation, vendus jusqu'à 60 € l'unité, pour des profits estimés à plus de 10 millions d'euros. Ces médicaments ayant été collectés par des personnes bénéficiant de l'assurance maladie, le préjudice subi serait d'environ 500 000 €[33].

Enfin, en cas de mésusage intentionnel par voie intraveineuse, le risque de contamination virale n'est pas négligeable. L'injection de BHD en association avec l'alcool ou les benzodiazépines augmente également le risque de dépression respiratoire[34], de pneumonies ou encore d'endocardites. L'injection des comprimés écrasés de Subutex® engendre des réactions locales (abcès, œdèmes des mains et des avant-bras), des thromboses veineuses, ou encore des ulcérations nécrotiques de la peau[35]. Elle peut être à l'origine de pneumonies, d'endocardites[36], ou encore de candidoses systémiques avec des localisations secondaires prostatiques, osseuses, articulaires ou cutanées[35].

2.3 Clonazépam (Rivotril®)

2.3.1 Résumé des caractéristiques du produit

Le clonazépam est un antiépileptique GABAergique de la classe des 1-4 benzodiazépines (BZD). Son activité pharmacodynamique est semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, et amnésiante. Ce psychotrope agit sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », modulant l'ouverture du canal chlore, par une action agoniste spécifique[37]. La biodisponibilité du clonazépam est d'environ 80%, sa concentration maximale est atteinte entre 1 et 4 heures suivant son administration. Le clonazépam traverse la

barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Son métabolisme est essentiellement hépatique[37].

La prescription initiale du clonazépam est réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. La durée de prescription est limitée à 12 semaines, par l'arrêté du 12 octobre 2010, fixant la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam administrés par voie orale[38]. Pour une prescription sécurisée, elle doit être rédigée en toutes lettres sur ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 12 mars 2013[39] pour une PUI. En officine, conformément à l'article R.5132-30 du CSP[40], sauf mention expresse, une nouvelle ordonnance ne peut être établie pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance doit être conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

Le clonazépam est indiqué dans les épilepsies partielles et généralisées chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique. Il est aussi indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique, avec crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut[37]. Le dosage à 2 mg se présente sous forme de 28 comprimés. La forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans. Le traitement doit être initié à la dose efficace la plus faible, en tenant compte de l'âge, du poids du malade et de la sensibilité individuelle. En traitement d'entretien, la posologie atteinte progressivement se situe entre 0,05 mg à 0,1 mg/kg/jour.

L'effet antiépileptique peut diminuer progressivement en cas d'administration pendant plusieurs semaines, par effet de tolérance. Il peut entrainer un état de pharmacodépendance physique et psychique, même à des doses thérapeutiques et/ ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. Le risque d'amnésie antérograde est possible, même à des posologies thérapeutiques. Le phénomène de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est également plus fréquent chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance aux médicaments, à l'alcool et/ou aux drogues. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication (anxiolytique ou hypnotique), d'accroître le risque de pharmacodépendance. Le risque de symptômes de sevrage est accru lorsque le clonazépam ou d'autres BZD sont utilisées et arrêtées de manière brutale (tolérance croisée).

Chez certains sujets, les BZD et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire : cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, conduites automatiques avec amnésie post-évènementielle, comportement auto- ou hétéro-agressif notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement[37].

2.3.2 Mésusages

Les benzodiazépines font partie des médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde. Pendant plusieurs années, la majeure partie des mésusages de médicaments psychotropes non-opiacés se concentrait sur le flunitrazépam (Rohypnol®) chez les usagers. Suite à la restriction de son AMM en 2001, il a été observé un développement du mésusage d'autres benzodiazépines, notamment le clonazépam et le diazépam. Du fait de son indication uniquement dans l'épilepsie, le clonazépam n'a pas subi les restrictions de prescriptions des autres benzodiazépines, permettant ainsi un accès à la molécule relativement aisé[41].

A la suite d'une enquête nationale réalisée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille entre 1998 et 2006 et révélant une augmentation importante des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, il est rappelé par le laboratoire et les autorités sanitaires que le Rivotril® est uniquement indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie. Le conditionnement du Rivotril® 2 mg en boîte de 40 comprimés est remplacé par un conditionnement en boîte de 28 comprimés[42]. En France, le clonazépam fait l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance et d'un suivi continu depuis 2006. En réponse à la persistance des prescriptions hors AMM, des cas d'abus et de dépendance et d'un important trafic d'ordonnances, la durée maximale de prescription a été réduite à 12 semaines. Un Plan de Gestion des Risques (PGR) a également été mis en place en 2008. Depuis 2011, la prescription des formes orales de Rivotril® pour les patients ambulatoires doit être faite en toutes lettres et sur ordonnance sécurisée. L'année suivante, la prescription initiale et le renouvellement annuel deviennent réservés aux neurologues et pédiatres[43].

En 2015, dans le cadre d'une enquête sur la soumission chimique, un classement des benzodiazépines utilisées est réalisé. Suite aux nombreuses mesures prises pour limiter l'usage

détourné du clonazépam, celui-ci recule à la quatrième place des BZD aux côtés du diazépam[44]. Le clonazépam fait partie des substances les plus poly-prescrites, c'est-à-dire prescrites par plusieurs médecins pour un même patient sur une même période donnée. L'indicateur de poly-prescription est couramment utilisé dans les enquêtes des CEIP pour mettre en évidence les prescriptions détournées de leur usage[41]. L'enquête OPPIDUM de 2016 sur la région PACA-Corse a permis de mettre en évidence une surreprésentation à Marseille de certaines BZD par rapport au niveau national comme l'oxazépam, le bromazépam, le lormétazépam et le clonazépam[28]. A Paris, en 2008, le clonazépam aurait été largement disponible dans le marché de rue pour un prix compris entre 10 et 15€ la boite[41]. Un trafic important avait d'ailleurs été démantelé en 2009 à Marseille, un pharmacien ayant écoulé des dizaines de milliers de boites de Rivotril® à destination de l'Algérie[45].

Outre-Atlantique, le clonazépam fait également partie des molécules sous surveillance. Diversion Alert, un programme américain agissant sur les abus de médicaments sur ordonnances dans le Maine, rapporte que 2% des arrestations réalisées en 2015 étaient dues à un mésusage du clonazépam[46].

L'enquête de 2008 de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) met en évidence le clonazepam comme une des substances les plus utilisées à des fins de soumission chimique. Dans une publication de 2010 des Annales Pharmaceutiques Françaises, le clonazepam est identifié parmi les molécules les plus impliquées dans ces actes[47]. Une intoxication prolongée aux benzodiazépines entraine une sédation, une amnésie antérograde, des difficultés de coordination motrice, une vitesse psychomotrice et un apprentissage retardé. Même à des doses thérapeutiques, cette utilisation prolongée conduit inévitablement à une dépendance. Le risque de développer des symptômes de sevrage importants est lié à la posologie et à la durée du traitement, c'est pourquoi la plupart des recommandations préconisent la prescription sur une courte période[48].

Les surdoses liées aux BZD provoquent généralement une dépression du système nerveux central légère à modérée. Dans les cas de surdosage grave, les BZD peuvent parfois entraîner une toxicité cardiovasculaire et pulmonaire, ou la survenue de coma profond nécessitant une ventilation assistée, mais les décès dus à des surdoses uniquement de benzodiazépines sont rares[49].

2.4 Méthylphénidate (Ritaline®)

2.4.1 Résumé des caractéristiques du produit

Le premier médicament contenant du méthylphénidate a été commercialisé en 1996. Psychostimulant sympathomimétique d'action centrale, ses effets peuvent s'expliquer par une inhibition de la recapture de la dopamine dans le striatum, sans déclencher la libération de dopamine. Son mode d'action chez l'Homme n'est pas complètement élucidé. Sa structure chimique est apparentée à l'amphétamine. Au niveau pharmacocinétique, le méthylphénidate est caractérisé par une première absorption rapide, suivie d'une seconde absorption environ 4 heures après la prise. L'activité thérapeutique semble due essentiellement à la substance inchangée[50].

Ce stupéfiant est soumis à des conditions de prescriptions et de délivrance. Sa prescription est limitée à 28 jours. Le traitement est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle, valide pendant un an, et réservé aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie. Le renouvellement peut être réalisé par n'importe quel médecin. La délivrance doit être faite sur présentation de la prescription initiale hospitalière, ou de la prescription d'un autre médecin accompagnée de la prescription hospitalière datant de moins d'un an[50]. Il fait partie de la liste de médicaments concernés par l'arrêté du 1er avril 2008[25] pour lesquels le médecin est dans l'obligation, à chaque prescription, d'inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien chargé de la délivrance, indiqué par le patient[51].

La Ritaline® dispose d'une autorisation de mise sur le marché depuis 1995. Elle existe sous plusieurs formes et dosages. Nous avons choisi de nous intéresser dans ce travail à la forme à libération prolongée (LP) dosée à 40 mg et à la forme à libération immédiate (LI) à 10 mg. L'unique indication dans l'AMM de la Ritaline® LP 40 mg est dans la prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et chez les adolescents, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, associée à des mesures sociales et éducatives. La posologie usuelle est de 20 à 40 mg par jour, sans dépasser 60 mg/jour. L'initiation du traitement peut se faire après évaluation initiale cardiovasculaire du patient, incluant la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La Ritaline® 10 mg est également indiquée dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans[50].

L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/jour. En l'absence d'amélioration des symptômes après une adaptation posologique adéquate sur une période d'un mois, le traitement devra être arrêté. L'utilisation du méthylphénidate n'est pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH, la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ayant pas été établies. La posologie doit être progressive et adaptée à chaque enfant. Un traitement est instauré à dose faible par méthylphénidate 10 mg à libération immédiate. La posologie sera augmentée graduellement de 5 à 10 mg par semaine jusqu'à atteindre la posologie optimale. Une fois la posologie optimale atteinte sous forme LI, il est approprié de passer à la forme LP. En effet, la forme LP en dose unique possède une biodisponibilité semblable à celle de la forme LI administrée bi quotidiennement. Si après un mois de traitement à posologie optimale, aucune amélioration n'est constatée, le traitement doit être interrompu. Chaque flacon de Ritaline® LP 40 mg dispose de 30 unités de prises sous forme de gélules, et la Ritaline® 10 mg est conditionnée en plaquettes de 30 comprimés sécables[50].

2.4.2 Mésusages

Depuis sa commercialisation, les prescriptions de méthylphénidate ne cessent d'augmenter. Le nombre de boîtes vendues sur une année est passé de 26 000 en 1996 à 220 000 en 2005 et 494 000 en 2012, et les chiffres de ventes entre 2012 et 2014 continuaient de progresser[52]. Toutes les spécialités de méthylphénidate sont concernées, la Ritaline® restant la spécialité la plus vendue. A doses élevées, la Ritaline® peut entrainer des troubles neuropsychiatriques[53] tels que des convulsions, des maux de tête, des insomnies, des hallucinations et des comportements psychotiques. Elle peut également être responsable de troubles cardiovasculaires et cérébrovasculaires, avec une accélération du rythme cardiaque, des lésions irréversibles des vaisseaux sanguins du cœur et du cerveau, ou encore une hypertension entrainant des crises cardiaques[54].

En prenant en compte ces nombreux risques en termes de santé physique et mentale, et les risques d'abus et d'usage détourné, l'ANSM a mis en place en 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance[55]. En 2007, la Commission européenne a déclenché une réévaluation du profil de sécurité des médicaments contenant du méthylphénidate. Deux

ans plus tard, l'agence européenne des médicaments a émis suite à cette réévaluation de nouvelles recommandations pour la prise en charge des patients traités par méthylphénidate. Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices ont été harmonisés et un plan européen de gestion des risques a été mis en place[55]. Malgré ces actions, le méthylphénidate est classé troisième substance la plus détournée en 2015[56].

La région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) est considérée comme atypique du fait de l'importance des usages locaux de médicaments psychotropes non opiacés dont la Ritaline®[30]. Le détournement de la Ritaline® parmi les usagers de drogues précaires, depuis son émergence en 2004, reste une spécificité du sud-est de la France (région de Marseille et de Nice). L'usage de Ritaline® reste à un niveau élevé, 22% des usagers des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) de la région PACA rapportent en consommer, contre moins de 5% au niveau de la moyenne nationale[4]. À Paris, les mésusages de Ritaline® observés proviennent de contextes festifs ou dans le cadre de prescription chez des consommateurs de cocaïne[2] (hors AMM). La Ritaline® étant essentiellement obtenue sur prescription, le problème des prescriptions abusives est donc fondamental lorsque les problèmes de détournements et de mésusage de cette substance sont abordés. Certains usagers rapportent des prescriptions de 300 gélules et multiplient les prescripteurs. Sur le marché de rue, la plaquette de 7 gélules s'achète entre 10 et 15 euros[31], contre 60 euros en moyenne pour un gramme de cocaïne[57].

La Ritaline® est connue pour son utilisation par les jeunes étudiants pour son effet psychostimulant proche de l'amphétamine. Ce phénomène est surnommé « kiddy coke » ou « cocaïne des enfants ». La Haute Autorité de Santé (HAS) remarque, en 2012, que la population utilisatrice est de plus en plus jeune[58]. Une étude menée en 2018 au Royaume Uni a étudié l'occurrence de l'utilisation non médicale du méthylphénidate sur un échantillon universitaire et les conséquences sur leur santé physique et mentale. La consommation actuelle d'alcool et de drogues, l'état physique et psychologique et les résultats scolaires ont été évalués, ainsi que des mesures de l'impulsivité et de la compulsivité basées sur des questionnaires. L'étude conclut à un usage répandu chez les jeunes adultes, avec une forte association à l'usage d'autres drogues et à des diagnostics de santé mentale[59].

Les produits pharmaceutiques détournés de leur usage légitime sont les seules sources de méthylphénidate disponibles pour se droguer. Les doses peuvent être écrasées et sniffées

comme la cocaïne pour une absorption rapide, ou solubilisées dans l'eau pour l'injecter sous forme liquide. Son usage reste marginal en milieu festif, utilisé essentiellement pour réguler les usages de stimulants. En milieu urbain, son utilisation est plus courante, surtout dans les populations en situation précaire qui n'ont pas les moyens d'acheter de la cocaïne. Les usagers peuvent être de nouveaux injecteurs, comme le rapporte l'association Auto-support des Usagers de Drogues Marseille (ASUD Marseille) dans un rapport de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) de 2017 : 7 usagers sur 10 s'injecteraient de la Ritaline®. Plus de la moitié n'en consommaient pas l'année précédente[4].

Les usagers et les intervenants en réduction des risques signalent la Ritaline® comme un produit dégradant physiquement (dénutrition, perte de poids, tics nerveux, déformations du visage, rictus), psychologiquement (paranoïa, perte de la notion du temps, perte de sensation de douleur), et ayant des impacts rapides et invalidants[4] (violences, perte de liens, isolement, …).

2.5 Sulfate de morphine (Skenan®)

2.5.1 Résumé des caractéristiques du produit

Le Skenan®, ou sulfate de morphine (SdM), appartient à la classe pharmacothérapeutique des antalgiques morphinomimétiques. C'est un agoniste pur, de palier III selon la classification de l'OMS. La morphine est un opioïde analgésique agissant sur le système nerveux central de manière dose-dépendante. Cette analgésie correspond à une augmentation du seuil nociceptif, par fixation sur des récepteurs spécifiques liés à une protéine G, entrainant à la fois une diminution de la libération du neuromédiateur et une inhibition des neurones post-synaptiques.

La morphine présente de nombreuses propriétés pharmacologiques, en plus de son activité antalgique, qui expliquent le détournement de cette molécule et ses conséquences sur les usagers : son effet psychodysleptique entraine une euphorie, des hallucinations, et une excitation. L'atteinte respiratoire entraine une diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'augmentation du CO2 et une bronchoconstriction. Le problème de la dépression respiratoire, bien que moins important lorsque l'augmentation des posologies est progressive, reste un danger pour les usagers. L'action au niveau cardiovasculaire va entrainer une baisse tensionnelle et une hypotension orthostatique. Les effets indésirables retrouvés les plus fréquemment sont des nausées, vomissements, constipation, vertiges et somnolences. Au

niveau cardiovasculaire, une baisse tensionnelle et une hypotension orthostatique seront principalement observées[60].

Le Skenan® existe sous forme LP à différents dosages (10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg). Le dosage le plus élevé à 200 mg se présente en boite de 14 gélules remplies de micro billes. Il agit en 1 à 2 heures, et sa durée d'action est de 12 heures. La biodisponibilité de la forme orale est de 30% par rapport à la forme IV. Chez l'adulte, la posologie initiale recommandée du Skenan® est de 60 mg par jour, et est ajustée par la suite. Aucune limite supérieure n'a été définie, tant que les effets indésirables sont contrôlés[61].

Le Skenan® LP 200 mg est classé comme un stupéfiant, soumis à des conditions de prescriptions et de délivrance (prescription limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée). Il est indiqué uniquement dans les douleurs persistantes ou rebelles aux autres analgésiques, en particuliers les douleurs d'origine cancéreuse. Il peut cependant être utilisé comme Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) dans le cadre de la circulaire du 27 juin 1996 de la Direction Générale de la Santé[62], qui spécifie qu' « à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptations des traitements à la méthadone et au Subutex® aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le SdM à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L.324-1 du code de la sécurité sociale ». Il est également spécifié que « l'ordonnance extraite du carnet à souches devra porter la mention manuscrite « concertation avec le médecin conseil » ».

2.5.2 Mésusages

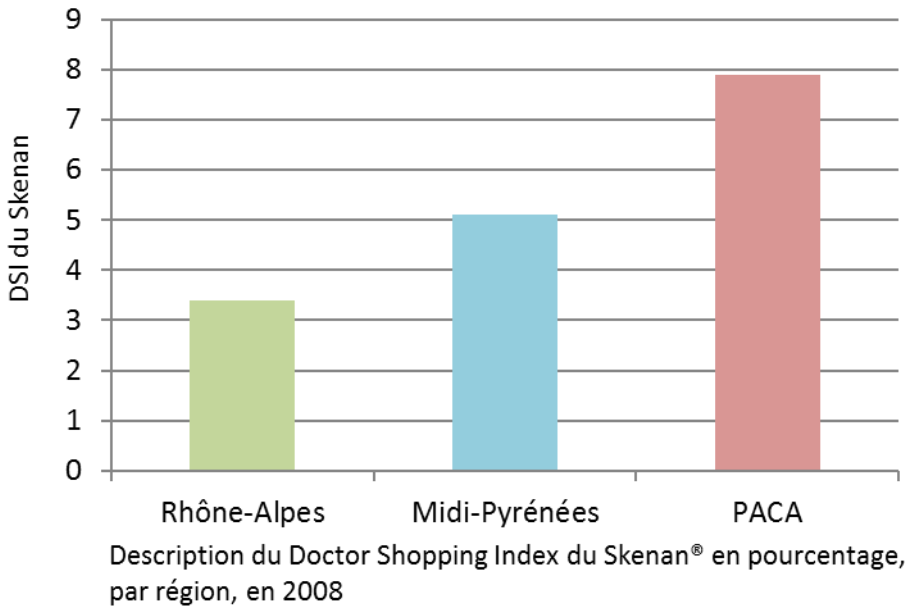
Depuis le début des années 2000 en France, les spécialités à base de SdM à libération prolongée telles que le Skenan® font l'objet d'une surveillance renforcée de la part des autorités sanitaires, en raison d'usages détournés, d'abus et de dépendance. La mise en place du suivi national d'addictovigilance par le réseau des centres d'addictovigilance a permis d'obtenir des données grâce à divers outils épidémiologiques et d'évaluer ces abus[63].

L'utilisation du Skenan® comme TSO est validée dans plusieurs pays européens comme l'Autriche, la Bulgarie, la Slovénie et le Luxembourg[64]. En France le sujet reste controversé. La Commission des stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM s'est réunie en 2014 afin de

réévaluer l'abus et l'usage détourné des spécialités à base de SdM, principalement le Skenan®. Il a été souligné lors de cette commission que le SdM a bénéficié d'une autorisation transitoire d'utilisation en 1996, à un moment où la méthadone et la buprénorphine étaient encore peu installées. De plus, la présence de contre-indications à la fois à la méthadone et à la buprénorphine est très rare. Une enquête menée de 2008 à 2013 sur les mésusages des spécialités à base de SdM rapporte 867 notifications spontanées dont 90 % des cas d'abus et 10 % d'utilisation comme TSO, impliquant majoritairement du Skenan®. Ainsi, le marché noir est principalement alimenté par des prescriptions non consommées[65]. Les partisans de l'utilisation comme TSO rappellent cependant que certains patients sont utilisateurs d'un TSO depuis longtemps et bénéficient d'un protocole de soins approuvé par le médecin conseil. Certains usagers vont chercher chez leur médecin une prescription de SdM, à la recherche d'effets que ne leur apporte pas la méthadone ou la buprénorphine[65]. De plus, la majorité des études d'évaluation comme TSO du SdM a montré que la qualité de vie, les symptômes de manque ("craving") et la consommation d'autres substances étaient améliorés[64]. La majorité des membres de la Commission des stupéfiants et des psychotropes s'est déclarée favorable au maintien de la prescription du SdM en tant que TSO, sous certaines conditions. Celle-ci doit se faire dans le cadre de la mise en place d'un protocole de soins avec l'assurance maladie, après avis favorable d'un addictologue exerçant dans un service spécialisé, et uniquement à titre exceptionnel comme précisé dans la circulaire de 1996[62]. Le nombre de patients bénéficiant d'un TSO par Skenan® en France était évalué à 2000 en 2015, selon les données de l'assurance maladie[64]. L'analyse des critères de suspicion montre une intensification de la falsification par photocopie et scan, depuis 2011[64].

Le SdM, en majorité le Skenan®, est surtout utilisé par voie injectable quand il est détourné de son usage. Face à cette problématique, les CAARUD ont mis à disposition des usagers du matériel nécessaire à l'injection qui permettrait l'administration de quantités plus importantes, afin de limiter les risques liés aux injections multiples. Considérant ce mésusage par voie intraveineuse, la Commission des stupéfiants et psychotropes, a rendu un avis favorable à la nécessité de mesures complémentaires aux thérapeutiques actuelles de substitution aux opiacés, parmi lesquelles l'évaluation d'une substitution injectable et des mesures galéniques pour réduire le détournement par voie intraveineuse des spécialités à base de SdM[65]. Plusieurs équipes françaises ont évalué son potentiel de détournement par l'analyse des bases de données de la sécurité sociale. Ces études permettent d'évaluer l'index de déviation Doctor Shopping Index (DSI) défini par la consultation par le patient de plusieurs médecins à la même période.

Il est considéré comme significatif lorsqu'il est supérieur à 1%. Dans une étude réalisée en 2008, le DSI est de 3,4% en région Rhône-Alpes, 5,1% en région Midi-Pyrénées, 7,9% en région PACA[66]. En 2011, il est estimé à 21% en région Languedoc-Roussillon[67].



Les raisons évoquées lors d'enquêtes sur cette consommation sont le plus souvent la recherche de sensation de « défonce », mais aussi pour arrêter ou diminuer sa consommation, pour gérer un manque ou une descente[68]. Le SdM est à l'origine d'un "flash" ou au moins d'un effet perçu comme tel[64]. Son potentiel addictogène est rapide et marqué. La remontée du trafic de Skenan® est plus liée à une logique de dépannages, d'échanges avec d'autres produits qu'à un véritable trafic[68], comme le montre une étude réalisée en Languedoc-Roussillon, qui avance qu'une des raisons pour laquelle cette spécialité est largement utilisée et détournée de son usage habituel serait une faible disponibilité et une moindre qualité de l'héroïne dans cette région[67].

Les utilisateurs sont majoritairement des hommes jeunes, consommant de fortes quantités journalières, à 70% par voie injectable. 44,4 % des utilisateurs obtiennent le SdM par prescription médicale[64]. Ils ont en général des délivrances de Skenan® à des dosages élevés, et une consommation simultanée d'autres traitements tels que les benzodiazépines[67]. Les conséquences sanitaires de l'usage détourné du Skenan® sont nombreuses : abcès, érythème et douleur au site d'injection, spondylodiscite, sepsis, transmissions de maladies virales liées au partage du matériel d'injection[64], endocardites, tentatives de suicide, overdose, coma,… [68]

3 MISE EN EVIDENCE DES OFFICINES A RISQUE

3.1 Problématique

Le détournement et le mésusage des substances psychotropes est une problématique internationale. Nous pouvons citer la crise dite « des opioïdes » touchant les Etats-Unis depuis plusieurs années. En 2017, environ 68% des plus de 70 200 décès par surdose de drogues étaient liées à un opioïde, et 36% de ces décès concernaient des opioïdes d'ordonnance. Le nombre de décès par surdose impliquant des opioïdes était 6 fois plus élevé qu'en 1999. En moyenne, 130 américains meurent chaque jour des suites d'un surdosage en opioïdes[69]. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se sont engagés à lutter contre cette épidémie par plusieurs axes d'actions : d'une part en améliorant la collecte et l'analyse des données, mais d'autre part par l'intermédiaire des prestataires de soins de santé et des systèmes de santé, afin d'améliorer la prescription d'opioïdes et la sécurité des patients, et en collaborant avec les responsables de la sécurité publique, pour s'attaquer au problème croissant des opioïdes illicites. Ils soutiennent également l'utilisation de stratégies de prévention, en sensibilisant le public à l'abus et au surdosage d'opioïdes sur ordonnance[70].

Au Québec, l'usage des opioïdes est toujours en hausse, les prescriptions ayant augmenté de 30% depuis cinq ans d'après la Régie de l'assurance maladie. Le président de l'Ordre des pharmaciens du Québec a d'ailleurs demandé en 2017 à avoir accès aux données de la Régie d'assurance maladie pour identifier les tendances, et éventuellement inspecter les pharmaciens d'officines si ces données s'avéraient problématiques[71].

Bien que la situation soit différente, au niveau épidémiologique comme règlementaire, la France doit prendre en considération ces évènements mondiaux pour mettre en place des moyens préventifs, et agir en amont. De nombreux systèmes existent aujourd'hui pour faciliter la remontée d'informations sur ces détournements a posteriori.

3.1.1 Le réseau d'addictovigilance en France

L'addictovigilance est définie comme « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac »[72]. Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance tel que défini par l'article R.5132-99 du CSP[73] comprend l'ANSM, les CEIP et les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien ou toute autre personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné grave ou d'abus grave de médicament, plante ou substance).

Le réseau des CEIP, pilotés par l'ANSM, recensent et évaluent les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné liés à la prise de substances psychoactives notifiés par les professionnels de santé. Ils développent des outils pharmaco-épidémiologiques tels que l'index Géographique de Déviation et d'Utilisation, qui permet de localiser des zones de dysfonctionnement étendues ou restreintes, l'indicateur de polyprescription en collaboration avec l'assurance maladie, ou encore le dispositif Observation de Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA) qui collecte régulièrement des informations provenant de la médecine ambulatoire[74].

Sur le plan national, des collaborations existent avec l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), qui examine les produits consommés et leurs habitudes de consommations, particulièrement avec le dispositif Système d'Identification National des Toxiques et Substances (SINTES). Ce système étudie la composition toxicologique des produits illicites ou non règlementés[75]. L'OFDT recense et documente ainsi des informations scientifiquement validées, de provenance multiple sur les substances psychoactives et les dépendances.

Le dispositif Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues (TREND) identifie l'évolution des tendances liées aux produits psychotropes illicites ou détournés de leur usage[76]. C'est la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) qui coordonne l'action du gouvernement en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives, avec ou sans produit. Elle finance deux groupements d'intérêt public, l'OFDT et le

Centre interministériel de Formation Anti-Drogue (CiFAD), qui conduit des actions de formation et de coopération entre Etats[77].

De nombreux autres outils ont été développés pour recueillir des données :

- les enquêtes pharmaco épidémiologiques Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP) contribuent à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce à la surveillance et au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine ; des critères de suspicion sont définis : les ordonnances falsifiées (photocopiées, scannées), les ordonnances rédigées à partir d'un ordonnancier volé, ou un élément suspect dans le comportement du patient (refus de montrer la carte vitale par exemple) ; pour compléter et suivre les tendances, les signalements par les pharmaciens d'officine aux Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens, aux CEIP, ou à l'ARS permettent de documenter les mésusages. En dehors des périodes d'enquête OSIAP, il reste possible de contacter le point focal de la plateforme de l'ARS pour signaler toute ordonnance suspecte[78],

- les Notifications spontanées (NoTS) permettent de regrouper et d'évaluer les déclarations des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ayant un effet psychoactif aux CEIP ; ces déclarations sont faites par les professionnels de santé, qui ont une obligation de déclaration. Les critères de gravité définis par le CSP sont : le décès, la mise en jeu du pronostic vital, les séquelles ou l'incapacité, l'hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, les anomalies congénitales (malformations de cause toxique) et les cas médicalement graves. Ce système de surveillance permet d'alerter les autorités sanitaires sur l'évolution de la consommation des psychotropes que ce soit l'apparition de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration ou des associations à risques[79],

- l'étude Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES) qui a pour objectif d'obtenir des données exhaustives sur les décès en lien avec l'abus de substances psychoactives,

- plusieurs types d'enquêtes sont menées pour analyser les données relatives aux antalgiques ; l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) permet de recueillir annuellement les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques afin de déterminer les médicaments impliqués et d'évaluer les risques liés à leur utilisation ; l'enquête Antalgiques

Stupéfiants – Ordonnances Sécurisées (ASOS) décrit chaque année depuis 2001 les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants, la population traitée, le respect des règles de prescription et l'évolution des données[80],

- les enquêtes Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) génèrent un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives[81]. Ces enquêtes se basent sur des études pharmaco-épidémiologiques, transversales, annuelles et nationales réalisées auprès des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), des Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou toute autre structure pouvant être impliquée dans la prise en charge des addictions (unité de soins en milieu carcéral, consultations jeunes consommateurs,…) ; cette enquête permet par ce recueil d'informations d'apporter des données actuelles et spécifiques sur les modalités de consommations des substances psychoactives, mais aussi de mettre en évidence des alertes, comme des disparités régionales.

Les CAARUD sont des établissements médico-sociaux destinés à accueillir des usagers de drogues. Ils sont financés par l'assurance maladie et portés soit par des associations, soit par des établissements publics de santé. Ils peuvent être considérés, à l'inverse des CSAPA, comme des structures à « bas seuil d'exigence », ce qui signifie que les conditions pour être acceptés sont minimales (respect de l'équipe et des autres usagers et interdiction de consommation sur place). Leur création date de la loi de santé publique 2004-806 du 9 aout 2004 qui institutionnalise la politique de réduction des risques[82]. Le décret n°2005-1606 du 19 décembre 2005 relatif aux missions des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues[83], précise que ceux-ci assurent :

- l'accueil collectif et individuel dans des lieux fixes à des horaires connus et réguliers, mais aussi dans des lieux mobiles (milieux festifs, culturels, sportifs), l'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues (responsabilisation de l'usager en tant qu'acteur du maintien de sa santé),
- le soutien aux usagers dans l'accès aux soins (aide à l'hygiène et à l'accès aux soins de première nécessité, éducation sanitaire, orientation vers le système de soins spécialisés ou de droit commun, incitation au dépistage des infections transmissibles), aux droits sociaux (accompagnement et soutien dans les démarches administratives), au logement, à l'insertion ou à la réinsertion professionnelle,

- la mise à disposition de matériel de prévention des infections, diffusion de messages de prévention, gestion des déchets à risques infectieux,
- l'établissement d'un contact de proximité avec les usagers à l'extérieur des CAARUD, afin de faciliter la rencontre, favoriser une prise en charge adaptée aux besoins de chaque usager, et développer des actions de médiation sociale.

Les CSAPA sont des établissements gérés par des associations ou des établissements publics de santé. Ils sont financés par l'assurance maladie et accueillent des personnes ayant une consommation à risque, un usage dangereux ou une dépendance aux substances psychoactives. Ces usagers sont pris en charge soit en ambulatoire soit par des services de soin résidentiel. Ces structures assurent l'accueil, l'information, l'évaluation médicale et psychologique pour l'usager et son entourage, et la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives. Ils s'occupent du diagnostic, des prestations de soins, de l'accès aux droits sociaux et de l'aide à l'insertion ou à la réinsertion[84]. En région PACA, 48 CSAPA sont établis[85].

Les CSAPA peuvent porter des dispositifs de soin résidentiel collectifs, quand la prise en charge en ambulatoire se révèle insuffisante, comme les centres thérapeutiques résidentiels ou centres de post-cure, les communautés thérapeutiques ou les centres d'accueil d'urgence et de transition, pour les personnes sortant du milieu carcéral. Ils peuvent également porter des dispositifs de soin résidentiel individuels, comme les appartements thérapeutiques, pour les personnes pouvant vivre seules et se gérer au quotidien, les familles d'accueil, pour réapprendre les liens interpersonnels et sociaux, ou encore les appartements de coordination thérapeutique pour les individus en situation de précarité touchés par une pathologie chronique invalidante[84].

Les CSAPA sont soumis à la fois au Code de la Santé Publique et au Code de l'Action Sociale et des Familles (CASF). La prise en charge médicale figure parmi les missions obligatoires des CSAPA. Concernant le volet pharmaceutique, ils assurent donc la prescription de l'ensemble des TSO mais également des traitements médicamenteux nécessaires à la prise en charge. L'article D.3411-9[86] précise que « la détention, le contrôle, la gestion et la dispensation des médicaments sont assurés par un pharmacien inscrit au tableau de la section E ou de la section H de l'ordre national des pharmaciens, ou à défaut par un médecin intervenant dans le centre, nommément désigné, autorisé par le directeur général de l'agence régionale de santé. ». Pour les stupéfiants, leur délivrance doit faire l'objet d'un enregistrement, mais les CSAPA peuvent

déroger à certaines obligations telles que la mention du nom et de l'adresse du patient sur les registres, si le patient demande le respect de l'anonymat[87]. Les médicaments doivent être stockés dans un lieu fermé à clef. Un état annuel des entrées et sorties portant sur l'ensemble des médicaments est adressé au pharmacien inspecteur régional de santé publique[86].

Tous ces dispositifs permettent le recueil des cas de pharmacodépendance, d'abus, de mésusages, l'évaluation du potentiel d'abus des substances, ou encore l'identification et la prévention sur les risques pour la santé publique. Le système d'addictovigilance est donc particulièrement développé en France. Nous avons voulu déterminer si les données de ventes des Grossistes-Répartiteurs (GR) pouvaient être utilisées dans le ciblage d'officines à risques de détournements. Ces informations, transmises aux autorités compétentes comme les ARS, pourraient constituer, après analyse des chiffres, un primo-signal pour déclencher des actions (inspections ciblées inopinées, actions administratives, policières ou judiciaires, …). L'objectif de cette étude est d'établir si ces informations sont utilisables et pertinentes pour repérer les officines impliquées dans des détournements de médicaments.

3.1.2 La place des Grossistes-Répartiteurs

Ces nombreux systèmes mis en place pour faciliter la remontée d'informations sur les détournements permettent de dépeindre ce phénomène complexe et multidimensionnel de l'abus, et de mettre en place des actions, mais seulement a posteriori. Appréhender les éventuels cas de détournements en amont aiderait à prévenir ces mésusages avant qu'ils n'aient des conséquences graves. Les premiers acteurs concernés par cette lutte contre le mésusage sont les professionnels de santé, tels que les médecins, les pharmaciens, mais également les grossistes-répartiteurs, qui possèdent les données de ventes de ces médicaments et peuvent donc remarquer et signaler toute vente « inhabituelle ».

Son autorité de tutelle est le Ministère de la Santé, qui délègue à l'ANSM le contrôle de l'exécution des dispositions prévues par le CSP, s'appliquant à tout établissement de répartition pharmaceutique. Deux cent trente-cinq établissements pharmaceutiques correspondant à 50 entreprises, sont autorisés par l'ANSM à exercer cette activité et livrent environ 22 000 pharmacies d'officines à titre principal[88]. Un GR est autorisé à réaliser les opérations d'achat, de vente, de stockage et de distribution de médicament sur son territoire de répartition. Il a aussi des obligations de service public imposées par le CSP[89] :

- livrer toute commande de toute présentation des spécialités effectivement commercialisées, à l'exception des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales et des médicaments homéopathiques dans les 24 heures aux officines de leur territoire de répartition, en dehors du samedi après 14 heures, du dimanche et des jours fériés. De plus, pour les spécialités pharmaceutiques appartenant à des groupes génériques, il doit être en mesure de livrer la spécialité de référence et au moins une spécialité générique et, dans le cas d'un groupe générique sans spécialité de référence, au moins deux spécialités,
- disposer d'un stock correspondant à au moins deux semaines de consommation de leur clientèle habituelle,
- participer à un système d'astreintes inter-entreprises les week-ends, dimanches, et jours fériés ; celui-ci permet la livraison de médicaments dans les délais et au maximum dans les huit heures. Le tableau des astreintes est transmis semestriellement pour le semestre suivant à l'ARS de la région concernée ainsi qu'à l'ANSM.

L'article R.5124-59 du CSP[90] déclare qu'un GR « dispose, en vue de sa distribution, d'une manière effective et suffisante pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France ». Ce même article rappelle que « les médicaments achetés par le grossiste-répartiteur ou cédés au grossiste-répartiteur sont distribués de manière à couvrir les besoins des patients en France, sur le territoire de répartition déclaré». Il reste possible, pour un GR de livrer exceptionnellement une officine de pharmacie ou une pharmacie à usage intérieur située hors de son territoire de répartition, dans les cas d'urgence le nécessitant.

Les GR assurent donc, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu des pharmacies d'officine et des personnes autorisées à délivrer des médicaments, afin de couvrir les besoins des patients en France. Avec 200 agences en France, ils approvisionnent le réseau pharmaceutique officinal du territoire national. Les GR sont propriétaires de leur stock et sont livrés par les laboratoires pharmaceutiques ou leurs dépositaires. Chaque établissement de répartition est sous la responsabilité d'un pharmacien. Ces pharmaciens responsables sont chargés du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société. Comme tout lieu d'exercice de la pharmacie, l'établissement de distribution en gros doit être installé dans des

locaux spécifiques, adaptés aux activités qui s'y exercent et convenablement équipés et tenus. Ces obligations sont fixées par des bonnes pratiques[91].

Sept GR majeurs assurent la mise à disposition de 97.5% des références auprès des officines : OCP Répartition, CERP Rouen, Alliance Healthcare, CERP Rhin-Rhône-Méditerranée, Phœnix Pharma, CERP Bretagne Atlantique et Sogiphar. Par l'intermédiaire de 235 établissements de répartition sur le territoire national, 30 000 références sont gérées, stockées et mises à disposition des officines de pharmacies françaises[92].

Des recommandations avaient déjà été émises dans un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de 2014. La première recommandation était la suivante : « renforcer les exigences à l'égard des transporteurs de médicaments » En effet, les auteurs soulignent que les modalités de signalement des trafics sont un point de vigilance essentiel à aborder. Les distributeurs signalaient à l'Ordre des pharmaciens les commandes de quantités anormales, permettant ainsi de détecter des trafics de médicaments sensibles, de les sanctionner et d'informer les ARS. Cette pratique, non conforme aux exigences de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a cessé pour laisser place à la deuxième recommandation du rapport de l'IGAS « introduire une obligation de signalement par les distributeurs en gros des commandes anormales de médicament à l'ANSM et/ou aux ARS »[93].

L'arrêté du 30 juin 2000[94] a instauré les premières bonnes pratiques de distribution en gros, en complément des bonnes pratiques de fabrication, afin de garantir la qualité des produits pharmaceutiques jusqu'au dispensateur final. Il précise celles-ci (définies dans l'article L.5121-5 du CSP[95] qui inclut dans ces bonnes pratiques la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments) ainsi que les établissements pharmaceutiques qui y sont soumis (établissements de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées chargés de l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, établissements pharmaceutiques appartenant à des organismes à but non lucratif et à vocation humanitaire,…). De nouvelles bonnes pratiques de distribution en gros sont définies en 2014. Concernant les stupéfiants, il est acté que « les distributeurs en gros doivent surveiller leurs transactions et enquêter sur toute irrégularité observée dans les ventes des médicaments stupéfiants, psychotropes ou autres substances dangereuses. Des ventes inhabituelles qui peuvent indiquer un détournement ou un mésusage du médicament doivent

faire l'objet d'une investigation et doivent être signalées aux autorités compétentes le cas échéant »[96].

Dans un état des lieux publié par la Direction de l'inspection, plus précisément le Pôle Inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes, en novembre 2018, il est expliqué que les dérives constatées ces dernières années lors des inspections réalisées par les ARS ont conduit l'ANSM à prendre les mesures administratives appropriées.

Certains GR appelés « short-liners » ne respectent pas totalement leurs obligations de service public, et peuvent ainsi favoriser l'introduction des médicaments falsifiés dans la chaîne légale de distribution, compliquant leur traçabilité et entrainant des ruptures de médicaments. Ils achètent des médicaments à moindre coût en France pour les revendre aux pays européens voisins. Ces exportations, très rentables, mettent en danger l'approvisionnement continu des patients en France. Le 6 mai 2019, l'ANSM a publié un point d'information concernant ces risques et informant des actions mises en œuvre pour lutter contre ces pratiques (sanctions administratives et financières, vigilance renforcée)[97]. L'article L.5121-18 du CSP[98] déclare que les GR « adressent à l'agence mentionnée à l'article L.5311-1 du Code de la Santé Publique et au Comité Economique des Produits de Santé, au plus tard le 31 mars de chaque année, une déclaration fournissant des informations relatives aux ventes réalisées au cours de l'année civile précédente pour les médicaments, produits de santé, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro donnant lieu au paiement de chacune de ces taxes ou contributions, ainsi qu'à leur régime de prise en charge ou de remboursement ». Ces déclarations sont réalisées conformément aux modèles fixés par décision du directeur général de l'agence. Celle-ci, comme le précise l'article L.5311-1 du CSP[99], prend des décisions concernant, entre autres, la distribution en gros, et notamment pour les médicaments y compris les substances stupéfiantes ou psychotropes.

3.2 Détermination d'une méthode

3.2.1 Les données de ventes des Grossistes-Répartiteurs

Nous avons choisi pour ce travail de nous intéresser au problème du mésusage des médicaments stupéfiants et assimilés. Nous souhaitons élaborer une méthode pour repérer le détournement de ces médicaments, avant qu'un trafic important ne soit mis en place. Pour ce travail 5 grossistes-répartiteurs principaux de la région PACA ont été sélectionnés. L'ARS dispose des données de ventes de ces grossistes pour les médicaments suivants : Ritaline® 10 mg et LP 40 mg, Rivotril® 2 mg, Skenan® 200 mg LP, et Subutex® 8 mg.

Dans un premier temps, nous avons constitué une liste d'officines dites « à risque » par l'intermédiaire de plusieurs critères établis à partir de ces ventes. Nous avons ensuite utilisé des indicateurs secondaires pour affiner cette liste. Pour confirmer la validité de notre méthode, si des données s'avèrent inhabituelles ou problématiques, nous utiliserons conjointement à nos résultats des inspections réalisées par des Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique afin d'analyser ces données dans la pratique (pertinence des prescriptions, conformité des ordonnances, exactitude et concordance de l'ordonnancier et du registre des ventes, …).

A partir des ventes déclarées par les GR, pour chaque molécule étudiée, les achats ont été recensés par pharmacien titulaire et par spécialité étudiée au cours des années 2016, 2017 et 2018, en cumulant leurs achats chez les 5 grossistes. Par la formule (Valeur année n – Valeur année n-1) / Valeur année n-1, nous avons obtenu la différence d'achats entre l'année 2016 et 2017, et 2017 et 2018. Cette différence est exprimée en pourcentage pour rendre les résultats plus parlants. Ce calcul permet de mettre en évidence les différences conséquentes d'une année sur l'autre dans une officine, et peut constituer un premier signal d'alerte.

Cependant, cette première étape montre un biais. En effet, elle ne permet pas de différencier le nombre de boites réellement vendues, mais uniquement de montrer un changement d'une année sur l'autre. Ainsi, la pharmacie X aura une augmentation de 500% de ses achats de Skenan® LP 200 mg, quand la pharmacie Y aura une augmentation de 75% seulement. En regardant le nombre de boites réelles, nous observons que la pharmacie X a acheté 2 boites en 2016 et 8 en 2017, soit une différence de 6 boites, tandis que la pharmacie Y a acheté 320 boites en 2016 et 450 en 2017, soit une différence de 130 boites. L'augmentation des achats d'une année sur

l'autre ne peut donc pas être représentative à elle seule des mouvements de stocks d'une officine. Inversement, une pharmacie peut avoir des quantités importantes achetées chaque année, ce qui constituerait un signal d'alerte. Mais en regardant les différences d'achats entre les années étudiées, on peut remarquer une baisse constante des achats. La somme totale est excessive, mais la baisse constante n'est pas en faveur d'un trafic émergent.

Pour pondérer cette valeur, nous avons calculé la différence d'une année sur l'autre en nombre réel de boites achetées : Nombre boites année n – Nombre boites année n-1, et posé des valeurs seuils, correspondant à l'arrivée d'un nouveau patient dans l'officine, ce qui expliquerait une augmentation des achats d'une spécialité par un pharmacien d'officine sans être anormale.

Nous considèrerons donc pour la suite de ce travail que les achats inférieurs à un certain nombre de boites ne constituent pas un potentiel trafic, et ne seront pas prises en compte dans notre méthode de ciblage. Ce nombre est déterminé en fonction de la posologie maximale autorisée pour chaque médicament, par patient, sur un an :

- pour le Skenan® LP 200 mg, il n'existe pas de posologie maximale. On peut estimer la posologie maximale à 400 mg par jour, soit 2 gélules ; une boite contenant 14 gélules à 200 mg, le traitement d'un patient sur un an sera égal à 48 boites,

- pour le Subutex® 8 mg, la posologie maximale est de 24 mg par jour, soit 3 comprimés ; une boite contenant 7 comprimés à 8 mg, le traitement d'un patient sur un an sera égal à 144 boites ; nous avons inclus les spécialités génériques dans nos calculs.

- pour le Rivotril® 2 mg, la posologie maximale est de 0,1 mg/kg/jour ; le poids moyen d'un homme en France étant évalué à 72 kg[95], la posologie maximale est de 7,2 mg/jour, soit 4 comprimés. Une boite contenant 28 comprimés à 2 mg, le traitement d'un patient sur un an sera égal à 48 boites,

- pour la Ritaline® 10 mg, la posologie maximale est de 60 mg/jour, soit 6 comprimés ; une boite contenant 30 comprimés à 10 mg, le traitement d'un patient sur un an sera égal à environ 68 boites,

- pour la Ritaline® LP 40 mg, la posologie maximale est de 60 mg/jour, soit 2 comprimés (en considérant 1 comprimé et demi, l'autre moitié étant jetée) ; un flacon contenant 28 gélules à 40 mg, le traitement d'un patient sur un an sera égal à 24 flacons par an.

Tableau récapitulatif des seuils déterminés par spécialités

Spécialité	Posologie maximale	Nombre de prises par boite	Seuil (en boites)
Skenan® LP 200 mg	400 mg/jour	14	48
Subutex® 8 mg	24 mg/jour	7	144
Rivotril® 2 mg	0,1 mg/kg/jour	28	48
Ritaline® 10 mg	60 mg/jour	30	68
Ritaline® LP 40 mg	60 mg/jour	28	24

Quatre catégories sont ainsi établies :

- « différence d'achats en % pour la spécialité étudiée entre 2016 et 2017 »
- « différence d'achats en % pour la spécialité étudiée entre 2017 et 2018 »
- « différence d'achats en boites réelles pour la spécialité étudiée entre 2016 et 2017 »
- « différence d'achats en boites réelles pour la spécialité étudiée entre 2017 et 2018 »

Ces quatre critères vont être utilisés pour détecter les officines à risques, pondérés par un cinquième :

- « somme des achats sur les trois années étudiées »

Cette dernière catégorie permet de déterminer le 90eme percentile, correspondant à la valeur qui a 90% de la distribution en dessous, pour chaque molécule ; une fois obtenues les ventes par pharmacien tout GR compris, nous avons filtré nos données pour ne garder, dans les catégories en pourcentages, que les augmentations de plus de 50%. Pour les catégories en boites réelles, nous avons conservé les pharmacies ayant acheté au-dessus du seuil déterminé précédemment.

3.2.2 Analyse des données

- **Pour la Ritaline® 10 mg** :

Par application de notre méthode, 38 pharmacies sur 206 ont été sélectionnées.

Tableau récapitulatif des achats en Ritaline® 10 mg des pharmacies sélectionnées sur la période 2016-2018

N°attribué	Différence 2016-2017 (%)	Différence 2017-2018 (%)	Différence 2016-2017 (boites)	Différence 2017-2018 (boites)	Somme 3 ans
1	336,0	27,5	84	30	273
2	985,3	-4,3	335	-16	756
3	10940,0	-65,0	547	-359	750
4	1028,6	-82,3	72	-65	100
5	1520,0	-42,0	76	-34	133
6	260,7	-82,2	73	-83	147
7	9250,0	-97,9	185	-183	193
8	251,3	-23,4	98	-32	281
9	136,0	-61,0	68	-72	214
10	Pas d'achats en 2016	215,2	33	71	137
11	Pas d'achats en 2016	927,3	22	204	248
12	Pas d'achats en 2016	2300,0	3	69	75
13	Pas d'achats en 2016	1250,0	6	75	87
14	Pas d'achats en 2016	104,5	67	70	204
15	Pas d'achats en 2016	2175,0	4	87	95
16	Pas d'achats en 2016	283,3	24	68	116
17	Pas d'achats en 2016	291,0	67	195	329
18	41,2	216,7	14	104	234
19	79,2	67,4	57	87	417
20	-30,9	194,7	-17	74	205
21	-3,5	183,6	-2	101	268
22	-8,4	159,2	-7	121	356
23	-61,2	231,6	-60	88	262
24	-94,6	250,0	-70	10	92

25	-21,5	79,0	-34	98	504
26	-42,6	174,1	-43	101	318
27	-99,3	-100,0	-2811	-21	2853
28	-11,6	-100,0	-159	-1211	2581
29	13,7	-63,4	28	-147	521
30	14,6	-75,6	23	-136	381
31	12,0	-84,7	19	-150	362
32	-13,1	69,8	-13	60	331
33	-27,6	-91,6	-50	-120	323
34	73,6	-4,0	53	-5	317
35	-46,8	-2,4	-72	-2	316
36	-51,1	68,2	-69	45	312
37	6,8	82,1	5	64	293
38	10,6	-20,2	10	-21	281

D'un point de vue global, nous pouvons remarquer plusieurs points grâce à ces données : quatre pharmacies sur 38 ont une augmentation constante entre 2016 et 2018. En moyenne, les pharmacies ont acheté 412 boites de Ritaline® 10 mg sur 3 ans. Quatre pharmacies sur 206 ont fait appel à plus d'un GR sur cette spécialité, ces 4 pharmacies sont retrouvées dans les 38 cités ci-dessus. Huit pharmacies n'ont pas acheté de Ritaline® 10 mg en 2016-2017 et sont quand même dans le 90ème percentile des acheteurs de la région.

En étudiant ces données de manière individuelle, nous remarquons que les pharmacies 10 à 17 n'ont pas effectué d'achats en 2016 et ont donc une consommation exponentielle sur les 3 années. Parmi ces derniers, la pharmacie 17 a une somme totale d'achats sur 3 ans supérieure aux autres (329 boites), suivi par la pharmacie 11 (248 boites) et 14 (204 boites). La pharmacie 27, ayant acheté le plus de boites sur les 3 ans (2 853 boites) montre une diminution importante de 2016 à 2018. Il en est de même pour la pharmacie 28, deuxième plus gros acheteur avec 2581 boites de Ritaline® 10 mg acquises en 3 ans. Les raisons de ces diminutions seront abordées dans la suite de ce travail. La pharmacie 19 montre une augmentation de 57 boites (+79,2%) entre 2016 et 2017 et une augmentation de 87 boites (67,4%) entre 2017 et 2018. Au total, 417 boites ont été acquises en 3 ans, ce qui correspondrait à 6 patients à posologie maximale. La pharmacie 22 montre une augmentation de 121 boites (159,2%) entre 2017 et

2018, avec un total de 356 boites achetées sur 3 ans. La pharmacie 23 montre une augmentation de 88 boites (231,6%) entre 2017 et 2018, avec un total de 262 boites achetées sur 3 ans. La pharmacie 3 montre une augmentation de 547 boites (10940%) entre 2016 et 2017, ce qui correspondrait à l'arrivée de 8 nouveaux patients sous Ritaline® 10 mg à posologie maximale.

- **Pour la Ritaline® LP 40 mg :**

Par application de notre méthode, 30 pharmacies sur 138 ont été sélectionnées.

Tableau récapitulatif des achats en Ritaline® LP 40 mg des pharmacies sélectionnées sur la période 2016-2018

N°attribué	Différence 2016-2017 (%)	Différence 2017-2018 (%)	Différence 2016-2017 (boites)	Différence 2017-2018 (boites)	Somme 3 ans
1	250,0	-100,0	25	-35	45
2	Pas d'achats en 2016	62,5	40	25	105
3	47,2	-83,6	51	-133	293
4	23,2	4,7	16	4	243
5	-100,0	Pas d'achats en 2017	-370	0	370
6	-96,8	3100,0	-30	31	64
7	660,0	-98,7	66	-75	87
8	400,0	-50,0	24	-15	51
9	-28,0	-29,9	-30	-23	238
10	350,0	81,5	42	44	164
11	128,5	-31,1	338	-187	1278
12	-100,0	Pas d'achats en 2017	-215	0	215
13	-100,0	Pas d'achats en 2017	-1137	3	1140
14	1260,0	-38,2	63	-26	115
15	-13,2	124,2	-5	41	145
16	300,0	-95,6	51	-65	88
17	866,7	-100,0	52	-58	64
18	563,0	-91,1	152	-163	222
19	100,0	-78,4	67	-105	230
20	2154,2	-59,2	1034	-641	1571

21	75,0	1,8	24	1	145
22	-89,2	925,0	-132	148	328
23	103,4	-100,0	30	-59	88
24	-50,2	-36,3	-666	-240	2412
25	-40,0	1216,7	-4	73	95
26	Pas d'achats en 2016	1033,3	3	31	37
27	221,6	-71,4	82	-85	190
28	-50,0	200,0	-27	54	162
29	Pas d'achats en 2016	393,3	15	59	89
30	268,2	104,9	59	85	269

De façon générale, nous pouvons remarquer plusieurs points grâce à ces données : trois pharmacies sur 30 ont une augmentation constante entre 2016 et 2018. En moyenne, les pharmacies ont acheté 351 boites de Ritaline® LP 40 mg sur 3 ans. Six pharmacies sur 138 ont fait appel à plus d'un GR sur cette spécialité, dont cinq sont retrouvées dans les 30 citées ci-dessus. Entre 2016 et 2017, ainsi qu'entre 2017 et 2018, trois pharmacies n'ont pas acheté de Ritaline® LP 40 mg et sont quand même dans le 90ème percentile des acheteurs de la région.

En étudiant ces données de manière individuelle, plusieurs informations ressortent : la pharmacie ayant le plus acheté sur les trois années est en baisse continue (Pharmacie 24). Les deuxièmes et troisièmes plus gros acheteurs sont également en baisse sur l'année 2017 (Pharmacies 20 et 11). Les quatrièmes et cinquièmes acheteurs n'ont réalisé aucun achat en 2017 (Pharmacies 13 et 5). Il serait intéressant d'étudier si des actions préventives ont eu lieu cette année, impactant ces achats. Parmi les pharmacies ayant une augmentation constante sur les trois années la pharmacie 30 aurait eu onze nouveaux patients sous Ritaline® LP 40 mg à posologie maximale depuis 2016, la pharmacie 4 aurait eu dix nouveaux patients, et la pharmacie 10 aurait eu sept nouveaux patients.

- **Pour le Rivotril® 2 mg :**

Par application de notre méthode, 134 pharmacies sur 354 ont été sélectionnées. Nous remarquons pour ce médicament que nos critères n'ont pas permis d'affiner suffisamment notre recherche, en comparaison aux autres spécialités étudiées.

Tableau récapitulatif des achats en Rivotril® 2 mg des pharmacies sélectionnées sur la période 2016-2018

N°attribué	Différence 2016-2017 (%)	Différence 2017-2018 (%)	Différence 2016-2017 (boites)	Différence 2017-2018 (boites)	Somme 3 ans
1	67,4	-25,9	163	-105	947
2	1654,5	-80,3	182	-155	242
3	-53,3	978,6	-16	137	195
4	197,1	-53,5	67	-54	182
5	25,6	-25,7	54	-68	673
6	48,5	163,4	33	165	435
7	-2,1	-1,0	-9	-4	1262
8	825,0	270,3	33	100	178
9	133,3	685,7	4	48	65
10	-18,9	243,3	-7	73	170
11	-32,3	-20,0	-174	-73	1196
12	433,3	-74,1	91	-83	162
13	9,8	320,0	4	144	275
14	145,8	51,0	86	74	423
15	247,4	325,8	47	215	366
16	6,5	112,2	3	55	199
17	-6,2	42,7	-19	123	1006
18	32,1	-25,1	93	-96	960
19	258,3	186,0	31	80	178
20	803,6	-23,3	225	-59	475
21	43,9	98,9	58	188	700
22	-8,8	165,4	-5	86	247
23	121,3	-29,8	57	-31	224
24	-12,5	-64,0	-37	-165	646
25	454,5	34,4	50	21	154
26	-7,3	-6,8	-15	-13	575
27	126,3	111,6	24	48	153
28	57,6	4,5	49	6	359
29	Pas d'achats en 2016	326,3	19	62	100
30	1200,0	78,8	48	41	149
31	644,2	-83,5	335	-323	503
32	1420,0	-100,0	71	-76	81
33	-2,6	172,4	-2	131	361
34	91,2	-12,8	186	-50	934
35	335,2	-6,8	238	-21	668
36	5400,0	-54,5	54	-30	81

37	21,4	305,9	6	104	200
38	128,8	-93,2	313	-518	837
39	82,1	113,7	23	58	188
40	38,5	208,3	20	150	346
41	-41,2	240,0	-28	96	244
42	73,1	-36,2	49	-42	257
43	Pas d'achats en 2016	142,2	45	64	154
44	210,0	216,1	21	67	139
45	-46,5	59,3	-79	54	406
46	-13,6	138,2	-16	141	463
47	-3,7	62,1	-4	64	377
48	92,3	146,0	24	73	199
49	13,3	191,2	4	65	163
50	1425,0	21,3	57	13	139
51	1,4	132,9	1	97	315
52	210,9	73,4	97	105	437
53	77,9	196,4	60	269	620
54	78,4	106,1	29	70	239
55	133,3	119,0	24	50	152
56	-66,7	300,0	-54	81	216
57	84,0	132,6	21	61	178
58	10,2	75,6	11	90	436
59	4566,7	76,4	137	107	390
60	Pas d'achats en 2016	55,7	122	68	312
61	-4,7	150,8	-3	92	278
62	-55,6	1625,0	-5	65	82
63	253,8	152,2	33	70	175
64	35,9	1069,8	14	567	712
65	-15,8	170,3	-12	109	313
66	-65,0	1971,4	-13	138	172
67	700,0	-31,8	77	-28	159
68	-36,2	108,7	-59	113	484
69	441,9	-81,5	137	-137	230
70	207,3	-54,4	170	-137	449
71	117,2	-88,1	68	-111	199
72	29,7	-24,0	60	-63	663
73	17,6	135,0	9	81	252
74	52,6	-54,7	236	-375	1444
75	Pas d'achats en 2016	147,7	199	294	692
76	0,0	143,1	0	146	452
77	21,6	90,3	11	56	231
78	143,9	-67,4	154	-176	453
79	814,3	-90,6	57	-58	77
80	866,7	-44,8	52	-26	96
81	-26,9	312,3	-21	178	370
82	750,0	-5,9	75	-5	175

83	Pas d'achats en 2016	1066,7	27	288	342
84	-67,9	350,0	-38	63	155
85	34,5	-78,4	69	-211	527
86	-7,7	147,2	-3	53	164
87	254,0	-17,5	127	-31	373
88	62,7	32,6	84	71	641
89	-55,9	-100,0	-227	-179	585
90	16,7	98,2	8	55	215
91	108,2	59,8	66	76	391
92	91,9	-7,7	68	-11	347
93	661,5	27,3	86	27	238
94	-17,6	100,0	-16	75	316
95	107,5	-50,4	187	-182	714
96	101,7	-62,4	59	-73	219
97	14,3	156,3	4	50	142
98	-62,3	270,0	-33	54	147
99	9,3	-65,6	36	-278	958
100	-20,3	11,6	-55	25	728
101	0,0	267,2	0	155	329
102	7,1	366,7	1	55	99
103	127,5	-12,9	195	-45	804
104	-37,8	387,0	-14	89	172
105	-32,4	220,0	-12	55	142
106	125,3	105,8	124	236	781
107	Pas d'achats en 2016	586,1	36	211	283
108	60,5	127,5	26	88	269
109	63,0	-26,6	221	-152	1343
110	284,4	-64,6	182	-159	397
111	152,9	497,7	26	214	317
112	295,2	4,1	183	10	562
113	-16,3	72,7	-43	160	863
114	0,0	100,0	0	72	288
115	Pas d'achats en 2016	5500,0	1	55	57
116	320,0	723,8	16	152	199
117	28,1	0,5	41	1	521
118	-8,1	162,0	-7	128	372
119	307,9	-36,8	117	-57	291
120	190,7	117,0	286	510	1532
121	-14,7	172,4	-5	50	142
122	52,0	4,8	156	22	1234
123	198,9	148,1	177	394	1015
124	-70,1	136,4	-103	60	295
125	-7,5	90,3	-5	56	247
126	11,8	195,9	13	241	597
127	-72,7	966,7	-16	58	92

128	Pas d'achats en 2016	1526,7	15	229	259
129	286,5	19,6	106	28	351
130	450,8	21,7	275	73	806
131	-13,7	120,5	-7	53	192
132	166,7	1093,8	10	175	213
133	2700,0	150,0	54	84	198
134	358,1	39,4	111	56	371

De façon générale, nous pouvons remarquer plusieurs points grâce à ces données : 54 pharmacies sur 134 ont une augmentation constante entre 2016 et 2018. En moyenne, les pharmacies ont acheté 402 boites de Rivotril® 2 mg sur 3 ans. Vingt pharmacies sur 354 ont fait appel à plus d'un GR sur cette spécialité, toutes retrouvées dans les pharmacies citées ci-dessus. Entre 2016 et 2017, 8 pharmacies n'ont pas acheté de Rivotril® 10 mg et sont quand même dans le 90ème percentile des acheteurs de la région.

En étudiant ces données de manière individuelle, plusieurs informations ressortent : le plus gros acheteur (Pharmacie 120 avec 1 532 boites) est en augmentation constante depuis 2016. Il aurait eu 5 nouveaux patients à posologie maximale en 2016-2017 et 10 en 2017-2018. En regardant la différence en nombre de boites, on remarque que la pharmacie a acheté 567 boites supplémentaires en 2017-2018, par rapport à l'année précédente, soit environ 12 nouveaux patients sous Rivotril® à posologie maximale.

- **Pour le Skenan® 200 mg :**

Par application de notre méthode, 35 pharmacies sur 238 ont été sélectionnées.

Tableau récapitulatif des achats en Skenan® LP 200 mg des pharmacies sélectionnées sur la période 2016-2018

N° attribué	Différence 2016-2017 (%)	Différence 2017-2018 (%)	Différence 2016-2017 (boites)	Différence 2017-2018 (boites)	Somme 3 ans
1	75,0	106,1	84	208	712
2	-36,7	106,0	-97	177	775
3	347,1	75,0	59	57	226
4	460,0	35,7	69	30	213
5	0,0	163,9	0	59	167
6	152,9	-57,4	402	-382	1211

7	Pas d'achats en 2016	2100,0	4	84	92
8	147,6	-41,4	121	-84	404
9	65,4	-44,6	70	-79	382
10	372,2	22,4	67	19	207
11	54,8	-100,0	193	-545	897
12	29,8	105,1	194	889	3233
13	737,5	-34,3	59	-23	119
14	Pas d'achats en 2016	908,7	23	209	255
15	2100,0	47,7	84	42	222
16	-67,0	313,5	-75	116	302
17	1133,3	-2,7	68	-2	152
18	155,6	266,7	42	184	349
19	-45,1	239,7	-60	175	454
20	614,0	-66,7	1050	-815	1798
21	29,4	130,3	63	361	1129
22	1233,3	3,8	74	3	169
23	1287,5	67,8	824	602	2442
24	12,0	271,4	3	76	157
25	-93,7	1583,3	-89	95	202
26	Pas d'achats en 2016	186,1	72	134	278
27	4,0	196,2	1	51	128
28	330,6	-69,0	119	-107	239
29	Pas d'achats en 2016	184,5	103	190	396
30	396,7	-99,3	361	-449	546
31	103,9	-21,0	80	-33	358
32	550,0	0,0	132	0	336
33	-67,2	431,6	-39	82	178
34	49,3	123,9	36	135	426
35	283,3	142,0	51	98	254

14 pharmacies sur 35 ont une augmentation constante entre 2016 et 2018. En moyenne, les pharmacies sélectionnées ont acheté 554 boites de Skenan® LP 200 mg sur 3 ans. Cinq pharmacies sur 238 ont fait appel à plus d'un GR sur cette spécialité, 3 sont retrouvées dans les pharmacies citées ci-dessus. Entre 2016 et 2017, 4 pharmacies n'ont pas acheté de Skenan® LP 200 mg et sont quand même dans le 90ème percentile des acheteurs de la région.

La pharmacie 12 est celle ayant acheté le plus de boites entre 2016 et 2018, avec 3 233 boites, soit 646,6 g de sulfate de morphine. Cette pharmacie est en augmentation constante (+29.8% en 2016, +105.1% en 2017). Elle aurait eu 19 nouveaux patients sous Skenan® LP 200 mg à posologie maximale en 2017-2018. Le second plus gros acheteur, la pharmacie 23, suit le même

schéma avec +1287,5% en 2016 et +67,8% en 2017, pour un total de 2 442 boites achetées, équivalent à 488,8 g de sulfate de morphine. Ces deux pharmacies auront à elles deux acheté plus de 1 kg de sulfate de morphine en 3 ans.

- **Pour la buprénorphine 8 mg :**

Pour la buprénorphine, nous avons pris en compte les achats de Subutex® et de ses génériques. 65 pharmacies sur 650 ont été sélectionnées par notre méthode d'analyse.

Tableau récapitulatif des achats en buprénorphine 8 mg des pharmacies sélectionnées sur la période 2016-2018

N°attribué	Différence 2016-2017 (%)	Différence 2017-2018 (%)	Différence 2016-2017 (boites)	Différence 2017-2018 (boites)	Somme 3 ans
1	0,87	-11,7	11	-149	3677
2	-3,9	-6,2	-76	-115	5511
3	9,4	-15,8	102	-187	3260
4	-49,4	-26,4	-7107	-1921	27029
5	58,9	147,1	241	956	2665
6	0,6	11,3	20	377	10392
7	-6,1	-8,4	-75	-97	3464
8	38,5	104,4	236	886	3197
9	25,1	18,5	925	851	13747
10	16,3	-7,8	147	-82	2924
11	-13,6	-8,4	-265	-142	5175
12	-7,9	2,4	-140	39	5054
13	-15,3	-17,7	-1073	-1047	17807
14	Pas d'achats en 2016	2146,6	320	6869	7509
15	212,20	-2,9	1704	-75	5742
16	-4,6	-9,2	-126	-239	7708
17	9,5	-26,8	92	-283	2793
18	800,4	-50,7	1961	-1118	3539
19	34,2	35,2	422	583	5129
20	-13,4	9,0	-131	76	2739
21	93,1	58,9	1516	1854	9770
22	251,9	-18,5	1542	-399	4521
23	-26,1	56,6	-710	1140	7892
24	13,9	19,5	146	234	3685
25	35,5	14,5	259	143	2848
26	6,4	26,7	66	293	3515
27	-15,8	125,3	-142	950	3366
28	30,8	5,6	469	112	5622
29	101,6	48,7	647	625	3830
30	-9,8	-15,1	-122	-169	3310

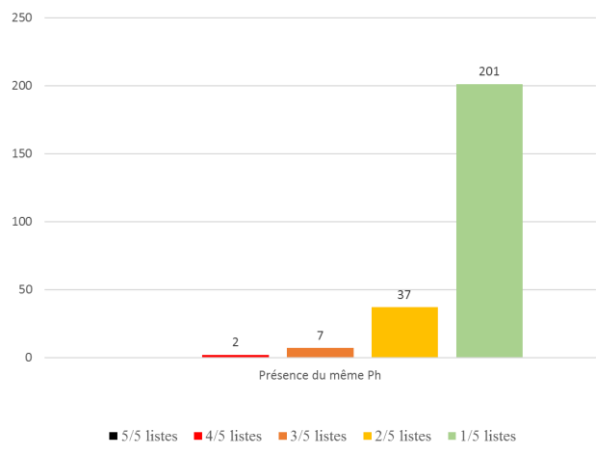
31	Pas d'achats en 2016	-20,5	1581	-324	2838
32	4,3	2,7	70	44	4996
33	-6,2	-8,4	-70	-89	3164
34	-12,0	-25,3	-212	-393	4481
35	56,6	-29,8	662	-546	4288
36	87,6	67,4	2868	4140	19704
37	-48,9	-0,9	-2534	-26	10467
38	-0,08	-54,4	-1	-677	3056
39	33,3	64,5	1258	3250	17100
40	58,1	66,9	2041	3718	18333
41	12,3	-5,0	140	-64	3624
42	-17,9	-8,3	-451	-170	6461
43	58,9	-72,8	1143	-2243	5863
44	24,8	41,9	608	1283	9858
45	47,6	-37,0	1898	-2180	13592
46	53,0	-4,9	699	-98	5254
47	25,6	5,1	381	96	5316
48	100,5	8,1	856	139	4407
49	-0,8	1,9	-16	38	5967
50	2,9	15,2	30	161	3311
51	38,8	9,3	556	186	5603
52	290,5	-40,3	2725	-1477	6787
53	9,3	27,2	188	600	7021
54	-6,3	88,0	-93	1210	5428
55	18,2	-9,4	310	-190	5536
56	23,8	-42,6	720	-1595	8911
57	-1,3	9,2	-18	125	4232
58	-14,9	13,6	-279	217	5281
59	12,1	-9,5	119	-104	3074
60	57,8	-0,8	376	-8	2697
61	97,9	337,2	606	4131	7200
62	-3,8	-1,9	-299	-148	22975
63	195,2	20,7	2739	859	10546
64	Pas d'achats en 2016	Pas d'achats en 2017	0	3524	3524
65	1,4	29,6	13	283	3138

Vingt quatre pharmacies sur 65 ont une augmentation constante entre 2016 et 2018. En moyenne, les pharmacies sélectionnées ont acheté 6 792 boites de buprénorphine 8 mg sur 3 ans. Soixante trois pharmacies sur 649 ont fait appel à plus d'un GR (9,7%) sur cette spécialité, 25 sont retrouvées dans les 65 pharmacies citées ci-dessus (38%). Entre 2016 et 2017, 3 pharmacies n'ont pas acheté de buprénorphine 8 mg et sont quand même retrouvées dans le 90ème percentile des acheteurs de la région. Nous remarquons même que la pharmacie 64 a acheté uniquement en 2018, et se retrouve dans les acheteurs les plus importants de la région

avec 3 524 boites de buprénorphine 8 mg, soit 25 nouveaux patients à posologie maximale en 1 an.

Les pharmacies 4 et 62 sont les plus gros acheteurs sur les 3 années, et montrent pourtant une diminution constante de 2016 à 2018. La pharmacie 36, à l'inverse, est en augmentation constante pour des quantités conséquentes. Par exemple, en 2017-2018, 29 nouveaux patients sous buprénorphine 8 mg à posologie maximale seraient potentiellement devenus patients de cette officine. La différence d'achats la plus importante est de 6 869 boites achetées, soit 48 nouveaux patients, pour la pharmacie 14.

Au total, 247 pharmacies sont ressorties de notre analyse avec des quantités achetées très élevées sur les 5 spécialités étudiées. Nous avons analysé conjointement les chiffres des achats des 247 pharmacies sur les données des 5 molécules, en regardant si une même pharmacie avait des quantités importantes achetées sur plusieurs médicaments parmi ceux étudiés.

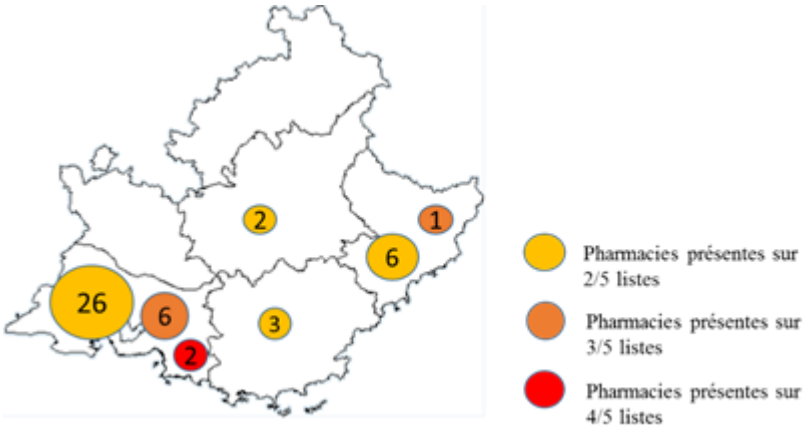


Graphique représentant le nombre de pharmacies présentes sur plusieurs listes des spécialités étudiées

Ainsi, une pharmacie (A) est retrouvé dans 4 des 5 listes, pour des quantités importantes de Ritaline® LP 40 mg, de Rivotril® 10 mg, de Skenan® LP 200 mg et de Buprénorphine® 8 mg. Une seconde pharmacie (B) est également retrouvée dans 4 des 5 listes, pour des quantités importantes de Ritaline® LP 40 mg, de Rivotril® 10 mg, de Ritaline® 10 mg et de Buprénorphine® 8 mg. Sept pharmacies (C, D, E, F, G, H et I) sont retrouvées dans 3 sur 5 listes, et 37 pharmacies dans 2 sur 5 listes. Il parait pertinent de s'intéresser à ces pharmacies pour la validation de notre méthode en priorité, même si les ventes anormales sur une seule

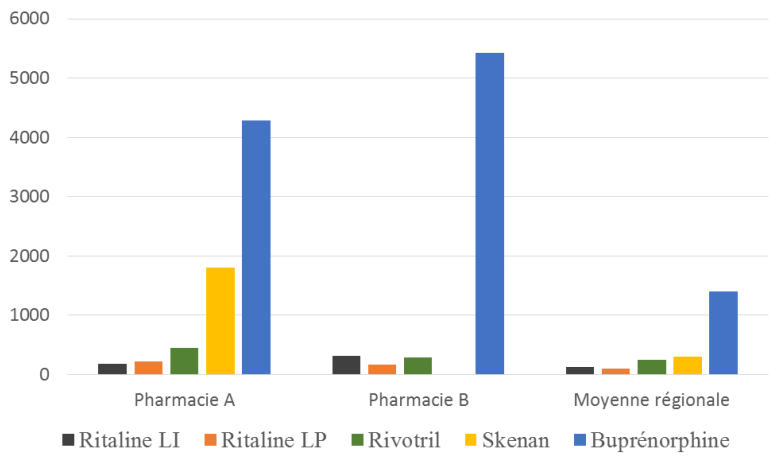
spécialité pourraient être intéressantes également. Par l'ampleur du nombre de pharmacies, nous sommes contraints d'exécuter une sélection au risque d'introduire un biais supplémentaire.

De façon attendue, nous observons que les Bouches-du-Rhône, en particulier la ville de Marseille, est largement plus représentée que les autres départements, avec 34 pharmacies localisées dans celui-ci, sur un total de 46 pharmacies dans la région PACA. Les deux pharmacies retrouvées sur 4 des 5 listes sont situés dans ce département. Loin derrière, nous retrouvons le département des Alpes-Maritimes avec 7 pharmacies, le Var avec 3 pharmacies et les Alpes de Hautes Provence avec 2 pharmacies. Aucune pharmacie n'est localisée dans les départements du Vaucluse et des Hautes-Alpes. De même, nos résultats, de façon cohérente par rapport à l'objectif de notre méthode, présentent les grandes villes (Nice, Marseille) comme les localisations les plus fréquentes des pharmacies de notre liste finale.



Carte représentant la répartition des pharmacies présentes sur plus d'une liste par département de la région PACA

Nous avons étudié les chiffres des 2 pharmacies présenets sur 4 des 5 listes en les comparants à la moyenne des achats des pharmacies de la région :



Graphique représentant les achats des pharmacies A, B et la moyenne des pharmacies de la région PACA sur la période 2016-2018

Ce graphique met en évidence une consommation excessive pour les spécialités à base de buprénorphine pour ces deux pharmacies. En moyenne, les pharmacies de la région ont acheté sur la période étudiée 1 396 boites de Subutex® ou génériques, contre 4 288 pour la pharmacie A et 5 428 pour la pharmacie B. La pharmacie A a acheté 1 798 boites de Skenan® LP 200 mg contre 305 en moyenne régionale. Aucun achat de Skenan® LP 200 mg n'apparait dans nos données pour la pharmacie B. Les 3 autres spécialités restent supérieures aux moyennes régionales mais de façon moins excessive.

Notre méthode a permis de sélectionner un certain nombre de pharmacies. Cependant, la simple utilisation de cette méthode ne permet pas de tirer des conclusions sur un trafic éventuel de stupéfiants et assimilés. Il est nécessaire d'évaluer notre méthode d'analyse, afin de montrer que les faits mis en évidence au niveau des données des ventes des GR sont corroborés avec des détournements ou abus de substances dans la pratique.

Pour cela, nous avons utilisé les inspections effectuées par les pharmaciens inspecteurs de santé publique du département de Pharmacie et Biologie de l'ARS PACA ente 2016 et 2019.
Les pharmacies A et B n'ont jamais fait l'objet d'une inspection et n'ont donc pas pu être utilisés pour valider notre méthode. Parmi les autres pharmacies sélectionnées précédemment, plusieurs inspections ont été réalisées. Ces dernières ont pu être étudiées pour évaluer notre méthode d'analyse.

3.3 Mise en pratique

3.3.1 Inspection de la pharmacie C

Une inspection a été réalisée en 2018 dans une des pharmacies ayant des quantités achetées importantes en Ritaline® 10 mg, Rivotril® 2 mg et buprénorphine 8 mg, la pharmacie C. Celle-ci a mis en évidence plusieurs dysfonctionnements au sein de l'officine.

Concernant les stupéfiants en général, il est relevé lors de l'inspection que les stupéfiants périmés étaient stockés en vrac dans un emplacement non sécurisé. Ceux-ci, conformément à l'article R.5132-36 du CSP[22], devraient être stockés, dans l'attente de leur destruction, dans une armoire fermée à clef.

Une comparaison des stocks physiques et informatiques des stupéfiants a mis en évidence des stocks manquants ou faux :

	Stock physique le jour de l'inspection en unités de prise	Stock informatique le jour de l'inspection en unités de prise
Ritaline® 10 mg	76	76
Oxycontin® LP 15 mg	20	20
Oxycontin® LP 10 mg	2	2
Oxycontin® LP 30 mg	6	0
Oxynormoro® 5 mg	8	8
Methadone® 40 mg	2	2
Methadone® 20 mg	6	6
Skenan® LP 10 mg	7	7
Actiskenan® 5 mg	10	10
Skenan® LP 200 mg	10	10
Skenan® LP 10 mg	10	7
Skenan® LP 30 mg	1	1
Oxynorm® 5 mg	70	70

Methadone® 10mg	1	1
Oxycodone® LP 20 mg	2	2
Durogesic® 25 mcg/h	1	1
Durogesic® 12 mcg/h	3	3
Durogesic® 50 mcg/h	4	4
Actiskenan® 20 mg	2	2
Morphine® 10 mg/ml	10	3
Morphine® 50 mg/ml	4	0
Actiq® 400 µg	2	2
Actiq® 600 µg	1	1
Actiq® 800 µg	0	10
Skenan® LP 100 mg	8	8

Sur les molécules que nous avons étudiées précédemment, aucune erreur de stock n'a été observée. Des erreurs sont cependant relevées sur l'Oxycontin® LP 30 mg et la Morphine® 50 mg/ml, pour lesquels le stock est manquant, ainsi que sur le Skenan® LP 10 mg, la Morphine® 10 mg/ml et l'Actiq® 800 µg.

Les pharmaciens inspecteurs ont constaté que la balance mensuelle des entrées et sorties n'était pas éditée, contrairement aux dispositions demandées dans l'article R.5132-36 du CSP : « Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre ou éditée. Chaque année, il est procédé à l'inventaire du stock, par pesées et décomptes. Les différences constatées entre la balance et l'inventaire sont soumises au contrôle du pharmacien inspecteur de santé publique lors de la première visite qui suit l'établissement de l'inventaire. Les mentions des écarts constatés sont, le cas échéant, inscrites sur celui-ci. Cet inventaire est porté sur le registre à l'encre, sans blanc ni rature ou surcharge, ou par voie d'enregistrement électronique. Aucune modification des données ne doit être possible après validation de leur enregistrement. Les données doivent figurer sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité. Leur duplication est obligatoire sur deux supports distincts ».

Il a été demandé, pour une période de 1 an et demi, l'édition de l'ordonnancier des stupéfiants et de l'historique des ventes du Subutex® 8 mg et de la Ritaline® LP 10 mg, LP 20 mg et LP 30 mg, ainsi que des ordonnances correspondantes aux dispensations de Rivotril® 2 mg, de Subutex® 8 mg, de la Ritaline® LP 10 mg, LP 20 mg et LP 30 mg et de Ritaline® 10 à libération immédiate.

L'analyse de ces documents a mis en évidence des anomalies telles que des adresses de prescripteurs partiellement renseignées, des adresses de patients non renseignées, et pour certaines prescriptions émanant d'établissements hospitaliers et de centres médico-psychologiques, le nom du prescripteur et/ou la spécialité correspondante n'étaient pas inscrits. Ces manquements vont à l'encontre des articles R.5132-9[100], R.5132-10[101] et R.5132-35[102] du CSP « les transcriptions des ordonnances prescrivant des substances vénéneuses et/ou stupéfiantes doivent être effectuées à l'encre, sans blanc ni rature et mentionner :

- un numéro d'ordre par produit,
- les nom et adresse du prescripteur,
- au besoin, la mention "usage professionnel",
- les nom et adresse du malade,
- la date de délivrance,
- les quantités délivrées,
- pour un médicament à prescription hospitalière ou initiale hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé et le nom du prescripteur ayant effectué la prescription ou la prescription initiale,
- pour un médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes, la spécialité du prescripteur,
- le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade ».

La comparaison d'ordonnances de Ritaline® 10 mg, Rivotril® 2 mg et de Subutex® 8 mg pour la période étudiée à l'ordonnancier des stupéfiants a mis en évidence différentes discordances, telles que la délivrance de médicaments stupéfiants et assimilés prescrits sur des ordonnances non sécurisées, ou une prescription émanant d'un service de psychiatrie avec un tampon de médecine interne. Or, selon l'article R.5132-5[103] du CSP **:** « la prescription ainsi que toute commande à usage professionnel de médicaments ou produits destinés à la médecine humaine ou de médicaments destinés à la médecine vétérinaire, classés comme stupéfiants ou soumis à

la réglementation des stupéfiants est rédigée sur une ordonnance répondant à des spécifications techniques fixées, après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé ».
Les caractéristiques principales de ces ordonnances sont :

- une pré-impression, de couleur bleue, permettant l'identification du prescripteur,
- un filigrane représentant un caducée entier et deux caducées partiels,
- un double carré, en bas et à droite, réalisé à l'aide de microlettres formant l'expression « ordonnance sécurisée », pour l'inscription éventuelle par le prescripteur du nombre de lignes de prescription,
- un numéro d'identification du lot d'ordonnances, en bas et à gauche, porté verticalement dans la marge.

Pour le Rivotril® 2 mg, l'ordonnancier et les ordonnances ont été également comparés par les PHISP sur une période d'un an. Il a été mis en évidence des dispensations non inscrites ou en quantités moindres à l'ordonnancier. Les prescriptions initiales annuelles par des neurologues ou pédiatres n'ont pas été fournies pour 10 patients. Après analyse des dispensations enregistrées sur l'ordonnancier, il apparait des dispensations pour des quantités excessives à 4 patients (plus de 4 boites par mois en plusieurs dispensations, 9 boites en une seule dispensation ou encore des chevauchements de 15 jours entre deux ordonnances). Ces posologies sont largement supérieures à l'AMM avec des risques pour la santé du patient.

Pour le Subutex®, l'analyse des dispensations sur l'ordonnancier sur une période de 6 mois a montré des dispensations supérieures de 8, 10 et 12 boites. De telles posologies entrainent des risques certains pour la santé du patient.

Pour la Ritaline® 10 mg, il a été constaté l'absence de prescription initiale hospitalière annuelle émanant de spécialistes pour 13 patients sur les 14 patients ayant bénéficié de délivrances de Ritaline® 10 mg durant l'année étudiée. De plus, 8 ordonnances sur 43 étaient manquantes en comparant les ordonnances à la traçabilité de la dispensation sur l'ordonnancier.
En plus de ces nombreux dysfonctionnements observés sur les stupéfiants et assimilés, d'autres anomalies ont été repérées par les PHISP :
- les copies des diplômes des préparatrices n'étaient pas détenues à l'officine,
- les pharmaciens et préparatrices ne portaient pas d'insigne indiquant leur qualité,
- le préparatoire disposait d'une balance non contrôlée,

- il n'y avait pas de registre des matières premières, ni d'archives pour les bulletins d'analyse,
- sur le contenant de la matière première, aucune date d'ouverture n'était mentionnée,
- plusieurs matières premières périmées ou non identifiées ont été retrouvées dans le préparatoire,
- le contrat de sous-traitance des préparations magistrales n'a pas pu être fourni,
- sur les préparations réalisées à l'officine, l'absence de certaines mentions règlementaires a été observée, ainsi que l'absence de registre des médicaments dérivés du sang,
- aucun relevé de température n'est réalisé dans les enceintes réfrigérées contenant les médicaments thermosensibles,
- la dispensation de médicaments a été réalisée par du personnel non qualifié.

Cette inspection permet de confirmer l'existence de dysfonctionnements dans cette officine, en particulier sur les substances stupéfiantes et assimilées.

3.3.2 Inspection de la pharmacie D

Une autre inspection a été réalisée en 2016 dans une pharmacie ayant des quantités achetées importantes en Ritaline® 10 mg, Rivotril® 2 mg et buprénorphine 8 mg. Celle-ci a mis en évidence plusieurs dysfonctionnements au sein de l'officine.

Il est constaté, au niveau des stupéfiants, l'existence d'un livre registre des entrées et sorties tenu à jour, mais rempli au crayon papier. Aucun inventaire annuel n'est réalisé ou formalisé. Les stupéfiants étaient stockés dans un simple tiroir, non sécurisé. Un inventaire partiel du stock physique de stupéfiants a été effectué et comparé au stock théorique. Une différence de 5 gélules a été retrouvée sur l'Actiskenan® 10 mg.

	Stock réel le jour de l'inspection	Stock théorique le jour de l'inspection
Durogésic® 100µg	2	2
Durogesic® 12µg	13	13
Actiskenan® 10	42	47
Actiskenan® 20	56	56

Actiskenan® 30	62	62
Skenan® LP 60	76	76
Skenan® LP 10	30	30
Skenan® LP 200	75	75
Skenan® LP 100	112	112
Oxycodone® LP 10	25	25
Morphine® 10mg/ml	215	215
Ritaline® 10 mg	1755	1757
Ritaline® LP 20	14	14
Ritaline® LP 30	14	14
Ritaline® LP 40	70	70

Un stock non périmé de Skenan® LP 200 mg (392 gélules soit 28 boites) est retrouvé dans un sac placé à l'arrière de l'officine. Ceux-ci ne sont pas comptabilisés dans le registre, et ne sont pas conformes au stock établi lors de l'inventaire par les PHISP. D'après le pharmacien titulaire, ces médicaments étaient des produits non récupérés par les patients.

Il a été demandé une extraction, sur une période d'un an et demi, de :

- l'ordonnancier des stupéfiants,
- l'historique des ventes,
- les ordonnances de stupéfiants ,
- les ordonnances initiales hospitalières.

Il a été constaté que l'ordonnancier ne comportait pas l'ensemble des mentions réglementaires conformément aux dispositions de l'article R.5132-10 du CSP[101] en particulier l'absence répétée de l'identification des prescripteurs (nom, mode d'exercice, ou adresse du lieu d'exercice).

Pour la Ritaline® 10 mg, les achats grossistes sont comparés à l'historique des ventes et aux dispensations enregistrées sur l'ordonnancier. L'analyse révèle des quantités achetées par mois croissantes depuis 2014, allant jusqu'à 355 boites commandées en 2016. Les quantités achetées et vendues, ainsi que l'ordonnancier, ne concordent pas : une différence de 420 boites en 2015 et de 435 boites pour les 10 premiers mois de 2016 est observée entre les achats aux grossistes et les dispensations inscrites à l'ordonnancier. De même, des différences significatives sont

observées entre l'historique des ventes et les dispensations enregistrées sur l'ordonnancier : 2 020 boites en 2015 et 2 614 boites pour les 10 premiers mois de l'année 2016.

RITALINE® 10MG	Achats Grossistes (boites)	Ventes (boites)	Dispensations ordonnancier (boites)
2014 sur 12 mois	734	NR	NR
2015 sur 12 mois	2143	543	2563
2016 sur 10 mois	2847	668	3282

Le pharmacien titulaire n'a pas été en capacité de présenter les ordonnances initiales hospitalières. Le jour de l'inspection, un patient s'est présenté avec une ordonnance de Ritaline® 10 mg sans prescription initiale hospitalière. Après une analyse de l'ordonnancier, il est décompté 13 prescriptions rédigées par des médecins habilités à prescrire une ordonnance initiale hospitalière sur les 1 340 ordonnances dispensées entre 2015 et 2016. De plus, sur deux ordonnances émanant d'un pédiatre, les patients étaient nés en 1913 et 1970. Des posologies excessives sont relevées : 9 boites sont dispensées au même patient en août, septembre et octobre 2016.

	Nombre de boites délivrées/mois	Nombre de délivrances excessives relevées
Patient 1	9	5
Patient 2	9	1
Patient 3	8	1
Patient 4	9	1
Patient 5	9	1
Patient 6	8	1
Patient 7	8	1

Il a par ailleurs été observé sur 25% des dispensations étudiées, des chevauchements d'ordonnances. Même lorsqu'une ordonnance était produite et que le prescripteur mentionnait le chevauchement possible, les quantités délivrées étaient supérieures à l'AMM. Sur une période de 3 mois, les ordonnances ont été recherchées et rapprochées de la traçabilité de la

dispensation sur l'ordonnancier. Il ressort de cette analyse de nombreuses délivrances sans ordonnance de produits stupéfiants.

La présence d'ordonnances falsifiées ou non conformes a été relevée. Une première ordonnance montre une absence de concordance entre l'entête du prescripteur signataire et le tampon, émanant d'un établissement de santé différent de celui dans lequel exerce le prescripteur mentionné précédemment. Une autre ordonnance, provenant d'un prescripteur habituel de la pharmacie, montre une écriture différente. Deux ordonnances pour des patients nés en 1970 et 1960, ont été rédigées par un médecin spécialiste en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, et une faute d'orthographe a été relevée sur le nom de la Ritaline®, écrit « rittaline ». Des prescriptions de Skenan® LP 200 mg et de Ritaline® LP 20 mg ont été rédigées sur des supports non sécurisés. Toutes ces ordonnances ont pourtant été dispensées par le pharmacien.

Pour le Subutex®, les achats grossistes sont comparés à l'historique des ventes et aux dispensations enregistrées sur l'ordonnancier. L'analyse révèle des quantités achetées par mois croissantes depuis 2014, allant jusqu'à 1 200 boites mensuelles commandées en 2014 et 2015. Les quantités achetées et vendues, ainsi que l'ordonnancier, ne concordent pas : une différence de 2 930 boites en 2015 et de 1 455 boites pour les 10 premiers mois de 2016 est observée entre les achats aux grossistes et les dispensations inscrites à l'ordonnancier.

Subutex® 8mg	Achats grossistes (en boites)	Ventes (en boites)	Dispensation ordonnancier (en boites)
2014 sur 12 mois	12198	NR	NR
2015 sur 12 mois	13892	16826	16822
2016 sur 10 mois	11782	13289	13237

Lors de la comparaison des achats grossistes et des dispensations enregistrées sur l'ordonnancier, il apparait une différence significative de 2 930 boites pour l'année 2015 et de 1 455 boites pour les 10 premiers mois de l'année 2016, alors que le jour de l'inspection le stock était de 155 boites. Des différences conséquentes sont également observées entre les chiffres de ventes et les dispensations notées à l'ordonnancier : 4 boites en 2015 et 53 boites pour les 10 premiers mois de 2016.

Par l'étude de l'ordonnancier sur un an et demi, il ressort 1 246 dispensations supérieures à 8 boites (44% des dispensations), ce qui était au moment de l'inspection la quantité maximale autorisée, ainsi que de nombreux chevauchements de délivrance d'ordonnances rédigées par un même prescripteur, ou par un prescripteur différent. Huit cent vingt neuf dispensations sur 2 828 sont concernées par ces chevauchements. Deux ordonnances avec des posologies identiques pour un même patient ont été délivrées le même jour. Au vu des chevauchements, c'est 33 428 jours de traitements supplémentaires qui ont été délivrés par l'officine inspectée. Les dispensations ont toutes été réalisées par la même personne au sein de la pharmacie, impliquant le possible caractère intentionnel de ces dispensations.

En plus de ces nombreux dysfonctionnements observés sur les stupéfiants et assimilés, d'autres anomalies ont été repérées par les PHISP :

- les copies des diplômes des préparatrices n'étaient pas détenues à l'officine, tout comme celle du diplôme d'orthopédie du pharmacien,
- la dispensation de médicaments était parfois réalisée par du personnel non qualifié,
- aucun registre des matières premières n'était tenu, ni d'archives pour les bulletins d'analyse,
- sur le contenant de la matière première, aucune date d'ouverture n'était mentionnée,
- plusieurs matières premières périmées ou non identifiées ont été retrouvées dans le préparatoire,
- le contrat de sous-traitance des préparations magistrales n'a pas pu être fourni,
- sur les préparations réalisées à l'officine, l'absence de certaines mentions règlementaires a été relevée, tout comme l'absence de certaines mentions sur le registre des médicaments dérivés du sang,
- des délivrances hors AMM et à des posologies supérieures à celles recommandées par le RCP de la spécialité Umatrope® 24 mg, une hormone de croissance connue pour son trafic dans le milieu culturiste.

Cette inspection de la pharmacie D permet de confirmer l'existence de dysfonctionnements dans cette officine, en particulier sur les substances stupéfiantes et assimilées.

3.3.3 Inspection de la pharmacie E

Une inspection a été menée en 2018 dans la pharmacie E. Celle-ci est ressortie de notre méthode pour des quantités excessives en buprénorphine 8 mg, en clonazépam 2 mg et en méthylphénidate 10 mg.

Les PHISP ont pu constater à leur arrivée l'absence de pharmacien dans les locaux. Un paquet d'ordonnances vierges a été découvert dans le back office de l'officine par un inspecteur. A son arrivée, le pharmacien s'est opposé à toute inspection. Une plainte a été déposée à l'ordre régional des pharmaciens. Le pharmacien titulaire a dû répondre de ses actes face à la chambre disciplinaire du conseil de l'ordre régional des pharmaciens. Il a été condamné à 12 mois d'interdiction d'exercer dont 6 mois fermes.

3.3.4 Inspection de la pharmacie F

Par demande du vice-procureur, une inspection a été réalisée en 2015 auprès de la pharmacie F pour rechercher et constater d'éventuelles infractions, prévues à l'article L.5432-1[104] du CSP relatives aux conditions d'acquisition, de détention, de cession et de délivrance des médicaments classés comme stupéfiants. Les PHISP ont procédé à une enquête entrée/sortie relative au Skenan® LP 100 mg et au Skenan® LP 200 mg. Une enquête approfondie a été également réalisée sur les ordonnances du Docteur L. installé à plus de 100 km de la pharmacie F. Cette pharmacie avait déjà fait l'objet d'une inspection en 2011.

Par l'exploitation des données de dispensation du Skenan® LP 100 mg et LP 200 mg, il est apparu que 24% des dispensations de Skenan® LP 100 mg et 18% des dispensations de Skenan® LP 200 mg avaient été réalisées par une personne non qualifiée. Il est constaté que le registre des entrées et sorties des stupéfiants n'est pas tenu à jour, aucune balance mensuelle des entrées et sorties n'est portée au registre ou éditée. De même, l'inventaire annuel n'est pas réalisé ou formalisé sur le registre. Ce point avait déjà fait l'objet d'une remarque en 2011.

Concernant le Skenan® LP 200 mg, une extraction de l'ordonnancier du 1er janvier 2013 au 5 juin 2015 a été demandée. Après analyse, il en est ressorti les éléments suivants : 5 980 boites ont été vendues, soit 16.8 kilogrammes de morphine pour 1 192 prescriptions allant de 1 à 12 boites par délivrance. Deux mille trois cent soixante dix-huit boites ont été délivrées sur

prescription du Docteur L. avec une moyenne de 6 boites par délivrance. Cent dix-sept boites ont été délivrées sans nom du prescripteur ni adresse de cabinet. Mille cinq cent soixante-cinq boites ont été délivrées à des patients sans adresse précise, tous enregistrés auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie 34 (CPAM 34). L'absence d'adresse précise des patients au niveau de l'enregistrement à l'ordonnancier ne respecte pas les dispositions de l'article R.5132-10 du CSP et est pénalement sanctionnée.

Au total, 4 084 boites de Skenan® LP 200 mg ont été délivrées à des patients habitant à plus de 120 km et allant jusqu'à 234 km. Parmi ces patients, un patient habitant à 170 km de la pharmacie F, consultait 7 médecins différents à proximité de la pharmacie et 4 patients avaient la même adresse. Au vu des distances entre les médecins prescripteurs et la pharmacie F, la question du compérage peut se poser.

L'étude des ventes et de l'ordonnancier du 1er janvier 2013 au 5 juin 2015 du Skenan® LP 200 mg a permis d'identifier des patients réguliers pour lesquels une analyse plus approfondie a mis en évidence des anomalies dans la dispensation. Ces quantités délivrées sont largement supérieures aux posologies usuellement rencontrées et mettent donc à disposition des patients de grandes quantités d'opioïdes.

	Entrées (en boites)		**Sorties (en boites)**	
	Données GR	Données pharmacien	Données ordonnancier	Données ventes
31/05/2013	NC	1451	NC	1438
31/05/2014	2352	2358	2407	2348
31/05/2015	2802	2802	2849	2841
05/06/2015	116	NC	47	NC

Tableau comparant les entrées et sorties en Skenan® LP 200 mg de la pharmacie F entre 2013 et 2015

Concernant les entrées, une discordance est visible avec 2 352 boites vendues par le GR et 2 358 boites enregistrées par le pharmacien. De même, pour les sorties, des discordances sont observées entre les données de l'ordonnancier et les données de ventes. Au vu des dispensations supérieures aux achats, une suspicion de recyclage de médicaments et une refacturation de boites non délivrées semblent possibles. Une différence de 20 ordonnances a été observée en comparant les ordonnances recensées du Docteur L. et les dispensations enregistrées sur

l'ordonnancier. Cette différence peut être attribuée à des ordonnances non fournies par la pharmacie F ou à des dispensations réalisées sans ordonnance. Sur les ordonnances disponibles, il a été constaté que la phrase type de prescription « *Skenan LP 200 (deux cents millig) trois gellules par par jour pdt vingt huit jour en 1 délivrance* » était écrite avec un stylo de couleur d'encre différente du reste de la prescription. Un grand nombre d'ordonnances a été modifiée au niveau des dates et de la mention « chevauchement ». Leurs présentations pouvaient suggérer que les ordonnances étaient préparées à l'avance et que la date et les noms des patients étaient rajoutés après, voire par une autre personne.

Nous constatons que cette pharmacie avait été inspectée sur les spécialités Skenan® LP 100 et 200 mg. Dans nos données de ventes des grossistes, cette pharmacie s'est détachée par des achats anormaux sur la buprénorphine et la Ritaline®. Aucun achat n'est apparu comme anormal concernant le Skenan®, laissant envisager que celle-ci a cessé ses ventes abusives de Skenan® suite à l'inspection de 2015, pour se tourner vers d'autres substances également recherchées par les utilisateurs.

3.3.5 Inspection de la pharmacie G

Une inspection a été réalisée en 2018 dans la pharmacie G qui présentait des quantités excessives de Ritaline® LP 40 mg et de Skenan® LP 200 mg. Le grossiste de l'officine a envoyé un premier courrier au pharmacien en 2017, l'alertant sur ces commandes excessives, suivi d'un deuxième courrier en 2018. Malgré ces 2 courriers, le pharmacien a continué de dispenser de manière excessive ces produits.

Au cours de l'inspection, plusieurs points ont été relevés : de nombreuses délivrances de stupéfiants sont faites malgré des prescriptions sur des ordonnances non sécurisées, et certaines prescriptions sont suspectées d'être falsifiées, car présentant des fautes d'orthographe et des incohérences. À plusieurs reprises pour un même patient, et pour des prescriptions de Ritaline® à différents dosages, lorsque la prescription était présentée au-delà des 3 jours après sa rédaction, la totalité était dispensée. Or, conformément aux dispositions de l'article R.5132-33 du CSP[105], « l'ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les

trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente ; si elle est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir ».

Concernant la Ritaline® LP 40 mg, le titulaire n'a pas été en capacité de fournir les prescriptions initiales hospitalières le jour de l'inspection. Les posologies prescrites étaient largement supérieures à celles mentionnées dans l'AMM et les prescriptions présentaient de nombreux chevauchements. Par comparaison de l'ordonnancier et des ordonnances disponibles, il ressort l'absence d'enregistrement des dispensations pour une dizaine de patients.

Concernant le Skenan® LP 200 mg, il est constaté de nombreuses infractions aux règles de dispensation :

- la délivrance en l'absence d'ordonnance,
- la majorité des prescriptions était hors AMM, mais aucune n'en portait la mention,
- la délivrance au-delà de 3 jours après la date de prescription sans diminution des quantités délivrées conformément à l'article R.5132-33 du CSP,
- les dispensations n'étaient pas enregistrées à l'ordonnancier,
- des fausses ordonnances ou ordonnances non conformes (non sécurisées, hors AMM, avec chevauchements) ont été mises en évidences.

En plus de ces nombreux dysfonctionnements observés sur les stupéfiants et assimilés, d'autres anomalies ont été repérées par les PHISP :

- l'absence de la copie du diplôme d'une préparatrice,
- le contrat de sous traitance des préparations magistrales n'a pas pu être donné,
- l'absence de registre et de bulletins d'analyse des matières premières, et la présence d'un flacon d'acide borique périmé dans le préparatoire,
- aucun relevé de température n'était réalisé.

Cette inspection de la pharmacie G confirme l'existence de dysfonctionnements dans l'officine, en particulier sur les substances stupéfiantes et assimilées.

3.4 Discussion

Nous avons établi une méthode d'analyse des données de ventes de 5 grossistes répartiteurs de la région PACA, sur 4 substances à risque de détournement : la buprénorphine, le clonazépam, le méthylphénidate et le sulfate de morphine. Ces molécules correspondent à 5 spécialités : le Subutex® et ses génériques, le Rivotril® 2 mg, la Ritaline® 10 mg et LP 40 mg, et le Skenan® LP 200 mg. Sur les 1 898 pharmacies de la région[106], 247 sont ressorties de nos données lors de la première étape d'analyse molécule par molécule. Dans la seconde partie de notre méthode, nous avons analysé ces chiffres en prenant en compte les 5 spécialités étudiées conjointement, mettant en évidence 46 pharmacies « suspectes ». Parmi ces 46 pharmacies, 2 ont présenté des achats anormaux et excessifs pour 4 des 5 spécialités à risque de détournement étudiées, 7 ont présenté des achats anormaux et excessifs pour 3 des 5 spécialités à risque de détournement, et 37 ont présenté des achats anormaux et excessifs pour 2 des 5 spécialités à risque de détournement.

Pour valider notre méthode, nous avons utilisé les inspections réalisées par les PHISP du département pharmacie et biologie de l'ARS PACA. Quatre inspections ont confirmé l'existence de dysfonctionnements majeurs dans ces pharmacies sur les stupéfiants et assimilés étudiés. 1 pharmacie n'a pas pu être inspectée suite au refus du titulaire.

La pharmacie C avait des quantités achetées importantes en Ritaline® 10 mg, Rivotril® 2 mg et buprénorphine 8 mg. L'inspection a mis en évidence la présence de stupéfiants périmés dans une zone non sécurisée, des discordances entre les ordonnances de Ritaline® 10 mg, Rivotril® 2 mg et de Subutex® 8 mg et l'ordonnancier, la délivrance de médicaments stupéfiants et assimilés prescrits sur des ordonnances non sécurisées. Pour le Rivotril® 2 mg, la comparaison de l'ordonnancier et du registre des ventes a montré des dispensations non inscrites ou en quantités moindres. Pour le Subutex® et le Rivotril®, des quantités supérieures à l'AMM ont été délivrées. Pour la Ritaline® et le Rivotril®, les prescriptions initiales annuelles étaient manquantes pour plusieurs patients.

La pharmacie D avait des quantités achetées importantes en Ritaline® 10 mg, Rivotril® 2 mg et buprénorphine 8 mg. Pour la Ritaline® 10 mg et le Subutex® 8 mg, les achats comparés à l'historique des ventes et aux dispensations enregistrées sur l'ordonnancier sont discordants. Pour la Ritaline® 10 mg, les ordonnances initiales hospitalières sont manquantes ou non

conformes en majorité et des ordonnances falsifiées ont été mises en évidence. Pour le Subutex® 8 mg, 44% des dispensations étaient supérieures aux quantités recommandées dans l'AMM, avec de nombreux chevauchements de délivrance.

La pharmacie F avait des quantités achetées importantes en buprénorphine et Ritaline® 10 mg. L'inspection de cette pharmacie en 2015 avait porté spécifiquement sur les spécialités Skenan® LP 100 et 200 mg. Des dispensations de Skenan® LP 100 mg et 18% des dispensations de Skenan® LP 200 mg avaient été réalisées par une personne non qualifiée. L'inventaire annuel des stupéfiants n'était pas réalisé lors de l'inspection en 2015, mais également lors d'une précédente inspection en 2011. Des quantités largement supérieures aux posologies usuellement rencontrées ont été délivrées à des patients habitant à plus de 120 km de l'officine. Des discordances sont observées entre les données de ventes et d'achats, avec des dispensations supérieures aux achats. Des ordonnances étaient manquantes ou possiblement falsifiées.

La pharmacie G avait des quantités achetées importantes en Skenan® LP 200 mg et en Ritaline® 10 mg. L'inspection a mis en évidence de nombreux dysfonctionnements sur ces spécialités, notamment avec de nombreuses infractions aux règles de dispensation (ordonnances non sécurisées, prescriptions hors AMM, nombreux chevauchements, absence d'enregistrement des dispensations à l'ordonnancier, absence de prescriptions initiales hospitalières pour la Ritaline® 10 mg).

Après analyse des données des pharmacies inspectées et ciblées dans notre sélection il s'avère bien que le ciblage a permis de sélectionner des pharmacies qui ne respectent pas la dispensation des stupéfiants. Notre méthode est donc intéressante et à considérer. L'utilisation des données de ventes des grossistes semble être un indicateur pertinent dans la lutte contre les détournements de stupéfiants et assimilés. Pour confirmer définitivement notre méthode, il serait nécessaire d'inspecter les 41 pharmacies restantes, afin de montrer l'existence de négligences avérées dans la délivrance, et de facilitation à l'usage de stupéfiants par l'ensemble des pharmacies sélectionnées.

A l'heure actuelle, les informations sur les détournements et mésusages passent par le système national d'addictovigilance et de toxicovigilance. L'ANSM reçoit des signalements de la part de la police, de la justice ou des douanes. Dans le cadre d'un projet de surveillance des ventes inhabituelles de médicaments, l'ANSM et l'ordre national des pharmaciens ont mis en place en

décembre 2018 une expérimentation[107]. Celle-ci avait comme pour notre travail, l'objectif de repérer les abus et détournements en amont, afin de prévenir la mise sur le marché de rue de substances à risque. Sans se substituer aux systèmes de vigilances existants, il est mis en avant l'absence de système permettant d'agir de façon plus proactive dans l'intérêt de la santé publique. L'ANSM et le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens ont signé une convention précisant les termes de leur collaboration, afin d'informer les pharmaciens responsables concernés, de l'industrie et de la distribution, de la mise en place d'un dispositif spécifique de surveillance. Pour cela, deux régions pilotes, l'Ile-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes, ont été choisies pour tester l'efficacité et l'impact de l'action mise en place. Celle-ci consistait en la création et mise en ligne d'un portail dédié destiné aux pharmaciens responsables de l'industrie et de la distribution en gros. Par son intermédiaire, ils étaient invités à soumettre un « formulaire de gestion du signal » lorsqu'ils repéraient des achats importants de leurs clients sur certaines substances. Après la télédéclaration sur la plateforme, l'évaluation du signal et les investigations nécessaires étaient réalisées par les autorités de santé concernées.

Pour cette expérimentation, seules quelques spécialités étaient surveillées, appartenant aux classes des antalgiques opiacés, des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) et des psychotropes. Les molécules choisies étaient des médicaments faisant l'objet d'un grand nombre de détournements, nécessitant donc une action rapide. Le formulaire à remplir permettait d'estimer le risque, d'enquêter sur ces achats conséquents, de justifier ceux-ci parfois, ou bien de confirmer une activité suspecte de la part du client officinal. Le pharmacien GR ou exploitant devait renseigner tout d'abord l'origine du signalement et sa description, détailler l'enquête menée en interne et ses résultats. Le pharmacien GR précisait également les termes de l'échange avec le titulaire de l'officine. Le pharmacien exploitant était quant à lui invité à détailler les mesures correctives mises en œuvre. Le pharmacien responsable, en fin d'enquête, signifiait son avis en confirmant ou non l'existence de ventes inhabituelles, et la nécessité de transmettre l'information aux autorités.

Cette phase pilote a été réalisée sur 6 mois, durée permettant de tester ce système de télédéclaration. Le dispositif visait à améliorer et harmoniser les pratiques de détection, de gestion et d'alerte relatives aux ventes inhabituelles de médicament présentant un risque. Nous avons contacté les personnes responsables dans les régions pilotes au cours du quatrième mois de l'expérimentation, afin de connaitre les premiers résultats. Aucune déclaration en ligne n'a été réalisée sur la période d'expérimentation, ne permettant pas de valider cette méthode.

Ces résultats montrent toute la difficulté sur ce sujet, à la fois pour obtenir des données, et ensuite pour les exploiter de façon optimale. Pour la méthode testée par l'ANSM, la difficulté résultait directement du manque de données transmises. L'exploitation de données par l'intermédiaire d'une plateforme aurait pourtant permis une analyse approfondie et rapide. De plus, celle-ci impliquait à la fois l'intégralité des pharmaciens GR mais également les exploitants de l'industrie pharmaceutique.

A l'inverse, notre méthode nous a permis de collecter une quantité de données conséquentes, mais nous n'avons pas à ce jour les moyens adaptés pour la mettre en œuvre dans la pratique courante. En effet, tous les grossistes nous ont transmis les données attendues dans les délais demandés. Comme établi par les bonnes pratiques de distribution en gros, les ventes inhabituelles qui pourraient indiquer un détournement ou mésusage de médicament doivent être surveillées et signalées aux autorités. Mais les données de ventes obtenues par les cinq grossistes étaient toutes enregistrées de manière différente. Certains ont fait un recueil par mois, d'autres par année, ou encore par commande de l'officine. Cette diversité des recueils de données a rendu plus complexe la fusion des fichiers. La transcription des noms des pharmaciens titulaires a également posé problème. En effet, outre les erreurs de frappe, de nombreuses différences ont pu être relevées. Les noms des pharmaciens pouvaient être rédigés sous la forme « nom + prénom » ou « prénom + nom », « nom d'un seul titulaire » ou « noms de tous les titulaires », « nom de jeune fille » ou « nom d'épouse ».

Certains grossistes ne nous ont pas transmis le nom des pharmaciens titulaires, les raisons évoquées étant que ces informations n'étaient pas disponibles, ou trop difficilement accessibles. Pour pallier ce problème, nous avons recherché le ou les noms de pharmaciens titulaires, à partir des adresses ou noms de pharmacies fournies, avec les mêmes problématiques que celles relevées précédemment. L'adresse renseignée pouvait être entière, ou abrégée (« Boulevard » ou « Bd »), avec ou sans numéro de rue, ... Les notations pouvaient varier d'une année sur l'autre chez un même grossiste. Toutes ces différences de notations ont compliqué la fusion des fichiers, et nécessité un travail d'harmonisation conséquent. Au vu de ces difficultés rencontrées, il semble évident que pour pouvoir utiliser cette méthode dans la pratique quotidienne, il est indispensable de pouvoir compter sur la coopération entière des grossistes répartiteurs, par exemple par la création d'un fichier type que les GR pourront renseigner et renvoyer aux ARS. Ces fichiers, permettant d'avoir les données de ventes uniformisées de

chaque GR, ne nécessiteraient qu'une simple fusion pour avoir une base de données rapidement utilisable.

Un biais a été identifié concernant le chiffre d'affaires des officines. En effet, une officine avec un chiffre d'affaires important va vendre plus de médicaments qu'une officine plus modeste, y compris des stupéfiants et assimilés, sans que cela soit lié nécessairement à un trafic. Cette donnée n'était pas accessible au moment de la réalisation de ce travail. Néanmoins, il serait intéressant dans la continuité de ce travail d'explorer la possibilité d'un critère de sélection supplémentaire lié au chiffre d'affaires.

Une autre problématique est la quantité de données. Il n'est pas possible, à ce jour, d'étudier de près toutes les données des pharmacies de la région (2 624 pharmaciens d'officine pour 1 898 pharmacies de ville en PACA en 2018[106]). Il en est de même pour mener des inspections en cas de données « suspectes ». Ces résultats nous permettent cependant de démontrer l'importance d'une surveillance active et d'une collaboration efficace entre les pharmaciens de la distribution en gros et les instances, partageant un même objectif de prévention en santé publique.

4 CONCLUSION

La lutte contre le détournement et le mésusage des stupéfiants et assimilés reste un sujet d'actualité, sur lequel il est nécessaire d'agir. De nombreuses possibilités d'actions sont envisageables sur ce sujet. En axant nos recherches sur les ventes réalisées par les grossistes-répartiteurs, nous avons essayé d'anticiper les abus et mésusages, plutôt que de recenser et constater comme le fait un système de vigilance.

Nous avons pu montrer les difficultés de la mise en place d'une méthode, de par la quantité des informations disponibles à analyser, mais aussi la pluralité des acteurs impliqués dans le circuit d'achats et de ventes des médicaments. Il est évident qu'une coopération et une vigilance accrue sont nécessaires de la part des pharmaciens impliqués dans le circuit, que ce soit les pharmaciens responsables d'établissements de vente en gros, les pharmaciens exploitants des laboratoires, les pharmaciens officinaux, mais aussi les pharmaciens hospitaliers, confrontés les plus souvent aux primo-prescriptions de stupéfiants ou assimilés, et qui n'échappent pas à ce phénomène de dépendance et de mésusage.

Les Pharmaciens Inspecteurs de Santé Publique sont, à titre d'exemple, 9 sur la région PACA. Ils sont chargés, sous l'autorité du Ministre de la Santé, de « la mise en œuvre, de l'exécution et du contrôle de la politique de santé publique dans le domaine de leur compétence. Ils contrôlent l'application des lois et règlements relatifs à l'exercice de la pharmacie et de la biologie médicale, aux activités et aux produits mentionnés à l'article L.5311-1[99] et aux médicaments vétérinaires »[108].

Ce nombre restreint de PHISP par région montre l'ampleur de leurs missions et le déséquilibre entre le nombre d'établissements à inspecter et le nombre de personnes qualifiées recrutées. En effet, en plus des officines de ville, ils ont la responsabilité des PUI d'hôpitaux publics et privés, des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD), des établissements de répartition pharmaceutique, des laboratoires de biologie médicale ou encore des sites de stérilisation d'une région. Une méthode permettant par une analyse rapide d'objectiver les pharmaciens dits « à risque » engendrerait un gain de temps et d'efficacité considérable.

Il a pu être constaté que les prescriptions n'étaient pas toujours conformes voire non règlementaires. Une action auprès des prescripteurs serait un moyen de diminuer le détournement de ces spécialités. Un autre axe d'amélioration pourrait concerner la formation des étudiants en pharmacie, avec une sensibilisation accrue à la règlementation à laquelle ils seront soumis dans l'exercice de leur profession future.

Nous avons pu montrer qu'il était possible et pertinent d'exploiter ces données de ventes de grossistes, qui ont permis de cibler des comportements suspects. De nombreuses autres spécialités font l'objet de mésusages et de détournements (Lyrica®, Umatrope®,…). Le défi restant à relever est une réelle coopération entre les différents acteurs, afin de pouvoir agir efficacement sur ces détournements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé, Syndrome de dépendance, 2016. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/ [Consulté le 28 juillet 2019]
2. INSERM, Pharmacodépendance et mésusages, 2012. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_7.html [Consulté le 28 juillet 2019]
3. Afssaps, Rapport d'activité 2006. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0c91baeb77ce84fca10241a5496a9a82.pdf [Consulté le 28 juillet 2019]
4. Delile J-M, Lazes-Charmetant A, Phénomènes émergents liés aux drogues en 2010. Disponible sur : https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/bord10.pdf [Consulté le 28 juillet 2019]
5. Lovell A, Aubisson S, "Fuitage pharmaceutique, usages détournés et reconfigurations d'un médicament de substitution aux opiacés". Drogue, santé et société, juin 2008, vol.7, no.1, p.297-355. DOI : 10.7202/019625ar
6. Ordre National des Pharmaciens, Lutte contre le trafic de médicaments : ce que peuvent faire les pharmaciens de la distribution. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Lutte-contre-le-trafic-de-medicaments-ce-que-peuvent-faire-les-pharmaciens-de-la-distribution [Consulté le 3 août 2019]
7. Kihm R, Evaluation de la conformité des prescriptions de médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants, thèse, université de Strasbourg, 2018. Disponible sur : http://www.apima.org/img_bronner/Kihm_ordonnances_stupefiants_THESE_R.pdf
8. Convention internationale de l'opium du 23 janvier 1912
9. Chast F, Les origines de la législation des stupéfiants en France. Disponible sur : https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx2009x043x003/HSMx2009x043x003x0293.pdf [Consulté le 4 septembre 2019]
10. Décret portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi du 19 juillet 1815, modifiée et complétée par la loi du 12 juillet 1916, Journal officiel de la République française, 1916. Disponible sur : https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6355267q/texteBrut [Consulté le 14 septembre 2019]
11. Yvorel J-J, "La loi du 12 juillet 1916, première incrimination de la consommation de drogue". Les Cahiers Dynamiques, juillet 2012, vol.56, no.3, p.128-133. DOI : 10.3917/1cd.056.0128
12. Convention unique sur les stupéfiants de 1961

13. Conférence des Nations Unies, Convention de 1971 sur les substances psychotropes. Disponible sur : https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf [Consulté le 14 février 2019]

14. Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses

15. OMS, Traitement de la douleur cancéreuse. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41973/9242544825.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Consulté le 13 février 2019]

16. Direction générale de la santé, Circulaire DGS/DH n°98-586 du 24 septembre 1998 relative à la mise en œuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés. Disponible sur : http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/plan_douleur_1998.pdf [Consulté le 8 janvier 2019]

17. Société française de santé publique, Résultats principaux du rapport réalisé à la demande de la Direction Générale de la Santé, 2001. Disponible sur : https://www.sfsp.fr/content-page/item/944-evaluation-du-plan-triennal-de-lutte-contre-la-douleur [Consulté le 2 juillet 2019]

18. Article L.5123-1 du Code de la santé publique

19. Arrêté du 31 Mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur mentionnés à l'article L.595-1 du Code de la santé publique

20. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé

21. Arrêté du 12 Mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R.5126-1 du Code de la santé publique

22. Article du R.5132-36 du Code de la santé publique

23. Arrêté du 1er Avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale

24. Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Résumé des caractéristiques du produit: buprenorphine 8 mg, 2018. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65021818&typedoc=R&ref=R0323727.htm [Consulté le 8 août 2019]

25. Arrêté du 1er Avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale

26. ANSM, Subutex et génériques, 2014. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques [Consulté le 8 février 2019]

27. Batisse A, Peyrière H, Eiden C et al, "Les principaux faits marquants 2017". Thérapie, octobre 2016, Vol. 71, no.5, p.447-455. DOI : 10.1016/j.therap.2016.04.003

28. OPEMA, *Principaux résultats 2015*. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a014582bde6b6180a222dd1cbc3571.pdf [Consulté le 25 janvier 2019]

29. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, Lutte contre le détournement, le mésusage et le trafic de médicaments, 2015. Disponible sur : https://www.senat.fr/questions/base/2013/qSEQ131209838.html [Consulté le 3 août 2019]

30. Duport C, Phénomènes émergents liés aux drogues : tendances récentes sur les usages de drogues à Marseille en 2017. Disponible sur : https://docs.wixstatic.com/ugd/b5dda5_0192be0a37a7430cba12b66255b19918.pdf [Consulté le 28 janvier 2019]

31. National Institut for Health and Welfare, Finland country drug report 2017. Disponible sur : http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications [Consulté le 2 juillet 2019]

32. Gautronneau V, Pham-Lê J, Le Subutex marseillais rapportait des millions aux Ukrainiens : un vaste trafic démantelé. Disponible sur : http://www.leparisien.fr/faits-divers/le-subutex-marseillais-rapportait-des-millions-aux-ukrainiens-un-vaste-trafic-demantele-29-05-2019-8082165.php [Consulté le 3 août 2019]

33. Sacristan P, Démantèlement d'un vaste trafic international de Subutex. Disponible sur : https://www.lasemainedespyrenees.fr/2019/05/30/demantelement-dun-vaste-trafic-international-de-subutex/ [Consulté le 3 août 2019]

34. Pirnay S, Megarbane B, Declèves X et al, "Buprenorphine Alters Desmethylflunitrazepam Disposition and Flunitrazepam Toxicity in Rats". Toxicological Sciences, novembre 2008, vol.106, no.1, p.64-73. DOI : 10.1093/toxsci/kfn163

35. Cadet-Tairou A, Bello PY, Escot S, Buprénorphine, traitement, mésusages et pratique de prescription. Disponible sur : https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/nr2004si1f.pdf [Consulté le 3 août 2019]

36. HAS, Commission de la transparence : buprénorphine (chlorhydrate de). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16213_SUBUTEX_PIS_RI_Avis2_CT16213.pdf [Consulté le 3 août 2019]

37. ANSM, Informations importantes sur le bon usage du RIVOTRIL® et sur la réduction du conditionnement des comprimés, 2008. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-sur-le-bon-usage-du-RIVOTRIL-R-et-sur-la-reduction-du-conditionnement-des-comprimes [Consulté le 26 janvier 2019]

38. ANSM, Informations importantes sur le bon usage du RIVOTRIL® et sur la réduction du conditionnement des comprimés, 2008. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-sur-le-bon-usage-du-RIVOTRIL-R-et-sur-la-reduction-du-conditionnement-des-comprimes [Consulté le 26 janvier 2019]

39. Arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R5126-1 du code de la santé publique et les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L.6322-1 de ce même code et disposant d'une pharmacie à usage intérieur

40. Article R.5132-30 du Code de la santé publique

41. Cardon S, Usage détourné du Rivotril® : état des lieux et rôle du pharmacien inspecteur de santé publique, mémoire, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, 2011. Disponible sur : https://documentation.ehesp.fr/memoires/2011/phisp/cardon.pdf

42. ANSM, Informations importantes sur le bon usage du RIVOTRIL® et sur la réduction du conditionnement des comprimés, 2008. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-sur-le-bon-usage-du-RIVOTRIL-R-et-sur-la-reduction-du-conditionnement-des-comprimes [Consulté le 26 janvier 2019]

43. ANSM, Rivotril®, 2012. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/RIVOTRIL [Consulté le 24 janvier 2019]

44. ANSM, Soumission chimique : résultats de l'enquête 2016. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6f8b0e63f5ec505d0f137204e22a434c.pdf [Consulté le 8 janvier 2019]

45. La Provence, Les sédatifs partaient en masse depuis Marseille vers le Maghreb, 2009. Disponible sur : https://www.laprovence.com/article/actualites/30004/les-sedatifs-partaient-en-masse-depuis-marseille-vers-le-maghreb.html [Consulté le 3 août 2019]

46. Piper BJ, Desrosiers CE, Fisher HC et al, "A New Tool to Tackle the Opioid Epidemic : Description, Utility, and Results from the Maine Diversion Alert Program". *Pharmacotherapy*, juillet 2017, vol.37, no.7, p.791-798. DOI : 10.1002/phar.1952

47. Pépin G, "Aspects analytique, toxicologique, judiciaire de la soumission chimique : dix ans d'expérience". Annales Pharmaceutiques Françaises, mars 2010, vol.68, no. 2, p.61-75. DOI : 10.1016/j.pharma.2010.01.002

48. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, "Benzodiazepine Poisoning". Drug Saf, juillet 1991, vol.6, no.4, p.247-265. DOI : 10.2165/00002018-199106040-00003

49. Maremmani AGI, Rovai L, Rugani F et al, Clonazepam as Agonist Substitution Treatment for Benzodiazepine Dependence: A Case Report. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570932/ [Consulté le 20 mars 2019]

50. ANSM, Ritaline® 10 mg, comprimé sécable - Notice patient, 2018. Disponible sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=N [Consulté le 4 août 2019]

51. Article L.162-4-2 du Code de la sécurité sociale

52. Micallef J, Frauger E, Palmaro A, "Un exemple d'investigation d'un phénomène « émergent » en addictovigilance : à propos du méthylphénidate". Thérapie, mars 2015, vol.70, no.2, p.191-196. doi : 10.2515/therapie/2015012

53. ANSM, Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf [Consulté le 8 août 2019]

54. Fondation for a drug-free world, La vérité sur la consommation abusive de Ritaline®, 2009. Disponible sur : http://www.ditesnonaladrogue.be/la-verite-sur-la-consommation_abusive_de_la_ritaline-brochure [Consulté le 8 aoüt 2009]

55. ANSM, Concerta®, Quasym®, Ritaline®, 2012. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/CONCERTA-QUASYM-RITALINE [Consulté le 8 août 2019]

56. Lapeyre-Mestre M, Dupui M, Jouanjus E, Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2015. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2e4a929492eafcc848de7f7880e8f4fa.pdf [Consulté 8 février 2019]

57. Descouls M, Le méthylphénidate dans la prise en charge du Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité : de sa pharmacologie à son utilisation, thèse, université Toulouse III, 2015. Disponible sur : http://thesesante.ups-tlse.fr/950/1/2015TOU32043.pdf [Consulté le 8 août 2019]

58. Fonds Actions Addictions, Comment la Ritaline® est devenue la « kiddy coke » des ados français, 2018. Disponible sur : https://www.addictaide.fr/comment-la-ritaline-est-devenue-la-kiddy-coke-des-ados-francais-vice-fr/ [Consulté le 8 août 2019]

59. Grant J-E, Redden S-A, Lust K, "Nonmedical Use of Stimulants Is Associated With Riskier Sexual Practices and Other Forms of Impulsivity". Journal of addiction medicine, novembre 2018, vol.12, no.6, p.474-480. DOI : 10.1097/ADM.0000000000000448

60. ANSM, Résumé des caractéristiques du produit : Skenan® LP 200 mg, 2018. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60696651&typedoc= R&ref=R0328757.htm [Consulté le 8 août 2019]

61. Thériaque, Skenan® LP 200 mg, 2018. Disponible sur : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60696651&typedoc=R&ref=R0328757.htm [Consulté le 4 décembre 2018]

62. Girard J-F, Note d'information du 27 juin 1996. Disponible sur : https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=21897 [Consulté le 21 décembre 2018]

63. Ardid D, “Usage et mésusage des antalgiques”. Revue du Rhumatisme, mars 2009, vol.76, no.6, p.573-579. DOI : 10.1016/j.rhum.2009.03.008

64. Peyriere H, Di Trapani L, Eiden C et al, Détournement et mésusage du sulfate de morphine en France : état des lieux. Disponible sur : http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23256.pdf [Consulté le 15 janvier 2019]

65. Commission des stupefiants et psychotropes, *Compte rendu de la séance du 19 juin 2014*. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/844d3a9c6337a567f5aaf647c65d0e04.pdf [Consulté le 26 janvier 2019]

66. Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, “Doctor Shopping Reveals Geographical Variations in Opioid Abuse”. Pain Physician, 2013, vol.16, no.1, p.89-100. PMID : 23340537

67. Nogué E, Peyrière H, Eiden C et al. “Mésusage du sulfate de morphine en Languedoc-Roussillon – comportement déviant : intérêt d’une double approche”. Revue d'épidémiologie et de santé publique, mai 2015, vol.63, no.S2, p.46-47. DOI : 10.1016/j.respe.2015.03.024

68. Cadet-Taïrou A, Lermenier-Jeannet A, Gautier S, Profils et pratiques des usages de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015. Disponible sur : https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacy9.pdf [Consulté le 24 janvier 2019]

69. Hedegaard H, Miniño A-M, Warner M, “Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2017”. NCHS Data Brief, novembre 2018, no.329, pp.1-8. ISSN : 1941-4935

70. Centers for Disease Control and prevention, Drug Overdose Deaths, 2019. Disponible sur : https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html [Consulté le 3 janvier 2019]

71. Radio-Canada, Crise des opioïdes : Québec hausse son niveau de surveillance, 2017. Disponible sur : https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1018336/crise-opioides-quebec-hausse-niveau-surveillance-deces-colombie-britannique [Consulté le 21 janvier 2019]

72. Centre d'Addictovigilance de Paris, Quelques définitions, 2013. Disponible sur : http://addictovigilance.aphp.fr/glossaire/ [Consulté le 8 août 2019]

73. Article R.5132-99 du Code de la santé publique

74. ANSM, Pharmacodépendance (Addictovigilance), 2017. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2 [Consulté le 8 août 2019]

75. OFDT, Le dispositif SINTES. Disponible sur : https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/FlyerSINTES.pdf [Consulté le 11 juillet 2019]

76. Addiction Méditerranée, Enquêtes TREND - SINTES, 2016. Disponible sur : https://www.addiction-mediterranee.fr/trend [Consulté le 15 février 2019]

77. MILDECA, La mission, 2018. Disponible sur : https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/qui-sommes-nous/la-mission [Consulté le 8 août 2019]

78. ARS Nouvelle Aquitaine, La surveillance des ordonnances suspectes. Disponible sur : https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2018-10/Note_Ordonnances_suspectes_2018.pdf [Consulté le 4 août 2019]

79. Association française des centres d'addictovigilance, NotS, 2012. Disponible sur : http://www.addictovigilance.fr/nots [Consulté le 12 février 2019]

80. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance, Décès Toxiques Par Antalgique : résultats 2017. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ca7b24a92a6796eebd35690e0c33ef7c.pdf [Consulté le 8 août 2019]

81. Association française des centres d'addictovigilance, OPPIDUM, 2018. Disponible sur : http://www.addictovigilance.fr/oppidum [Consulté le 12 février 2019]

82. Loi n° 2004-806 du 9 Août 2004 relative à la politique de santé publique

83. Décret n°2005-1606 du 19 décembre 2005 relatif aux missions des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues et modifiant le code de la santé publique

84. Intervenir-addictions, CSAPA, 2019. Disponible sur : https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/csapa/ [Consulté le 4 septembre 2019]

85. Agence Santé Publique France, Les CSAPA et leurs antennes, 2019. Disponible sur : http://www.drogues-info-service.fr/Adressesutiles/(offset)/40/(lng)/5.3821768/(lat)/43.300771/(address)/13000/(idR)/20474/(country)/FR [Consulté le 4 septembre 2019]

86. Article D.3411-9

87. Article L.3414-1 du Code de la santé publique

88. Direction de l'Inspection, La répartition pharmaceutique : états des lieux et enjeux. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/79e1bb0f7b23522dc0c9cd8460ac20b2.pdf [Consulté le 15 février 2019]

89. Article L.5124-17-2 du Code de la santé publique

90. Article R.5124-59 du Code de la santé publique

91. Ordre National des Pharmaciens, Distribution en gros, 2019. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Distribution-en-gros [Consulté le 15 juillet 2019]

92. Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique, Rôle et missions, 2018. Disponible sur : http://www.csrp.fr/role-et-missions [Consulté le 15 juillet 2019]

93. Turan - Pelletier G, Zeggar H, La distribution du médicament en gros en ville. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf [Consulté le 11 juillet 2019]

94. Arrêté du 30 juin 2000 relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L.5136-1 du Code de la santé publique

95. Article L.5121-5 du Code de la santé publique

96. Décision du 20 février 2014 relative aux bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain

97. ANSM, Grossistes-répartiteurs : l'ANSM prend des mesures à l'encontre des "short-liners" - Point d'Information, 2019. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Grossistes-repartiteurs-l-ANSM-prend-des-mesures-a-l-encontre-des-short-liners-Point-d-Information [Consulté le 15 juillet 2019]

98. Article L.5121-18 du Code de la santé publique

99. Article L.5311-1 du Code de la santé publique

100. Article R.5132-9 du Code de la santé publique

101. Article R.5132-10 du Code de la santé publique

102. Article R.5132-35 du Code de la santé publique

103. Article R.5132-5 du Code de la santé publique

104. Article L.5432-1 du Code de la santé publique

105. Article R.5132-33 du Code de la santé publique

106. ARS PACA, Données du logiciel métier PHAR® de gestion des licences, 2019. [Consulté le 2 octobre 2019]

107. APM International, L'ANSM et l'ordre des pharmaciens s'associent pour détecter les ventes "inhabituelles" de médicaments, 2018. Disponible sur : https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=37867&objet=328332 [Consulté le 26 janvier 2019]

108. Ministère des solidarités et de la santé, Pharmacien inspecteur de santé publique – Externe, 2019. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/metiers-et-concours/les-concours/liste-des-concours-et-examens-par-ordre-alphabetique/article/pharmacien-inspecteur-de-sante-publique-externe [Consulté le 3 octobre 2019]

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- *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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.