

Les effets de la nouvelle règlementation de la codéine sur sa consommation

Amélie Lenormand

▶ **To cite this version:**

Amélie Lenormand. Les effets de la nouvelle règlementation de la codéine sur sa consommation. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329731

HAL Id: dumas-03329731

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329731

Submitted on 31 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29/06/2021

par

Lenormand Amélie

Née le 01/09/1994 à Harfleur

Les effets de la nouvelle règlementation de la codéine sur sa consommation

Président du jury :

- COSTENTIN Jean, Professeur émérite

Membres du jury :

- MONTEIL Christelle, Professeure de Toxicologie
- LELONG Julien, Pharmacien titulaire

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESSEURS : Professeur Loïc FAVENNEC

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie

Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINE	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépato-gastrologie

Mme Céline SAVOYE–COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

TABLE DES MATIERES :

Introduction....18
1. Première partie : Généralités sur la codéine....19
1.1. Différentes formes de codéine....20
1.1.1. La codéine base et ses sels....20
1.1.2. Chlorhydrate de codéine....21
1.1.3. Phosphate de codéine....21
1.1.4. Codéine sulfate.....22
1.2. Procédés d'obtention de la codéine....22
1.2.1. A partir du pavot....22
1.2.2. Obtention par hémisynthèse.....24
1.3. Pharmacocinétique de la codéine....25
1.3.1. Résorption....25
1.3.2. Distribution....25
1.3.3. Métabolisme....25
1.3.3.1. Variabilité du métabolisme hépatique....26
1.3.3.2. Comparaison des différents phénotypes....27
1.3.4. Elimination....29
1.4. Pharmacologie de la codéine....30
1.4.1. Ses indications....30
1.4.1.1. Ses propriétés antalgiques....30
1.4.1.2. Ses propriétés antitussives....31
1.5. Clinique....32
1.5.1. Posologie....32
1.5.2. Effets indésirables....33
1.5.3. Interactions médicamenteuses....33
1.5.4. Précautions d'emploi....35
1.5.5. Contre-indications....36
1.5.6. Femmes enceintes ou qui allaitent....36
1.5.7. Surdosage....38
1.6. Spécialités sur le marché....38
1.6.1. Spécialités antalgiques....38
1.6.2. Spécialités antitussives....40

2. Deuxième partie : Mésusages de la codéine 42
2.1. Substitut d'une drogue 44
2.1.1. Qu'est-ce qu'une drogue ? 44
2.1.1.1. Définitions 44
2.1.1.2. Classification de la dépendance 45
2.1.1.2.1. DSM V 45
2.1.1.2.2. CIM-10 47
2.1.2. Mécanisme de l'addition. 48
2.1.2.1. 1954 : Une expérience marquante. 48
2.1.2.2. Mécanisme neurobiologique. 50
2.1.3. Enquête sur le Néo-codion®. 51
2.1.4. Enquête OPPIDUM 55
2.2. Utilisation festive : Le « purple drank » 56
2.2.1. Origine et composition 56
2.2.1.1. Origine 56
2.2.1.2. La recette magique 57
2.2.1.2.1. Composition 57
2.2.1.2.2. La prométhazine 57
2.2.2. Effets recherchés et utilisation 59
2.2.3. Les risques 60
2.3. Cas cliniques : issues tragiques 60
2.3.1. Ronan, 17 ans. 60
2.3.2. Pauline, 16 ans. 61
3. Troisième partie : Les nouvelles règlemantations et leurs impacts 63
3.1. Les règlementations 64
3.1.1. Les anciennes règlementations 64
3.1.2. La volonté de modifier les règlementations 64
3.1.2.1. Le rapport de l'ANSM 64
3.1.2.2. Les alertes 66
3.1.2.3. La pétition 68
3.1.3. Les règlementations actuelles 70
3.1.4. Les opposants à la nouvelle règlementation 72
3.2. L'impact de ce changement. 72
3.2.1. Enquête sur le volume des ventes 72

3.2.1.1. Questionnaire diffusé aux pharmacies 72
3.2.1.2. Résultats du questionnaire 74
3.2.2. Enquête CEIP-A Paris 76
3.2.2.1. Le questionnaire 77
3.2.2.2. Les résultats 80
3.2.3 Enquête sur la falsification d'ordonnance 68
Discussion 85
Conclusion 87
Bibliographie 90
Annexes 93

Liste des figures :

Figure 1 : Structure chimique de la codéine monohydratée
Figure 2 : Papaver somniferum : branche fleurie.
Figure 3 : Chaine de biosynthèse des alcaloïdes.
Figure 4 : la thébaïne.
Figure 5 : la morphine.
Figure 6 : Principales voies métaboliques de la codéine chez l'homme.
Figure 7 : Illustration de l'expérience de Olds et Milner
Figure 8 : Circuit de la récompense
Figure 9 : Volume des ventes du Prontalgine® en 2017
Figure 10 : Volume des ventes du sirop Euphon® en 2017.
Figure 11 : Volume des ventes du Néo-codion® comprimé en 2017.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Prévalence de métaboliseur ultrarapide au sein de différentes populations.
Tableau 2 : Recommandation d'utilisation de la codéine en fonction du phénotype du CYP2D6
Tableau 3 : Effets pharmacologiques des opioïdes selon les récepteurs.
Tableau 4 : Spécialité antalgiques à base de codéine.
Tableau 5 : spécialités antitussives à base de codéine.
Tableau 6 : Etude comparative des trois enquêtes sur la délivrance du Néocodion® en officine depuis 1992. Issus de l'enquête : 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002.
Tableau 7 : Evolution de la consommation de Néocodion® entre 1992 et 2002 mise en évidence par le programme OPPIDUM. Tableau issu de l'enquête : 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002.

Liste des graphiques :

Graphique 1 : Part en pourcentage des principales substances parmi les antalgiques cités dans OPPIDUM
Graphique 2 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France

Introduction

C'est à Pierre-Jean Robiquet, pharmacien, qu'est due la découverte de la codéine dans les années 1830. Il était pharmacien à Rennes où il avait entrepris des recherches sur les principes actifs de l'opium. C'est en effectuant l'extraction de la morphine de l'opium qu'il parvint à isoler la codéine.

Le docteur C.Warolin, dans l'étude qu'il a consacré à Robiquet Pierre-Jean, *Revue d'histoire de la pharmacie* rapporte qu'après extraction de la morphine de l'opium, les eaux-mères après évaporation laissaient un résidu qui, broyé avec de la potasse et lavé à l'eau, pouvait être réduit en poudre. Après recristallisation, il obtint une substance cristalline qu'il appela codéine. (1)

Depuis l'arrêté du 12 juillet 2017 les médicaments à base de codéine ou méthylmorphine sous forme sirop ressortissent désormais de la liste II des substances vénéneuses. Les autres formes galéniques relèvent dorénavant de la liste I. Il est donc obligatoire depuis cette date d'avoir une prescription médicale pour obtenir ces spécialités en officine.

Cette nouvelle règlementation est due aux nombreux détournements constatés, ainsi qu'à la pharmacodépendance que la codéine peut induire.
Dans la première partie de ce mémoire nous allons nous pencher sur la codéine : son mode d'obtention, son métabolisme, ses différentes propriétés, ses indications, ses contre-indications, ses effets indésirables. Ensuite nous considérons les mésusages dont elle fait l'objet. Enfin nous évaluerons les nouvelles règlementations et leurs conséquences sur sa consommation, notamment à partir de l'enquête que j'ai réalisée auprès de pharmacies.

1. Première partie : Généralités sur la codéine.

1.1. Différentes formes de codéine

La codéine est un alcaloïde de l'opium. C'est un dérivé méthylé de la morphine. La codéine existe sous plusieurs formes.

1.1.1. La codéine base et ses sels

La codéine base ou codéine monohydratée.

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3,H_2O$
Formule littérale : 4,5a-Epoxy-3-méthoxy-17-méthyl-7,8-didéshydromorphinan-6a-ol monohydraté
Poids moléculaire : 317.4.
Point de fusion : 155 à 159°C.
Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.
Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. (2)

La codéine est composée de 4 cycles accolés et d'un cycle ponté :

- Un noyau phényle A
- Un noyau cyclohexane B
- Un noyau cyclohexène C
- Un cycle pipéridine N-méthylé D
- Un cycle 2-3, dihydrofurane E

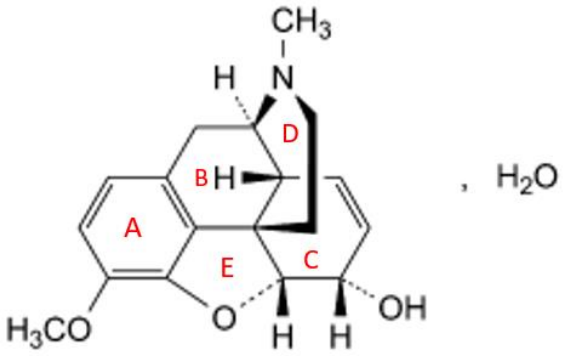


Figure 1 : Structure chimique de la codéine monohydratée

1.1.2. Chlorhydrate de codéine

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3HCl$, $2H_2O$

Formule littérale : Chlorhydrate de 4,5a-époxy-3-méthoxy-17-méthyl-7,8-didéshydromorphinan-6a-ol dihydraté.

Poids moléculaire : 371,9.

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.(3)

1.1.3. Phosphate de codéine

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3H_3PO_4$, $½H_2O$

Formule littérale : Phosphate de 4,5a-époxy-3-méthoxy-17-méthyl-7,8-didéshydromorphinan-6a-ol hémihydraté.

Poids moléculaire : 406,4.

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble ou très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.(4)

1.1.4. Codéine sulfate.

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3\ H_2SO_4,\ 3H_2O$
Formule littérale : Sulfate de 4,5a-epoxy-3-methoxy-17methyl-7,9-deshydromorphinan-6a-ol trihydraté
Poids moléculaire : 750.9.
Aspect : poudre cristalline, blanche.
Solubilité : soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

1.2. Procédés d'obtention de la codéine

La codéine est soit extraite à partir de l'opium du pavot soit et surtout désormais, obtenue par hémisynthèse à partir de deux alcaloïdes : la morphine et la thébaine. La morphine est obtenue à partir du *Papaver somniferum*, quant à la thébaine elle provient de *Papaver bractaeum*. (6) (7)

1.2.1. A partir du pavot

Les propriétés calmantes de l'opium étaient connues 4 000 ans avant que l'on connaisse la morphine et ses autres alcaloïdes. Le pavot est une plante originaire d'Europe du Sud et d'Asie mineure ; il appartient à la famille des papavéracées. Il en existe plusieurs variétés qui comportent des concentrations variables de principes actifs. (8)

Le botaniste américain, Thomas Fulton Bourdillon découvre en 1944 que c'est dans Papaver somniferum que l'on trouve la plus grande concentration en alcaloïdes.

Lorsque la fleur arrive à maturité, l'ovaire se transforme en une capsule qui contient des graines et dont la paroi est remplie de sève. Toute la plante comporte un latex blanc, qui contient les alcaloïdes ; c'est dans la capsule que ce latex est le plus abondant.

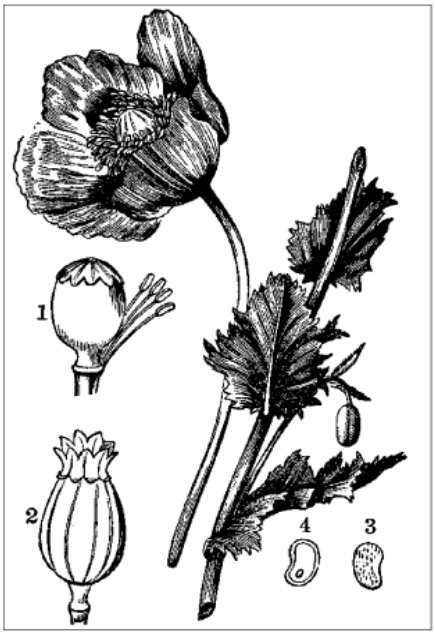


Figure 2 : Papaver somniferum : branche fleurie.

1 – ovaire

2 – capsule

3 et 4 – graines

Pour obtenir l'opium brut, on pratique, par temps sec, des incisions superficielles sur la capsule. Le latex s'écoule alors, il s'oxyde au contact de l'air et se dessèche. De blanc il devient brun et c'est la concrétion ce latex qui est collectée par raclage et qui constitue l'opium.

La poudre d'opium contient de l'ordre de 10% de morphine et 2% de codéine.

1.2.2. Obtention par hémisynthèse.

Par réactions chimiques on peut obtenir de la codéine à partir de la thébaïne et de la morphine.

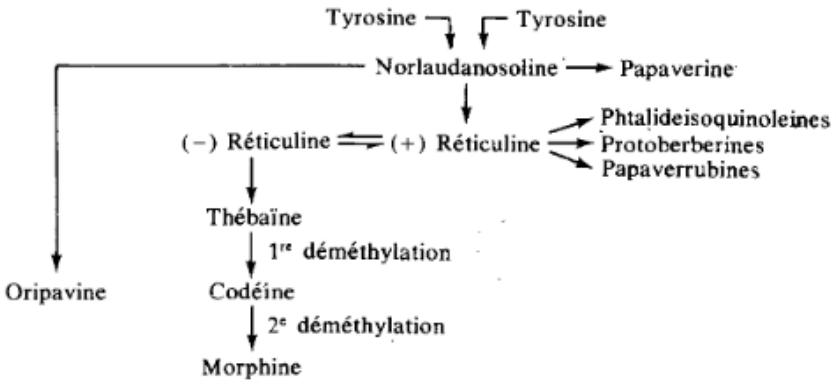


Figure 3 : Biosynthèse des alcaloïdes. (9)

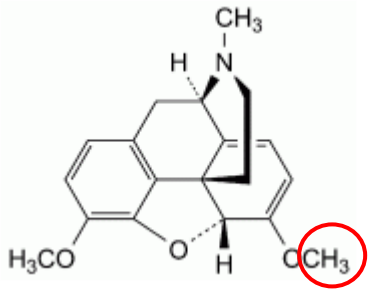


Figure 4 : la thébaïne.

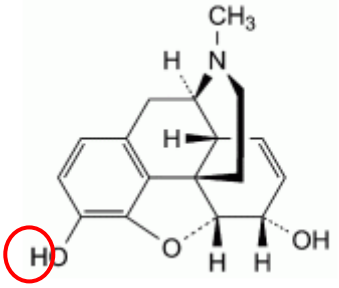


Figure 5 : la morphine.

Le groupement méthyle cerclé de rouge est celui qui différencie la codéine de la morphine.

La thébaine possède un groupement méthyle sur la fonction alcool du cycle C cyclohexène.
Quant à la morphine elle possède une fonction alcool sur le cycle A phényle alors que la codéine possède une fonction méthyle en cette même position 3.

1.3. Pharmacocinétique de la codéine

1.3.1. Résorption

La codéine est très bien résorbée par voie orale. Le pic plasmatique est atteint une heure après la prise. Sa demi-vie est de 2 heures à 4 heures. Après administration de la codéine par voie rectale, son pic plasmatique est atteint 1h30 après l'administration.

1.3.2. Distribution

La liaison de la codéine aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 25% ; elle est largement distribuée dans les tissus.
Elle traverse le placenta ; elle diffuse dans le lait maternel.

1.3.3. Métabolisme

La codéine est métabolisée principalement par le foie, elle l'est en outre au niveau du système nerveux central.

Il y a trois voies de transformation, opérant dans des proportions différentes :

- 60% de glucuroconjugaison en position 6
- 20% de N-déméthylation via le cytochrome P450-3A4 aboutissant à la norcodéine.
- 10% de O-déméthylation via l'enzyme P450-2D6 aboutissant à la morphine.

La morphine est, elle, majoritairement transformée en morphine-3-glucuronide et en morphine-6-glucuronide. (10) (11) (12)

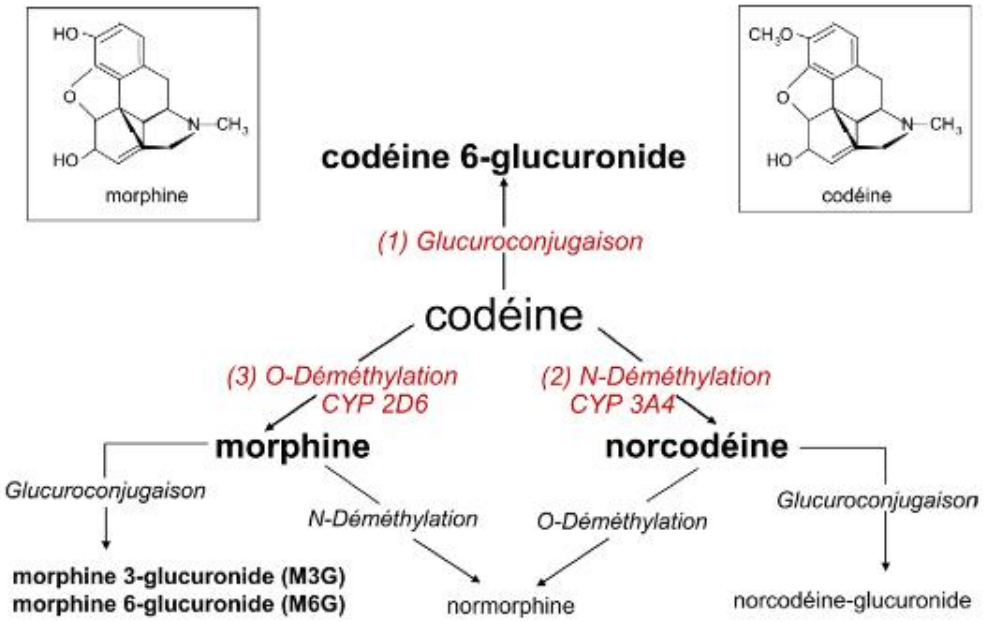


Figure 6 : Principales voies métaboliques de la codéine chez l'Homme.(10)

1.3.3.1. Variabilité du métabolisme hépatique

Nous allons nous intéresser dans cette partie à la transformation de la codéine en morphine via son O-déméthylation, par le cytochrome P450-2D6.

Même si cette voie ne représente en moyenne que 10% du métabolisme de la codéine, il est important de souligner que l'enzyme P450-2D6 est soumise à un polymorphisme génétique important, qui comporte une variabilité inter-éthnique.

Le cytochrome P450 2D6 représente 2% des cytochromes hépatiques ; il participe au métabolisme oxydatif de près de 25% des médicaments.

Il existe plus de 80 variants alléliques de cette enzyme qui codent des activités enzymatiques différentes.
Quand le gène est « normal », les différentes étapes de transcription et de traduction aboutissent à la synthèse d'une enzyme « normale », ce qui conduit à un métabolisme « normal ». Quand le gène est déficient ou non fonctionnel, l'enzyme peut être déficiente voire absente, ce qui conduit à un métabolisme d'un niveau faible à nul. Au contraire, lorsque le gène est dupliqué ou amplifié l'enzyme est surexprimée, conduisant à un métabolisme intense.

Les individus peuvent être classés en 4 groupes selon le niveau d'activité de cette l'enzyme

- Les métaboliseurs « ultrarapides » ayant un métabolisme accéléré.
- Les métaboliseurs « normaux » qui ont une activité enzymatique à un niveau moyen.
- Les métaboliseurs « intermédiaires » dont l'activité enzymatique est diminuée. Les Asiatiques présentent pour 50% d'entre eux ce phénotype (soit une personne sur deux), contre 1 à 2% des Caucasiens.
- Les métaboliseurs « lents », qui ont une déficience enzymatique complète. Environ 7% de la population caucasienne est concernée, alors que les autres ethnies sont rarement touchées.

1.3.3.2. Comparaison des différents phénotypes

Ces différences de phénotypes, et donc de l'activité enzymatique qui en découle, vont concerner particulièrement les métaboliseurs ultrarapides, qui seront de ce fait beaucoup plus affectés par les effets toxiques de surdosage et les effets indésirables.

Un métabolisme très rapide de la codéine en morphine, produira un plus grand taux sérique de morphine circulante.

Le tableau ci-dessous précise le pourcentage de prévalence de métaboliseur ultra rapide dans la population.

Tableau 1 : Prévalence de métaboliseur ultrarapide au sein de différentes populations.

Population	**Pourcentage de prévalence de métaboliseur ultrarapide**
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-américains	3,4% à 6,5%
Asiatiques	1,2% à 2%
Caucasiens	3,6% à 6,5%
Grecs	6%
Hongrois	1 ,9%
Européen du Nord	1% à 2%

Tableau 2 : Recommandation d'utilisation de la codéine en fonction du phénotype du CYP2D6(13)

Phénotype	**Métabolisme**	**Recommandation**	**Alternatives**
Métaboliseur ultra-rapide	Augmentation de la formation de morphine induisant une augmentation des risques de toxicité.	Eviter la codéine, effets toxiques.	Utilisation d'antalgique non métabolisé par le CYP2D6 : morphine et antalgiques non opioïdes
Métaboliseur normal	Formation normale de morphine	Utilisation aux doses usuelles	

Métaboliseur intermédiaire	Diminution de la formation de morphine	Utilisation aux doses usuelles, si la réponse est insuffisante, envisager un autre antalgique	Utilisation du tramadol avec surveillance associée
Métaboliseur lent	Diminution importante de la formation de morphine, codéine inefficace.	Eviter la codéine, manque d'efficacité	Utilisation d'antalgique non métabolisé par le CYP2D6 : morphine et antalgiques non opioïdes

1.3.4. Elimination

L'élimination de la codéine et de ses métabolites est produite en majorité par voie rénale, à hauteur de 85 à 90 %, et essentiellement sous forme de conjugués à l'acide glucuronique.
L'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures.

Les pourcentages de la dose administrée trouvés dans les urines sont environ : (produits libres et produits conjugués)

- 10 % de la codéine déméthylée et trouvé sous forme de morphine. De plus la morphine est éliminée plus lentement que la codéine et ses dérivés.
- 10 % de norcodéine
- 50 à 70 % de codéine.

1.4. Pharmacologie de la codéine

1.4.1. Ses indications

1.4.1.1. Ses propriétés antalgiques

L'OMS a établi une classification des antalgiques, en 3 paliers selon l'intensité de leur action.(14)

- La palier I : indiqué pour les douleurs légères à modérées, comprenant le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Le palier II : pour les douleurs plus importantes. La codéine fait partie de cette catégorie, ainsi que la nalbuphine, le tramadol et les associations entre les substances actives de palier I et de palier II.
- Le palier III : pour les douleurs très intenses, la morphine.

La codéine fait partie des « opiacés faibles ». Son action antalgique est due exclusivement à une stimulation des récepteurs opioïdes de type mu. La dihydrocodéine a un effet antalgique qui équivaut à un dixième de celui de la morphine.

Il existe 3 types d'opioïdes endogènes : les enképhalines, les dynorphines et les endomorphines. Les opioïdes et opiacés agissent en mimant leur action. Trois types de récepteurs ont été caractérisé : les récepteurs mu, kappa et delta.

Les différents opioïdes et opiacés stimulent un ou plusieurs de ces récepteurs ; ils ont une affinité qui diffère selon les substances, ce qui aboutit à une plus ou moins grande activité antalgique.(15)

Tableau 3 : Effets pharmacologiques des opioïdes selon les récepteurs.(16)

	Récepteurs	Effets pharmacologiques
Mu (μ)	μ_1	Analgésie supraspinale (produit la plus grande partie de l'effet analgésique), analgésie périphérique
	μ_2	Analgésie spinale, myosis, dépression respiratoire, euphorie, dépendance physique, diminution de la motilité gastrique (constipation)
Kappa (κ)	κ_1	Analgésie spinale, myosis (moins que μ_2)
	κ_2	Dysphorie, *psychotomimesis* (désorientation et/ou impression de dépersonnalisation)
	κ_3	Analgésie supraspinale
Delta (δ)	δ	Analgésie spinale

1.4.1.2. Ses propriétés antitussives

Outre son effet antalgique, la codéine exerce des propriétés antitussives.

La toux est une expiration brusque et bruyante de l'air contenu dans les poumons. Elle est provoquée par une irritation ou un blocage des vois respiratoires.

Le centre de la toux est situé dans la zone dorsolatérale du bulbe. L'irritation des zones tussigènes telles que les muqueuses pharyngées, trachéales ou bronchiques, déclenche l'arc réflexe de la toux. (17)

- Les voies afférentes sont les nerfs pneumogastriques et sympathiques
- Les voies efférentes sont les nerfs intercostaux, les nerfs phréniques et des filets bronchoconstricteurs du nerf pneumogastrique

Pour obtenir une action antitussive et inhiber l'arc réflexe de la toux, on utilise des substances agissant sur ces zones.

Les antitussifs opiacés ont une action centrale qui se situe au niveau du centre de la toux.
Il existe deux catégories d'antitussif opiacés :

- Les dépresseurs du centre respiratoire dont fait partie la codéine, mais également la pholcodine et la codéthyline.
- Les non dépresseurs du centre respiratoire qui sont le dextrométorphane et la noscapine. (18)

1.5. Clinique

1.5.1. Posologie

Chez l'enfant :
La dose quotidienne de codéine recommandée est de 3 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises.
La dose maximale de codéine est de 1 mg/kg par prise et de 6 mg/kg par jour.

Chez l'adulte :
La dose quotidienne de codéine recommandée est de 30 à 60 mg toutes les 4 à 6 heures.
La dose maximale est de codéine est de 100 mg par prise et de 300 mg par jour.

1.5.2. Effets indésirables

Les effets indésirables, les même pour tous les opiacés sont d'une intensité différente en fonction de la molécule.
Il s'agit :

- Sédation, euphorie, dysphorie
- Myosis, rétention urinaire
- Bronchospasme, dépression respiratoire
- Constipation, nausées, vomissements
- Somnolence, états vertigineux
- Troubles de la vigilance
- Tolérance et dépendance
- Réaction d'hypersensibilité

1.5.3. Interactions médicamenteuses

Les associations déconseillées :

- Avec les agonistes-antagonistes morphiniques, tels que la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine qui diminuent l'effet antalgique par occupation compétitive des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- Avec les morphiniques antagonistes partiels avec selon la dose, une de diminution voire une abolition de l'effet antalgique par un mécanisme d'antagonisme compétitif.

Associations à prendre en compte :
En raison d'un risque majoré de dépression respiratoire, qui pourrait être fatale en cas de surdosage.

- Autres analgésiques opiacés ou opioïdes tels : alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, tramadol, dihydrocodéine, fentanyl, sufentanil, hydromorphone, oxycodone, morphine, péthidine, rémifentanil, phénopéridine
- Antitussifs « morphine-like » comme le dextrométhorphane, la noscapine, la pholcodine
- Antitussifs morphiniques
- Benzodiazépines
- Barbituriques
- Méthadone

A cause d'une majoration de la dépression du système nerveux centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machine.

- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution à l'héroïne)
- Neuroleptiques
- Barbituriques
- Benzodiazépines
- Anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate)
- Hypnotiques
- Antidépresseurs sédatifs : amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine
- Antihistaminiques H1 sédatifs
- Antihypertenseurs centraux
- Baclofène
- Thalidomide.

1.5.4. Précautions d'emploi

Certaines précautions d'emploi doivent être considérée lors de la prescription ; elles sont à rappeler lors de la délivrance, et devront être respectées lors de la prise de codéine notamment :

- Majoration de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques par la consommation d'alcool.
- Altération de la vigilance qui peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Dans les cas d'hypertension intracrânienne la codéine comporte le risque de l'augmenter.
- Chez les patients cholécystectomisé : la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive, étant donné son action antitussive la codéine peut entraver l'expectoration.
- Chez le sujet âgé, diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandé. Il sera possible dans un deuxième temps d'augmenter cette posologie en fonction de la tolérance et des besoins.
- Réaction positive aux tests de dopage qu'il est important de notifier, particulièrement pour les sportifs.
- Il est recommandé de diminuer progressivement la dose après un traitement d'une certaine durée pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage.

1.5.5. Contre-indications

La codéine est contre-indiquée :

- Chez les insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires
- Chez le patient asthmatique, pour les mêmes raisons que précédemment
- En cas d'hypersensibilité à la codéine
- Au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle, à distance de la tétée.

(15) (19)

1.5.6. Femmes enceintes ou qui allaitent

Les données exposées dans cette partie sont issues du CRAT : le Centre de référence sur les Agents Tératogènes. C'est un site d'information qui référencie les risques de certaines substances pendant la grossesse et les recommandations à suivre.

Dans un premier temps, sont données des informations sur l'état des connaissances.

Pour ce qui est de l'aspect malformatif, lors du premier trimestre de la grossesse les données sur les femmes enceintes exposées à la codéine sont rassurantes. Certaines études ont cependant noté la possibilité de malformations cardiaques mais elles ne sont pas actuellement confirmées.

A la période néonatale, la codéine peut être responsable d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né, lorsqu'elle a été utilisée à doses supra thérapeutiques chez la mère.

Le syndrome de sevrage (état de manque) chez le nourrisson comporte un ensemble de manifestation. Il s'agit principalement de signes neurologiques, respiratoires et digestifs qui peuvent durer quelques jours à quelques mois.

Les recommandations du CRAT :
La femme enceinte : l'utilisation de la codéine aux posologies usuelles est possible.

L'allaitement : plusieurs données ont été recueillies et elles ont montré que 7% de la dose administrée à la mère peut être retrouvée chez l'enfant.
Une partie de la codéine étant métabolisée en morphine, l'enfant va donc en recevoir également. Les concentrations plasmatiques de morphine peuvent atteindre 20% des concentrations analgésiques pédiatriques de morphine.
Des effets ont été observés à une semaine de vie chez plusieurs nourrissons de mère traitées par la codéine.
Un nouveau-né est décédé d'une intoxication à la morphine à 13 jours, à la suite d'un traitement par la codéine de sa mère, après des explorations il a été montré que la mère était du type génétique de métaboliseur « ultra-rapide », ce qui a augmenté le taux de morphine circulant.
C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser un autre antalgique durant l'allaitement. (20) (21)

1.5.7. Surdosage

Signes chez l'enfant :

Ralentissement de la fréquence respiratoire avec pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes liés à la libération d'histamine, avec « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Signes chez l'adulte :

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). (22)

Il est important de noter que 60 mg de codéine équivalent à 10mg de morphine par voie orale.

1.6. Spécialités sur le marché

Les spécialités qui dans le Tableau II sont dans des cadres teintés en bleu sont celles qui étaient disponible en vente libre avant les nouvelles règlementations, elles n'étaient donc pas « listées ».

1.6.1. Spécialités antalgiques

Tableau 4 : Spécialité antalgiques à base de codéine.

Spécialité	Substance active	Liste
ALGISEDAL, comprimé	Codéine phosphate	Liste I
ANTARENE CODEINE 200 mg /30 mg, comprimé pelliculé	Codéine phosphate	Liste I

ANTARENE CODEINE 400 mg /60 mg, comprimé pelliculé	Codéine phosphate	Liste I
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé sécable	Codéine phosphate	Liste I
CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable	Codéine phosphate	Liste I
CODOLIPRANE 500 mg/30mg comprimé	Codéine phosphate	Liste I
CODOLIPRANE 500 mg/30mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
CODOLIPRANE 500 mg/30mg gélule	Codéine phosphate	Liste I
DAFALGAN CODEINE comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
DAFALGAN CODEINE comprimé pelliculé	Codéine phosphate	Liste I
DICODIN LP 60 mg comprimé LP	Dihydrocodéine tartrate	Liste I
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé	Codéine phosphate	Liste I
KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé		Liste I
LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé	Codéine phosphate	Liste I
NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé	Codéine	Liste I
PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE MYLAN comprimé	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable	Codéine phosphate	Liste I

PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PARACETAMOL CODEINE TEVA 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable	Codéine phosphate	Liste I
PRONTALGINE, comprimé	Codéine phosphate	Liste I

1.6.2. Spécialités antitussives

Tableau 5 : spécialités antitussives à base de codéine.

Spécialité	Substance active	Liste
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop	Codéine	Liste II
EUPHON, sirop	Codéine	Liste II

NEO-CODION, comprimé enrobé	Codéine camphosulphonate	Liste I
NEO-CODION ADULTES, sirop	Codéine camphosulphonate	Liste II
PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop	Codéine phosphate	Liste II
PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobé	Codéine phosphate	Liste I
POLERY ADULTES, sirop	Codéine	Liste II
POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop	Codéine	Liste II
PULMOSERUM, solution buvable	Codéine	Liste I
TUSSIPAX, comprimé pelliculé	Codéine	Liste I
TUSSIPAX, sirop	Codéine	Liste II
VEGETOSERUM ADULTES, sirop	Codéthyline	Liste II

(22) (23)

2. Deuxième partie : Mésusages de la codéine.

Le mésusage consiste en un usage détourné ou abusif de quelque chose. En ce qui concerne le médicament cela correspond à une utilisation non conforme au résumé des caractéristiques du produit.

Le pharmacien est responsable du bon usage des médicaments.

Selon l'ordre des pharmaciens 7 % des jeunes de 16 ans ont expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool « pour planer ou se défoncer ».
L'utilisation « non médicale » d'un médicament est un véritable problème de santé publique.

En 2007, l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) alertait sur le fait que l'abus de médicaments délivrés sur ordonnance dépasserait la consommation de drogues illicites telles que la cocaïne ou l'héroïne, notamment en Europe.(24)

La codéine, disponible en vente libre avant juillet 2017, a constitué pendant des années une voie de recours pour les héroïnomanes. Elle était utilisée à des fins de substitution par les consommateurs d'héroïne mais également pour diminuer les effets de la « descente » lors de la prise d'ecstasy ou de cocaïne.

Outre sa consommation par les toxicomanes, la codéine fait l'objet d'une consommation festive notamment chez les jeunes de moins de 25 ans. Elle est consommée sous la forme d'un breuvage violet surnommé le Purple drank.(25)

2.1. Substitut d'une drogue

2.1.1. Qu'est-ce qu'une drogue ?

2.1.1.1. Définitions

Explicitons ce qu'est une drogue ainsi que les différents éléments qui lui sont associées, notamment la notion de dépendance, d'addiction et d'état de manque.
Une drogue se définit comme une substance psychotrope, naturelle ou synthétique, généralement nuisible pour la santé, susceptible de provoquer une toxicomanie/pharmacodépendance, et consommée en dehors d'une prescription médicale.

Une drogue modifie et souvent perturbe le fonctionnement du système nerveux central au point de pouvoir modifier les états de conscience.

On distingue les drogues licites, telles que l'alcool, le tabac, qui n'en sont pas moins dangereuses, des drogues illicites, telles que le cannabis, la cocaïne, l'héroïne …

Toute drogue crée un état de dépendance psychique chez son consommateur. Le sujet dépendant à cette substance, lui est assujetti.
La dépendance correspond au besoin impérieux que ressent le sujet dépendant de consommer sa drogue.

Lorsque le toxicomane est privé de sa drogue, apparaît alors un état de manque, d'abstinence. Il se manifeste par des signes psychiques et éventuellement physiques.

Les signes psychiques correspondent à une sensation de malaise, d'anxiété, d'angoisse, d'incomplétude, de frustration et de nervosité chez le consommateur pouvant aller jusqu'à la dépression.
Les signes physiques de la privation, de l'abstinence, « du manque » varient en fonction de la substance. Le toxicomane peut ressentir des douleurs, des modifications de sa température et de sa pression artérielle, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, des modifications de son péristaltisme, une sudation, des tremblements, des convulsions…

L'ensemble de ces signes fait redoubler l'envie de consommer sa drogue. Après un moment d'abstinence, le syndrome de manque se fait ressentir et se manifeste un certain temps après la dernière consommation de sa drogue. Le sujet est soulagé par une nouvelle consommation de sa drogue, la dépendance va aller en s'intensifiant. Le consommateur entre ainsi dans un cercle vicieux.

2.1.1.2. Classification de la dépendance

Il existe différentes classifications pour la caractériser et mesurer la dépendance.

2.1.1.2.1. DSM V

Il existe une classification internationale qui repose sur des critères définis répertoriés dans le Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders dont la cinquième édition est parue en 2013. C'est le : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

La dépendance est définie dans le DSM V comme une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu et répété malgré des problèmes physiques et/ou psychiques que crée la substance.

Il y a 11 critères diagnostics du DSM V :

- Besoin impérieux et irrépressible de consommer la substance ou s'adonner à un jeu (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Temps important consacré à la recherche de la drogue ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, regroupant l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation de la drogue ou de la pratique du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage de la drogue en cas de risque physique
- Survenue de problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour tenter de diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites par empiètement du temps consacré à la consommation ou de la pratique du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les atteintes physiques ou psychologiques

En fonction du nombre de critères, le consommateur va pouvoir évaluer le niveau de son addiction.

- Présence de 2 à 3 critères : addiction faible
- Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée
- Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

2.1.1.2.2. CIM-10

Créé par l'Organisation Mondiale de la Santé le CIM-10 est la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé.
Il définit 6 critères :

- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- Difficultés à contrôler l'utilisation de sa drogue (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- Syndrome de sevrage quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- Poursuite de la consommation de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives

Il y a dépendance si le sujet est concerné par 3 critères dans une même année.

Le CIM fait une description clinique de la dépendance cela correspond à 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).
Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement.(26)

2.1.2. Mécanisme de l'addition.

2.1.2.1. 1954 : Une expérience marquante.

Deux chercheurs canadiens, Peter Milner et James Olds, de l'université de McGill, ont fait une découverte importante en réalisant une expérience avec des rats.

Ils effectuaient des recherches sur le système réticulé du mésencéphale qui régule le cycle veille / sommeil en utilisant des électrodes implantées dans certaines régions du cerveau. Ces électrodes étaient reliées à un générateur électrique pour activer certaines régions cérébrales.
Quand le circuit était fermé, il y avait activation des régions cérébrales situées à l'aplomb de ces électrodes.

Sur un des rats dont les électrodes étaient placées au niveau du septum ils ont remarqué qu'il s'adonnait à des stimulations répétitives.

Ils ont placé l'animal dans une boite et ont identifié 4 points précis de A à D. Lorsque le rat se rendait sur le point A, les chercheurs envoyaient une stimulation électrique. Le jour suivant le rat se rendait davantage sur ce fameux point A. Par la suite ils ont envoyé les mêmes stimulations lorsque le rat se rendait sur le point B, et il se produisit le même phénomène et l'animal se focalisa sur ce point B.

Olds et Milner ont ensuite réalisé une expérience avec une boite dans laquelle se trouvait un levier sur lequel le rat pouvait appuyer lui-même et ainsi s'envoyer une stimulation électrique. Le résultat fut tel que le rat activait le levier plus de 7000 fois par heure. Ils ont réalisé que ce phénomène était lié au plaisir, c'était bien le centre du plaisir qui était stimulé à cet endroit.

Les rats étaient tellement focalisés sur ce levier qu'ils négligeaient tout autre stimulus tel que la nourriture, l'eau ou une femelle en chaleur placée près d'eux.

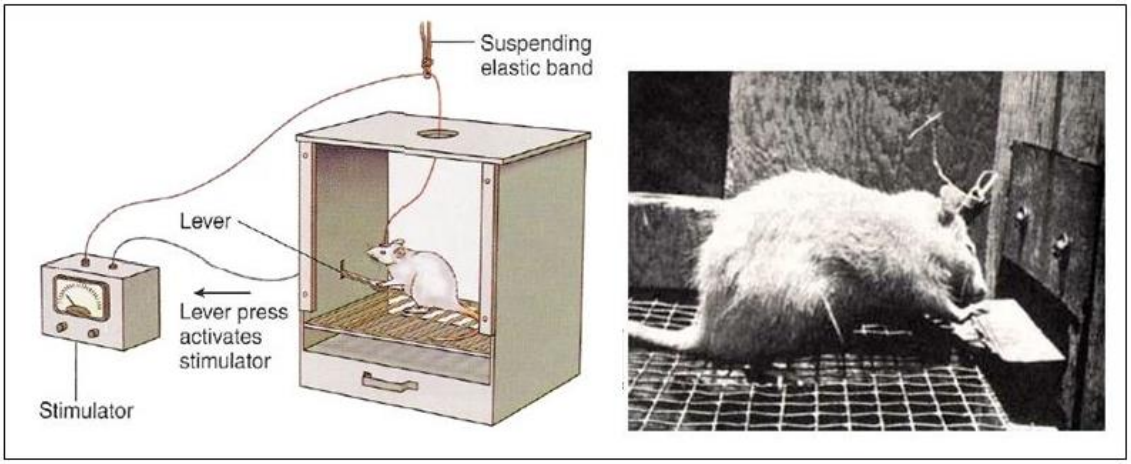


Figure 7 : Illustration de l'expérience de Olds et Milner(27)

Ils ont ensuite par de de nouvelles expériences pu cartographier le « circuit de récompense ». (28)

2.1.2.2. Mécanisme neurobiologique.

L'addiction correspond à l'incapacité pour un sujet d'arrêter de consommer une drogue, malgré la connaissance de sa toxicité ainsi que les conséquences que cela peut entraîner. Cela est due à la sensation de plaisir ressentie par le sujet dépendant.
Le mécanisme de l'addiction repose sur le système de récompense, c'est le circuit qui permet à un sujet de ressentir toute sorte de plaisir : de la réussite à un examen, la satisfaction après une épreuve sportive ; la consommation d'aliments appréciés ; ou encore la prise de drogue.

Le circuit de la récompense agit tel un baromètre du bien-être, indiquant dans quel état de notre humeur nous sommes en relation avec la quantité de dopamine libérée dans le noyau accumbens. Les drogues agissent en intensifiant cette transmission par une action biochimique et vont modifier notre état en activant ce circuit.

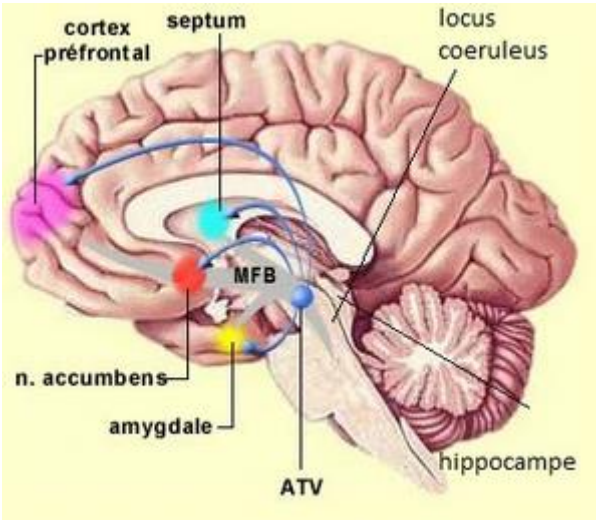


Figure 8 : Circuit de la récompense.(29)

Dans l'aire du tegmentum ventral naissent plusieurs milliers de neurones, dont en particulier des neurones dopaminergiques. Ces neurones

projettent sur différentes structures telles que le noyau accumbens, le cortex préfrontal, le septum, l'hippocampe.

Le cortex préfrontal est le centre de la motivation, l'amygdale celui des émotions et l'hippocampe est un des centres de la mémoire.
Toutes ces structures projettent sur l'hypothalamus qui régule les fonctions non conscientes. L'aire du tegmentum ventral reçoit des informations et les transmet sous la forme d'une modification de la libération de dopamine par les terminaisons des neurones qui en émanent.

Les drogues modifient le fonctionnement normal du circuit de la récompense en induisant une libération de dopamine dans le noyau accumbens ; de ce fait le toxicomane va abuser des substances pour entretenir un niveau élevé de la transmission dopaminergique dans cette structure.

Le niveau de libération de dopamine varie selon la drogue consommée, la dose, la manière de la consommer, et selon l'individu.

2.1.3. Enquête sur le Néo-codion®.

Entre 1992 et 2002 une enquête a été réalisé sur le détournement du Néocodion®.
L'enquête est intitulée « 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002 ». Elle a été menée par C.Armand, H.Lambert membres du CEIP (Centre d'évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) de Nancy ; X.Thirion, C.Saillard membres du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de

Marseille et M.Lapeyre-Mestre membre du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Toulouse.

Depuis longtemps le Néocodion® est utilisé dans un but de substitution des opiacés ou des opioïdes chez des sujets dépendant à ces drogues. Il est utilisé pour « gérer » les effets de la descente de la cocaïne ou de l'ecstasy mais également pour majorer l'ivresse produite par avec l'alcool ou le cannabis.
Les données ont été recueillis par un réseau national constitué de six CEIP et par le programme OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. OPPIDUM a été mis en place en 1990 par le CEIP de Marseille, c'est un système d'information permettant de recueillir des données sur les produits licites ou illicites, susceptibles d'entraîner des pharmacodépendances ou des usages abusifs.

Tableau 6 : Etude comparative des trois enquêtes sur la délivrance du Néocodion® en officine depuis 1992. Issus de l'enquête : 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002.

Années	1992 (n = 958)	1997 (n = 1837)	2002 (n = 2539)
Nombre de pharmacies	96	525	648
Sexe			
Hommes (%)	77	73,8	67,2
Femmes (%)	23	26,2	32,8
Sex ratio	3,3	2,8	2
Client habituel			
Oui (%)	62,1	64	76,3
Non (%)	37,1	36	23,3
Nombre de demandes de Néocodion®	958	1837	1365
Nombre moyen de demandes par pharmacie	9,9	3,5	2,1
Nombre de boîtes demandées par le client	1,3	1,1	1,3
Usage détourné			
Oui (%)	62,9	64	71,4
Non (%)	37,1	36	13,5

n = nombre de délivrances de Néocodion®.

Ce tableau est extrait du rapport de l'enquête réalisée.

A noter qu'en 1992 les données sont issues du CEIP de Marseille et ce n'est qu'à partir de 1995 que les données sont nationales.

Pour obtenir les résultats ci-dessus 1253 pharmacies ont été sollicités et 648 ont répondu soit plus 50%.

Dans ce cas il est important souligner que les pharmaciens estiment que l'usage du Néocodion® correspond majoritairement à un usage détourné, cela atteint même 71,4% pour l'année de 2002.

Tableau 7 : Evolution de la consommation de Néocodion® entre 1992 et 2002 mise en évidence par le programme OPPIDUM. Tableau issu de l'enquête : 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002.

Années	1992 (n = 31)	1997 (n = 48)	2002 (n = 29)
Consommation quotidienne (%)	73,1	71,7	58,6
Dose supérieure à l'AMM (%)		100	86,7
Effet recherché			
Positif (%)	25	28,3	62,1
Correcteur (%)	75	71,7	37,9
Polyconsommation (%)	64,5	75	86,2

a En 1992, l'enquête n'a eu lieu que dans la région Corse-PACA. Les données sont nationales à partir de 1995.

AMM = autorisation de mise sur le marché ; **n** = nombre de fiches Néocodion®.

Ce tableau est également extrait de l'enquête.

Il montre que l'utilisation du Néocodion comme correcteur des effets d'une drogue était largement majoritaire en 1992 et 1997 et s'élevait à plus 70% des effets recherchés. On peut également constater qu'en 2002 la tendance s'est inversée, ce n'est plus l'effet correcteur mais bien « l'effet positif » qui est le plus recherché.

« L'effet positif » correspond à un état d'ivresse que procure la codéine, ivresse majorée si elle est utilisée en association avec d'autres substances comme l'alcool.

On peut également noter que les doses utilisées sont dans la majorité des cas 100% en 1997 et 86,7% en 2002 supérieures aux doses mentionnées dans l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

L'enquête du programme OPPIDUM pratiquée auprès des pharmaciens a révélé qu'en 10 ans il y avait eu une nette diminution de la consommation du Néocodion, par semaine la demande est passée de 9,9 boites à 2,1.

L'enquête montre également que l'utilisation substitutive a diminué de moitié au profit d'une utilisation plus ponctuelle dans un but de recherche de sensation. Le rapport indique que cette modification des effets recherchés est corrélée à une augmentation des prises ponctuelles de Néocodion® utilisé à des fins récréatives.(30)

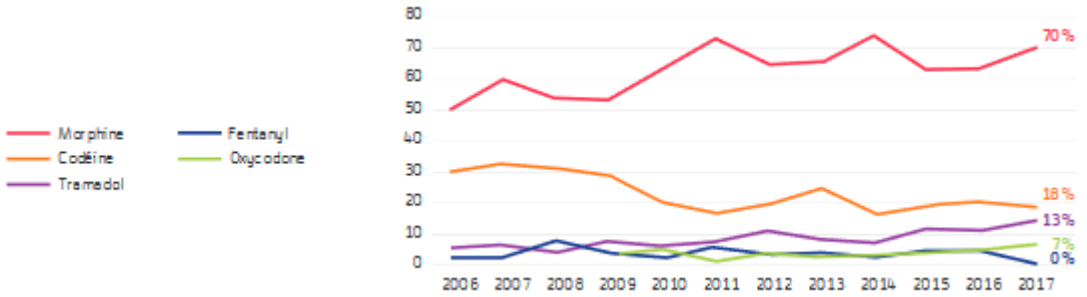
2.1.4. Enquête OPPIDUM

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

C'est une étude annuelle réalisée auprès des usagers de drogues qui fréquentent des structures de soins spécialisées. Une étude a été mené sur la consommation des antalgiques opioïdes par ces usagers.

Sur 246 sujets la consommation d'opioïdes est passée de 28% à 46% de 2006 à 2017.

La morphine arrive en première position. La codéine est en deuxième position ce qui reflète bien son utilisation comme substitut de drogue.



Graphique 1 : Part en pourcentage des principales substances parmi les antalgiques cités dans OPPIDUM(31)

2.2. Utilisation festive : Le « purple drank »

2.2.1. Origine et composition

2.2.1.1. Origine

Le « purple drank » est un cocktail originaire du Sud des Etats-Unis. Les premières utilisations dates de 1960-1970 ; il s'est diffusé à partir des années 1990.
C'est un cocktail consommé particulièrement par les jeunes en raison de son faible coût, de son libre accès ; et notamment grâce à la promotion qu'en font certains rappeurs Américains dans leurs chansons.

Des rappeurs Américains célèbres comme Lil Wayne, font l'apologie de ce dangereux cocktail, comme dans la chanson intitulée « Me and my drink » ; il n'est malheureusement pas le seul, il y a également le chanteur Drake, la chanteuse Nicky Minaj, le rappeur Eminem, le rappeur ASAP Rocky dans son titre « Purple swag ».
On peut d'ailleurs voir dans certains clips musicaux des verres remplis d'une solution violette représentant ce fameux cocktail.

Aujourd'hui cela ne se limite plus à ces rappeurs Américains, il y a également des rappeurs Français qui en font la promotion, ce cocktail ayant franchi les frontières fait de plus en plus parler de lui.

Ce purple drank peut être retrouvé sous d'autres noms comme lean, syrup, syzzurp, the barre, Texas tea.

Aux Etats-Unis le sirop codéiné utilisé comporte un colorant violet d'où le nom de purple drank que l'on peut traduire par « boisson violette ».

2.2.1.2. La recette magique

2.2.1.2.1. Composition

Le mélange est composé :

- D'un sirop contre la toux à base de codéine
- D'un antihistaminique
- De soda, généralement du Sprite.

(32)

De nombreuses recettes sont données sur internet, dans divers forums. En France c'est le sirop Euphon® qui est le plus utilisé, associé au Phénergan® comme antihistaminique.

L'antihistaminique a d'abord été utilisé pour palier le prurit qui peut être causé par une libération d'histamine due à une consommation excessive de codéine. Les utilisateurs se sont vite rendu compte que les effets étaient potentialisés par cette association.
En effet la prométhazine est un antihistaminique H1, franchissant la barrière hémato-encéphalique et de ce fait dépresseur du système nerveux central mais aussi un anticholinergique muscarinique.

2.2.1.2.2. La prométhazine

Le Phénergan® (prométhazine) est un antihistaminique H1 de la famille des phénothiazines. Il est indiqué dans les manifestations allergiques et dans l'insomnie occasionnelle ou transitoire.

Les contre-indications du Phénergan® :

- Hypersensibilité aux antihistaminiques
- Enfant de moins de 15 ans

- Antécédents d'agranulocytoses provoqués par d'autres phénothiazines
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques de par son effet anticholinergique muscarinique
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen
- Allergie au blé en raison de la présence d'amidon de blé

Son utilisation est déconseillée en association avec :

- Le sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- L'alcool : majoration de l'effet sédatif avec altération de la vigilance.

Dans les associations à prendre en compte on retrouve :

- Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques) induisant une majoration de la dépression centrale
- Atropine et autres substances atropiniques : additions des effets indésirables.

Les effets indésirables du Phénergan® :

- Effets neurovégétatifs :
    - Somnolence ou sédation
    - Effets atropiniques qui peuvent induire :
        - Une sècheresse des muqueuses
        - Des troubles de l'accommodation
        - Mydriase
        - Risque de rétention d'urine
        - Constipation

        - Des palpitations cardiaques tachycardie
    - Hypotension orthostatique
    - Troubles de l'équilibres, vertiges, baisse de la mémoire, baisse de la concentration
    - Incoordination motrice, tremblements
    - Confusion mentale, hallucinations
    - Plus rarement excitation avec agitation, nervosité, insomnie
- Réactions de sensibilisation :
    - Erythème, eczéma, prurit, purpura, urticaire
    - Œdème et plus rarement œdème de Quincke
    - Choc anaphylactique
    - Photosensibilisation
- Effets hématologiques :
    - Leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle
    - Thrombocytopénie
    - Anémie hémolytique

Dans le résumé des caractéristiques du produits il est déconseillé d'associer le Phénergan® à d'autres dépresseurs du système nerveux central comme la codéine, or c'est bien ce que recherchent les utilisateurs du « purple drank » en mélangeant ces deux produits.
De plus la consommation de cette boisson est souvent associée à l'alcool, ce qui majore la sédation. (33)

2.2.2. Effets recherchés et utilisation

La consommation de ce cocktail induit une sédation. La codéine induit un sentiment d'euphorie et de somnolence.
La prométhazine renforce l'effet sédatif. La consommation d'alcool va quant à elle potentialiser les effets psychotropes.

Ce « purple drank » provoque un sentiment de toute puissance et des effets hallucinations(34)

2.2.3. Les risques

L'intoxication due à ce cocktail peut aller jusqu'à la détresse respiratoire, le coma et peut mettre en jeu le pronostic vital dans les cas les plus graves.

La codéine peut exposer à des risques de dépendance et de tolérance, de dépression respiratoire, somnolence, prurit, vomissements et une ataxie.

La prométhazine comme on l'a vu précédemment, peut induire une somnolence, hypotension orthostatique, des vertiges, de la confusion, des hallucinations ; elle diminue le seuil épileptogène.

2.3. Cas cliniques : issues tragiques

Il y a eu malheureusement des décès d'adolescents en France liés à cette consommation de codéine. Il m'a semblé important de montrer que des risques existent dont l'issue peut être tragique.

2.3.1. Ronan, 17 ans.

Ce jeune garçon est décédé d'une overdose après un arrêt cardio-respiratoire à la suite de la consommation de purple drank.
Ronan a été retrouvé inconscient chez un ami avec qui il a consommé le cocktail, les pompiers ont tenté de le réanimer sans succès.

Ronan avait consommé une bière et de la codéine a été retrouvé dans son sang après des analyses toxicologiques. Il s'était procuré à la pharmacie un sirop pour la toux à base de codéine ainsi que des comprimés codéinés. Les gendarmes ont également retrouvé d'autres médicaments à côté du lit, contenant de la codéine à un haut dosage, rendus disponibles grâce à l'ordonnance destinée à la maman de son ami.
Les deux amis avaient dissous les comprimés dans de l'eau de « Perrier » pour faire un cocktail.

Ronan était en deuxième année de Polytechnique à Paris, il avait 2 ans d'avance sur ses congénères ; c'était un passionné de musique. Selon sa maman il n'avait jamais été attiré par la drogue et « avait la tête sur les épaules ».

La codéine induit une détresse respiratoire à forte dose. Le fait que Ronan était asthmatique a pu précipiter son décès.(35)

2.3.2. Pauline, 16 ans.

Sa maman trouve Pauline inconsciente dans sa chambre.
La jeune fille consommait de la codéine tous les jours depuis un an, comme une drogue.
C'est en découvrant le journal intime de Pauline que la maman découvre qu'elle se procurait régulièrement de la codéine en pharmacie, elle explique qu'elle faisait le tour des pharmacies en évitant de passer plusieurs fois dans la même pour ne pas se faire repérer.

Le matin du drame des boites de médicaments à base de codéine ont été trouvés dans sa chambre.

Selon sa maman, Pauline semblait heureuse, avait de bons résultats scolaires, jouait avec ses petites sœurs et était une adolescente sage.
Pauline est restée 10 jours dans le coma, les médecins ont expliqué à la maman que son cerveau a été très altéré par le manque d'oxygène dû à la dépression respiratoire provoqué par la codéine et qu'il faudrait, hélas ; arrêter l'assistance respiratoire …

3. Troisième partie : Les nouvelles règlementations et leurs impacts.

3.1. Les règlementations

3.1.1. Les anciennes règlementations

Jusqu'en juillet 2017 les médicaments à base de codéine étaient exonérés de la réglementation des substances vénéneuses jusqu'à une certaine dose. Cette exonération permettait à toute personne, majeure ou mineure d'acheter, en pharmacie ou sur leur site internet, des médicaments contenant de la codéine.

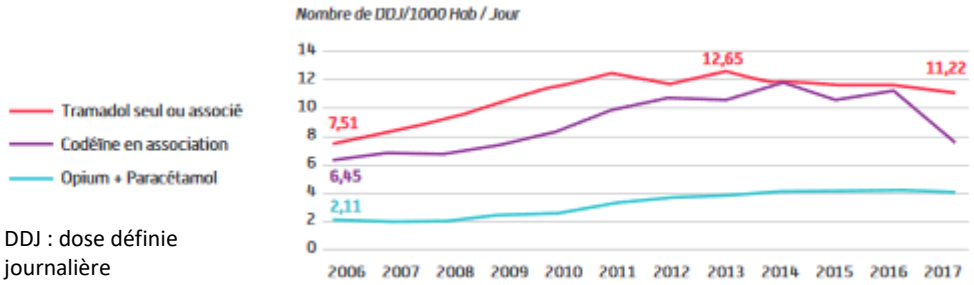
Les spécialités contenant jusqu'à 20 mg de codéine par unité de prise étaient donc en vente libre au public et 300 mg au total.
Une prescription médicale était nécessaire si les doses étaient supérieures à celles mentionnées ci-dessus.

3.1.2. La volonté de modifier les règlementations

3.1.2.1. Le rapport de l'ANSM

En février 2019 l'ANSM a publié un rapport sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques.

Ce rapport nous indique qu'entre 2006 et 2014 la consommation de la codéine en ville a augmenté de 84% pour ensuite chuter de 30% entre 2016 et 2017. Cette chute est expliquée par la mise en place de la nouvelle règlementation en juillet 2017.



Graphique 2 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France

En 2016 un questionnaire était donné aux personnes majeures qui achetaient des antalgiques disponibles sans ordonnances. Le questionnaire pour la codéine a été rempli par 222 personnes.

Les trois principaux motifs d'achat sont :

- Les migraines à 46,4%
- Les dorsalgies à 21,2%
- Les douleurs dentaires à 11,7%

Concernant la fréquence, 194 patients ont répondu, parmi eux 21,6% ont déclaré prendre de la codéine tous les jours et 27,3% plusieurs fois par semaine.

En tenant compte des posologies de chaque spécialité de codéine, 26 patients consomment une dose totale supérieure à celle recommandée, ainsi en 2016 on note que 13,3 % des patients en automédication avec de la codéine et ayant répondu aux questions étaient en surdosage.(31)

3.1.2.2. Les alertes

L'ANSM signale que depuis 2013 le détournement de la codéine par les jeunes de moins de 25 ans est en progression et ce malgré les alertes qui ont été envoyé aux différents professionnels de santé.

Les jeunes sont les premiers touchés, notamment pour deux raisons. Ils expliquent qu'ils n'ont pas besoin de se rendre chez un dealer pour se fournir ce qui est plus sécurisant pour eux. De plus ce sont des produits qui ne leur coutent pas cher par exemple le flacon de Neo-codion® était vendu au prix de 1 euros 87.(36)

En mars 2016 l'ANSM avait envoyé l'alerte suivante :

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mise en garde

Mars 2016

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

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

Madame, Monsieur, Cher confrère,

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

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

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

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance[1] de l'ANSM en 2013, on constate depuis une nette augmentation.
Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.
Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes.

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

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

Recommandations aux professionnels de santé
Compte-tenu de la facilité d'accès des médicaments utilisés pour la fabrication du « purple drank » ou d'autres mélanges aux mêmes visées et des risques graves encourus par la consommation, seule ou en association, des médicaments opiacés ou antihistaminiques à fortes doses, l'ANSM vous demande d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous semblerait suspecte, en particulier si elle émane de jeunes adultes ou d'adolescents. Cette consommation peut également être une porte d'entrée dans l'addiction pour les jeunes.

[1] Réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).
[2] http://ansm.sante.fr/S-Informer/Points-d-Information-Points-d-Information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphane-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information

3.1.2.3. La pétition

Une pétition a été lancé par Christelle Cebo à la suite du décès de sa fille Pauline qui avait 16 ans. Christelle Cebo adresse la pétition à Madame Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé au moment des faits.

Cette pétition a été mise en ligne sur le site change.org et a obtenu 51 246 signatures. C'est à la suite de cette pétition que l'arrêté du 12 juillet 2017 mentionnant les nouvelles règlementations de la codéine entre autres entrera en vigueur.(37)

Voici le message qui a accompagné le lancement de la pétition, rédigé par Christelle Cebo :

« Chers parents,

Savez-vous qu'en pharmacie, ***votre ado peut acheter en toute légalité et à un petit prix une DROGUE qui peut le tuer en une seule prise d'un arrêt cardio-respiratoire ?***

Et si votre ado ne sait pas comment faire, pas de problème ! Il trouvera toutes les informations sur Internet !

D'abord, sans aucune ordonnance médicale, il ira acheter plusieurs boîtes de médicaments anti-douleur à base de codéine (codoliprane, Klipal Codéiné, Algicalm…) si possible dans plusieurs pharmacies pour ne pas risquer d'éveiller les soupçons éventuels de pharmaciens consciencieux.

Ensuite, il écrasera bien les comprimés et les mélangera à de l'eau froide.

Enfin, il filtrera le mélange avec un simple filtre à café, et il récupérera l'extrait pur de codéine concentré.

Votre ado est prêt pour le grand saut !

Sur le net, on vous conseille quand même de mélanger la codéine pure à du Sprite pour que cela soit moins amer, à un antihistaminique pour

éviter démangeaisons et vomissements dus à la codéine, et à un colorant violet, pour que ce soit plus « fun » (« Purple Drank », « Syzzurp » ou « Lean ») ….

Notre fille, Pauline, 16 ans, est décédée le 2 mai 2017 après 10 jours de coma, conséquence d'une overdose aux opiacés après ingestion de comprimés anti-douleur à base de codéine.

Dix jours de coma, dix jours à voir le corps de notre fille pris de tremblements, de soubresauts, de hoquets incontrôlés de tout son fragile petit corps- des myoclonies, terme médical et certitude que son cerveau avait été irrémédiablement détruit par l'absence d'apport d'oxygène suite à la dépression respiratoire provoquée par la codéine...

Dix jours de bruits insupportables de machines, de bip en tous genres, à vous faire siffler les oreilles quand d'aventure vous rentriez chez vous prendre une douche et dormir quelques heures ...dix jours d'espoir, pour finalement entendre: "Madame, la décision médicale a été prise, le cerveau de Pauline est irrémédiablement détruit, dites-nous QUAND arrêter l'assistance respiratoire de votre fille"...

Comment accepter que Pauline, une jolie jeune fille de 16 ans, brillante (elle était en 1ère S et voulait faire médecine..), pleine d'esprit, et éprise de sports extrêmes puisse MOURIR aussi stupidement après avoir acheté LIBREMENT en pharmacie des médicaments à base d'opiacés et avoir suivi les « conseils » de quelques internautes irresponsables…

Pauline laisse derrière elle des parents, des petites sœurs aimées, des amis effondrés de douleur ...

La codéine (ou méthylmorphine) est un opiacé, une molécule de la même famille que la MORPHINE ou l'HEROINE. Elle est utilisée à visée ***antalgique*** *(CODOLIPRANE, KLIPAL CODEINE, DAFALGAN CODEINE, LINDILANE, et comme* ***antitussif*** *(NEO-CODION, EUPHON, THIOPECTOL…),* ***mais c'est aussi un médicament détourné de son usage bien connu par les utilisateurs de DROGUES pour ses propriétés opiacés en auto-substitution de l'héroïne, mais aussi désormais en usage récréatif pour les adolescents en quête de sensations.***

Contrairement à la morphine, la codéine N'EST PAS classée comme stupéfiant.

Certains pays comme l'ALLEMAGNE, les ETATS-UNIS, le JAPON, et l'AUSTRALIE viennent de promulguer une nouvelle loi d'interdiction la vente de codéine sans ordonnance afin de prévenir les dérives

d'utilisation de ce médicament antidouleur en particulier par des adolescents en quête de sensations fortes lors de soirées alcoolisées (1444 décès en Australie dus à des overdoses de codéine entre 2000 et 2013).

EN FRANCE, LA CODÉINE EST EN VENTE LIBRE EN PHARMACIE, sans ordonnance médicale, et pour moins de 2 euros.

Des trafics de médicaments à base de codéine et des initiations à leur utilisation se répandent dans les établissements scolaires, en particulier dans les lycées.

-STOP à l'HYPOCRISIE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES qui pour des raisons financières, ferment les yeux sur les dérives liées à ces médicaments,

- STOP à l'HYPOCRISIE DES POUVOIRS PUBLICS qui sont trop heureux de trouver là une solution aux "salles de shoot", polémiques et coûteuses,

- STOP à l'INCONSCIENCE DE CERTAINS PHARMACIENS qui sont davantage des commerçants que des professionnels de santé...

PROTÉGEONS NOS ENFANTS.

INTERDISONS EN FRANCE LA VENTE DE CODÉINE SANS ORDONNANCE.

SIGNEZ LA PÉTITION !!! »(38)

3.1.3. Les règlementations actuelles

Aujourd'hui et depuis juillet 2017 il est nécessaire d'avoir une ordonnance pour se procurer en pharmacie un médicament à base de codéine mais également du dextrométorphane, de l'éthylmorphine et de la noscapine.

Il n'y a plus d'exonération pour ces substances.

Les médicaments à base de codéine sous forme de sirop sont désormais sur liste II, les autres formes sont inscrites sur liste I. De ce fait la vente sur les sites internet des pharmacies n'est plus autorisée.

Voici l'arrêté qui notifie cette nouvelle règlementation :

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

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

NOR : *SSAP1720470A*

La ministre des solidarités et de la santé,

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

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

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

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

Arrête :

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

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

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

Fait le 12 juillet 2017.

AGNÈS BUZYN

3.1.4. Les opposants à la nouvelle règlementation

Certaines personnes sont opposées à cette nouvelle réglementation.
Une pétition a même été lancé sur le même site que la pétition créée par Christelle Cebo. La pétition est nommée « Rétablir la codéine sans ordonnance ». Elle a récolté que 800 signatures en trois ans. Elle qualifie cette loi d' « abusive ». Elle propose un accès restreint aux personnes mineures.

Des pharmaciens sont opposés argument qu'ils n'ont plus d'antalgique de palier II à donner sans ordonnance pour soulager des douleurs résistantes aux antalgiques de palier I. Notamment les douleurs dentaires, certaines migraines ou encore des douleurs musculaires ou d'origine traumatique.

3.2. L'impact de ce changement.

3.2.1. Enquête sur le volume des ventes

3.2.1.1. Questionnaire diffusé aux pharmacies

Avant de réaliser le questionnaire dédié aux pharmacies, j'ai contacté les différents laboratoires qui commercialisent des spécialités à base de codéine dans l'espoir d'avoir des informations sur volumes de vente pour l'année 2017 avant et après l'arrêté imposant l'interdiction de la vente libre de la codéine.
Je n'ai malheureusement reçu que des réponses négatives ou pas de réponse de la part de ces laboratoires.

Mon but était d'avoir des informations sur les volumes de sorties des médicaments à base de codéine.

Le questionnaire a été diffusé par l'agence CERP Rouen auprès des pharmacies qui travaillent en collaboration avec eux. Je l'ai également fait diffuser sur les réseaux sociaux via des groupes dédiés au domaine de la pharmacie.
Je n'ai malheureusement obtenu que 33 réponses alors que j'en espérais une centaine.

Le questionnaire a été rempli par 33 pharmacies principalement de la région Normande.

Voici les différentes questions qui composaient le questionnaire :

- Etiez-vous favorable à cette nouvelle réglementation ?
- Dans quel département exercez-vous ?
- Dans quel type de pharmacie exercez-vous ?
- Avez-vous remarqué une baisse des ventes des spécialités à base de codéine ?
- Pouvez-vous communiquer les ventes du sirop Euphon® pour l'année 2017 ?
- Pouvez-vous communiquer les ventes du sirop Neo-codion® pour l'année 2017 ?
- Pouvez-vous communiquer les ventes du Neo-codion® comprimé pour l'année 2017 ?
- Pouvez-vous communiquer les ventes du Prontalgine® pour l'année 2017 ?
- Pouvez-vous communiquer les ventes du CoDoliprane® 400/20 mg comprimé pour l'année 2017 ?
- Pouvez-vous communiquer les ventes du Dafalgan codéiné® comprimé pour l'année 2017 ?

3.2.1.2. Résultats du questionnaire

68% des pharmaciens qui ont répondu au questionnaire étaient favorables à la nouvelle règlementation, 25% d'entre eux y été opposés et 6% n'avaient pas d'avis sur le sujet.
Pour 84% des pharmaciens il y a eu une baisse des ventes des spécialités à base de codéine.

Les résultats communiqués par les pharmaciens permettent de constater qu'il y a eu une baisse des ventes de spécialités codéinés.
Illustrons ces données récoltées par des graphiques. Les spécialités pour lesquelles les résultats sont les plus significatifs ont été sélectionnées.

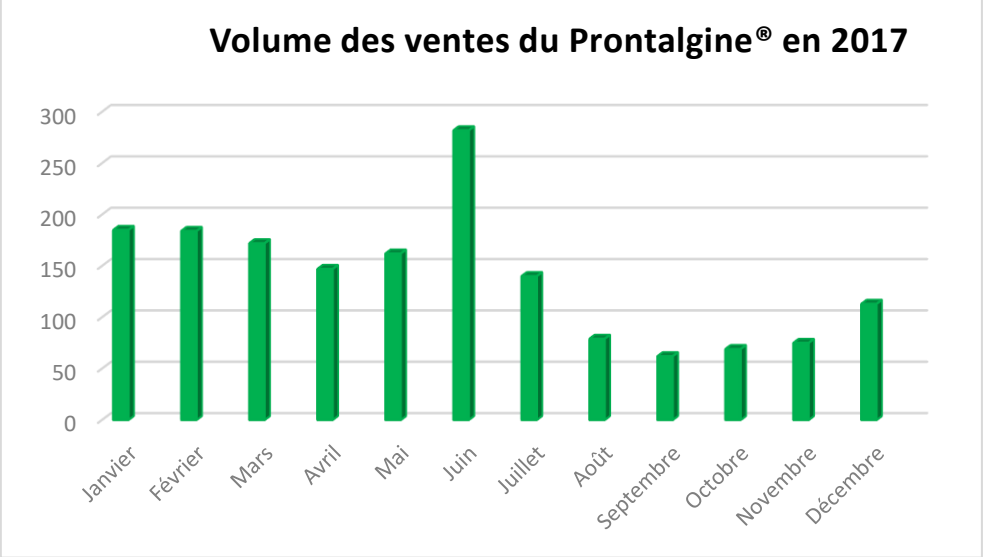


Figure 9 : Volume des ventes du Prontalgine® en 2017.

Il a été constaté une baisse des ventes du Prontalgine® après juillet 2017.
Il est intéressant de souligner qu'en juin les ventes se sont considérablement accrue. Les consommateurs se sont constitués un peu de réserve avant l'entrée en vigueur de l'arrêté.

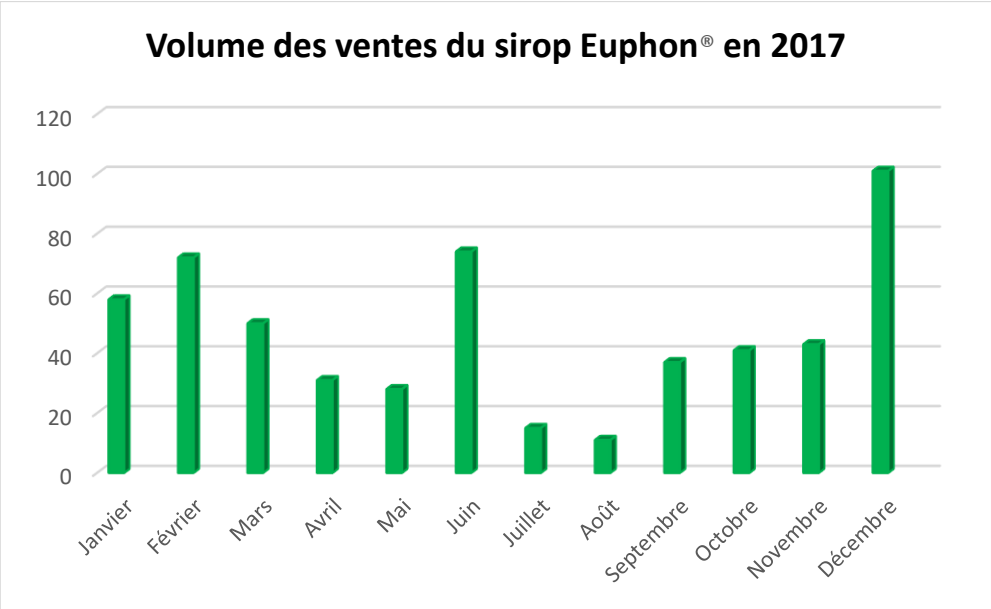


Figure 10 : Volume des ventes du sirop Euphon® en 2017.

Les volumes de ventes du sirop Euphon® sont plus élevés en période hivernale, ce qui est en rapport avec son indication. On note également noter comme pour le Prontalgine® un pic au mois de juin juste avant l'entrée en vigueur de l'arrêté.

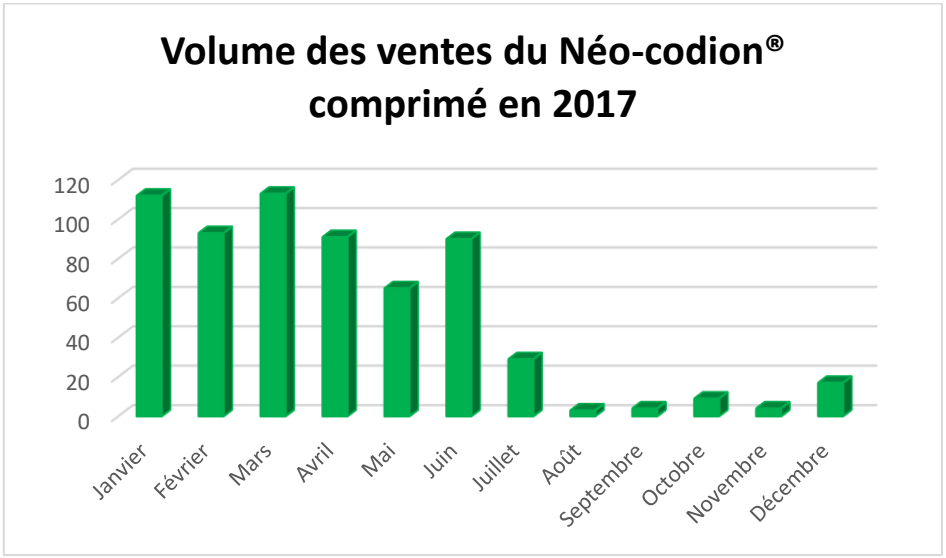


Figure 11 : Volume des ventes du Néo-codion® comprimé en 2017.

Pour le Néo-codion® en comprimé on observe nettement une chute des ventes. Contrairement au sirop Euphon®, il n'y a pas de net retour à la

hausse en décembre, alors qu'il est indiqué dans des pathologies qui ont une recrudescence hivernale.
Parmi les trois spécialités présentées ci-dessus le sirop est celui régulièrement utilisé dans les mélanges pour constituer le purple drunk. Le Prontalgine® et le Néo-codion® en comprimé reflètent la dépendance et consommation quotidienne de codéine.

Pour le Codoliprane® 400/20mg la tendance est la même que pour le Néo-codion® comprimé mais avec des volumes de ventes plus élevé. C'est une spécialité qui est régulièrement prescrite par les médecins pour des douleurs d'intensité modérée à forte, non soulagées par des antalgiques de palier I.

Concernant les résultats obtenus pour le Dafalgan codéiné® le volume des ventes n'a pas diminué ou seulement un peu. C'est un médicament qui été déjà majoritairement consommé par prescription à la suite d'un avis médical.

3.2.2. Enquête CEIP-A Paris

Le CEIP-A de Paris est le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance/Addictovigilance qui est en charge de l'évaluation de l'usage du mésusage des spécialités contenant de la codéine.

A la suite de l'arrêté une nouvelle mission lui a été confié, celle de mesurer l'impact de cette nouvelle réglementation chez le patient douloureux mais également chez le patient présentant un trouble de l'usage de la codéine.

3.2.2.1. Le questionnaire

La première question est quelle est votre profession ? En fonction de la réponse, les questions suivantes varient.

Pour toutes les professions citées soit : pharmaciens, médecin addictologue médecin de la douleur, médecin rhumatologue et médecin généraliste, les questions qui suivent sont le lieu d'exercice et le type de structure.

Pour les pharmaciens les autres questions sont les suivantes :

- Depuis le changement de législation, avez-vous été confronté à des ordonnances falsifiées pour des médicaments à base de codéine +/- paracétamol ?
- Si oui, Quel(s) type(s) de médicament(s) étai(en)t concerné(s) par ses falsifications ? Médicaments à base de codéine seule, codéine et paracétamol en association et/ou codéine sous forme sirop.
- Avez-vous observé de nouveaux types de demandes suspectes de médicaments au comptoir depuis le retrait des médicaments codéinés de la vente libre (report des consommations vers d'autres médicaments psychoactifs) ?
- Si oui quel type ? Antihistaminiques, décontracturant musculaire et/ou autres
- Le changement réglementaire vous a-t-il permis d'identifier des patients présentant un abus ou une dépendance à des médicaments codéinés ?
- Avez-vous été amené à orienter ces patients vers un médecin généraliste ou un addictologue ?

Pour les médecins addictologues les questions sont :

- Depuis le changement de législation, avez-vous identifié plus de patients usagers de codéine +/- paracétamol ?
- Chez les patients usagers de codéine +/- paracétamol, quelle était au départ l'indication / contexte de consommation ? Traitement de la douleur, dépendance aux produits opiacées, substitution d'une autre substance psychoactive, traitement de la toux
- Quelle(s) prise(s) en charge avez-vous le plus souvent préconisée(s) pour les patients présentant un trouble de l'usage de codéine +/- paracétamol ? Sevrage complet, substitution par un médicament de substitution opiacé, poursuite de la prescription de codéine mais à posologie réduite, autres
- Pouvez-vous donner une estimation du nombre de patients sous codéine +/- paracétamol dans votre file active avant et après le changement de la réglementation du 12 juillet ?
- Depuis le changement de législation, est-ce que certains patients vous ont rapporté un report de leur consommation de codéine +/- paracétamol vers un autre opiacé (obtention par deal ou par prescription) suivant ? Skenan° tramadol, oxycodon, lamaline°, fentanyl, héroïne, méthadone, buprénorphine, autres

Pour les médecins de la douleur et les rhumatologues les questions sont :

- Dans votre pratique, prescrivez-vous de la codéine en association au paracétamol à vos patients douloureux ? souvent, parfois ou jamais.
- Depuis le changement de législation, avez-vous identifié des patients qui consommaient du paracétamol + codéine, en dehors de tout suivi médical ?

- Si oui, Ces patients présentaient-ils une dépendance au paracétamol + codéine ?
- Pouvez-vous donner une estimation du nombre de patients sous paracétamol + codéine dans votre file active avant et après le changement de la réglementation du 12 juillet ?
- Pour quel type de douleur, ces patients sous paracétamol + codéine vous ont-ils consulté ?
- Quelle a été votre conduite chez ces patients consommateurs de paracétamol + codéine ?
    - Poursuite de la prescription de paracétamol + codéine à une posologie respectant l'AMM
    - Arrêt de la prescription de paracétamol + codéine et rotation vers un autre traitement médicamenteux plus adapté
    - Arrêt de la prescription de paracétamol + codéine, sans autre prescription médicamenteuse
- Parmi les patients sous paracétamol + codéine de votre file active, certains présentaient-ils des céphalées chroniques quotidiennes par abus de cet antalgique ?
- Depuis le changement de réglementation, avez-vous été amené à proposer un sevrage pour certains de vos patients présentant un trouble de l'usage de paracétamol + codéine ?
- Si oui Avez-vous adressé ces patients vers une consultation en addictologie ?
- Suite au changement de législation, avez-vous observé une augmentation des demandes de prises en charge de patients douloureux chroniques ?
- Depuis le changement de législation, est-ce que certains patients vous ont rapporté un report de leur consommation de paracétamol + codéine vers un autre antalgique suivant ? Tramadol, oxycodone, lamaline®, morphine, fentanyl, autres

Pour les médecins généralistes les questions sont :

- Dans votre pratique, prescrivez-vous de la codéine en association au paracétamol à vos patients douloureux ?
- Depuis le changement de législation, avez-vous identifié plus de patients ayant une prescription de paracétamol +/- codéine ?
- Quelle(s) prise(s) en charge avez-vous préconisée(s) le plus souvent pour les patients présentant un trouble de l'usage de codéine +/- paracétamol ?
    - Sevrage / aide au sevrage
    - Substitution par un Médicament de Substitution Opiacé
    - Poursuite de la prescription de codéine +/- paracétamol à posologie réduite
    - Patient adressé à un médecin addictologue
    - Autre prise en charge
- Depuis le changement de législation, est-ce que certains patients vous ont rapporté un report de leur consommation de codéine +/- paracétamol vers un autre opiacé suivant ? Lamaline®, tramadol morphine oxycodone, autres.

3.2.2.2. Les résultats

Le questionnaire a été rempli par 683 professionnels de santé du 26 mars à juin 2018 dont 63% de pharmaciens d'officine.

Les pharmaciens à 58% pensent que la nouvelle réglementation a permis d'identifier des patients dépendants à la codéine. Contrairement aux pharmaciens seulement 15% des médecins généralistes ont répondu oui. On peut supposer que peu de patients qui se rendaient en pharmacies acheter des antalgiques à base de codéine se sont rendus chez leur médecin généraliste pour obtenir une prescription. 44% des

addictologues ont répondus positivement ainsi que 37% des médecin de la douleur.

L'association paracétamol et codéine est majoritairement concernée par les abus selon les professionnels de santé qui ont participé à l'enquête.

Concernant la prise en charge de ces patients dépendants les différents professionnels de santé ont des points de vue divergent. Les médecins généralistes préconisent un sevrage complet. Les médecins de la douleur préconisent de continuer le traitement en respectant les posologies recommandées et conseillent la consultation d'un addictologue.

Les addictologues quant à eux vont préférer prescrire des médicaments de substitution aux opioïdes. Parmi les traitements de substitutions prescrit par les addictologues voici les proportions dans lesquelles ils sont prescrit :

- 61% de buprénorphine
- 22% de méthadone
- 17% de la buprénorphine à haut dosage associé à de la naloxone

Les patients ont déclaré à leur médecin qu'ils consommaient davantage de tramadol et/ou de lamaline.(39)

3.2.3. Enquête sur la falsification d'ordonnance.

Face à l'obligation de prescription des spécialités à base de codéine ; certains consommateurs ont su trouver des subterfuges pour continuer de s'approvisionner en pharmacie. Ils n'hésitent pas à créer de fausses ordonnances ou à en modifier.

J'ai réalisé un court sondage pour recueillir les différents points de vue des pharmaciens ainsi que des préparateurs en pharmacie qui sont constamment en contact avec les patients et qui ; de ce fait, sont confrontés à l'usage de faux.

Le questionnaire a été complété par 116 participants.

A la question « Avez-vous noté un accroissement des falsifications d'ordonnance pour les spécialités à base de codéine depuis la nouvelle règlementation de juillet 2017 ? » 60,53% des participants ont répondu oui contre 39,47% de non.

Il y a 50% des personnes travaillant dans le milieu rural, dans des officines de campagne ont répondu oui, contre 69% pour les officines de villes et de quartiers.

Le pourcentage est plus élevé en ville, il y a plus de clients de passage dans ces officines qu'en campagne. Le nombre de pharmacies étant plus important en ville ces personnes peuvent donc tenter leur chance dans différentes officines.

La circulation de fausses ordonnances ou d'ordonnances falsifiées a augmenté depuis l'arrêté de juillet 2017.

A la question « Si oui, les spécialités concernées sont majoritairement : les antalgiques, les sirops antitussifs ou les deux »

- 34,2% des participants ont répondu les antalgiques,
- 28,8% des participants ont répondu les sirops antitussifs
- 37% des participants ont répondu les deux.

Toutes les spécialités sont touchées par l'usage de faux.

La dernière question était « Avez-vous un cas de comptoir intéressant ou marquant à ce sujet que vous aimeriez raconter ? »

J'ai regroupé ci-dessous plusieurs cas concrets rencontrés par les professionnels qui m'ont été transmis. Ces témoignages sont anonymes.

Témoignage 1 : « *Un jeune homme de 20 à 35 ans vient avec une fausse ordonnance d'Euphon, un sirop antitussif à base de codéine. Bien entendu, il n'a pas sa Carte Vitale et il est prêt à payer ses médicaments. Je vois immédiatement que l'ordonnance est fausse. Je lui fais remarquer et lui dis que je ne peux pas la lui rendre. Il insiste. Comme il y avait du monde à la pharmacie, j'élève la voix pour le mettre mal à l'aise. Embarrassé, il a fini par tourner les talons.* »

Témoignage 2 : « *Une femme d'une quarantaine d'année, qui imprimait des ordonnances reçues par mail par son médecin et faisait plusieurs pharmacies pour les délivrances (visible sur son dossier pharmaceutique, environ 135 boîtes de Dafalgan Codéine sur 6 mois)* »

Témoignage 3 : « *Quelques ordonnances de Phenergan ou Euphon souvent prescrits avec un autre produit, patient jeune. Nous scannons discrètement, nous refusons et annonçons que c'est une fausse ordonnance. Nous transmettons au service fraude de la cpam. Nous avons un dossier avec toutes les ordonnances frauduleuses.* »

Témoignage 4 : « *Plusieurs cas de jeunes de moins de 20 ans avec ordonnances pour Euphon sirop (et une boîte de doliprane pour la forme). Les numéros de téléphone des médecins sont faux, donc vérification du vrai numéro via internet et contact du prescripteur. En général pas le temps de composer le numéro, ils s'enfuient quand ils voient que nous nous sommes rendu compte de la fraude.* »

Témoignage 5 : « *Des jeunes se présentent souvent avec une fausse ordonnance d'un médecin souvent de Paris, on est dans le département 33, avec toujours du sirop Euphon et un autre médicament en plus comme du Doliprane. Bien sûr ils n'ont jamais de carte vitale et paient en espèce* »

Témoignage 6 : « *Nous avons deux tranches d'âge. La première ce sont des adolescents pour des sirops. La deuxième des personnes entre 22 et 50 ans pour des antalgiques. Je ne me gêne pas pour leur dire que leur ordonnance a été scannée, qu'elle n'est pas recevable et je la garde* ».

Témoignage 7 : « *Une femme d'une quarantaine d'années pour du Dafalgan codéiné, date de l'ordonnance effacée puis réécrite. Elle se présente dans toutes les pharmacies du coin, il faut insister pour avoir la carte vitale. Tout le monde sait qu'elle surconsomme, quand on lui dit que l'ordonnance n'est pas valable, elle s'en va* »

Témoignage 8 : « *Une jeune femme de 25 ans qui fait des copies de son ordonnance puis se rend dans plusieurs pharmacies... j'ai fait une alerte à la sécurité sociale car elle fait faire des ordonnances à son nom ainsi que celui de sa mère. Elle vient toujours sans sa carte vitale donc on ne peut pas voir le dossier pharmaceutique. On ne lui délivre plus rien*. »

Discussion

Après m'être intéressée la codéine, il est important de partager mon expérience et certaines situations auxquelles j'ai été confrontée.

Travaillant en pharmacie d'officine et étant à pleins temps depuis plusieurs mois je me suis trouvée face à des ordonnances falsifiées comportant des spécialités à base de codéine.

J'ai été confrontée à des jeunes qui comme dans les témoignages que j'ai recueillis lors de mon sondage sur les falsifications d'ordonnances, se présentaient avec une ordonnance et sans carte vitale. Ils nous disent alors qu'ils peuvent payer les médicaments.

J'ai également rencontré une femme d'une cinquantaine d'année qui créé des ordonnances, nous nous en sommes rendus compte alors que nous lui avions déjà fait plusieurs délivrances. Les ordonnances se ressemblaient, parfois le même médecin était mentionné avec des numéros de téléphone différents. Parfois des médecins différents avec des adresses différentes mais un même numéro de téléphone. Les ordonnances pouvaient être à son nom ou un nom différent, elle prétendait alors que c'était pour un ami ou un membre de sa famille. Nous avons donc contacté la sécurité sociale pour signaler son cas.

Autre cas, celui d'un jeune homme qui vient avec une ordonnance pour un sirop Euphon®, sans carte vitale, j'essaye alors de contacter le médecin pour vérifier la validité de l'ordonnance. Je n'ai aucune réponse, après vérification auprès de la sécurité sociale c'était un médecin à la retraite depuis plusieurs années. De nombreux cas similaires leurs ont été signalés. Nous n'avons pas délivré et avons gardé l'ordonnance.

Je suis devenue très vigilante dès qu'un patient se présente avec une prescription de spécialités à base de codéine, d'autant plus lorsque celui-ci n'a pas de carte vitale. J'essaye d'apporter aux patients toutes les informations nécessaires ainsi que les conseils adéquates à l'utilisation de leur traitement à base de codéine.

Conclusion

La découverte de la codéine date des années 1830, rappelons que sa découverte est due à un chimiste pharmacien Pierre-Jean Robiquet (1780-1840) qui effectuait des recherches sur l'opium (concrétion par dessication du latex qui s'écoule des incisions pratiquées sur la capsule du pavot, Papaver somniferum Papaveracées). Ce pavot était depuis plusieurs milliers d'années utilisé pour ses propriétés antalgiques. La connaissance de ses principes actifs, au premier rang desquels la morphine, est donc relativement récente (200 ans) et le mécanisme d'action des morphine et codéine encore plus récent (50 ans).

Aujourd'hui la codéine est classée pour ses propriétés antalgiques parmi molécules du palier II de l'Organisation Mondiale de la Santé, on met également à profit son effet antitussif. Utilisée comme antalgique, elle est largement associée au paracétamol (qui est lui du niveau 1), pour une synergie simplement additive. C'est sous forme de sirop que ses propriétés antitussives sont le plus largement sollicitées.

La codéine est en partie métabolisée sous forme de morphine. Ce métabolisme fait intervenir le cytochrome P450-2D6, qui est soumis à un polymorphisme génétique. Ce polymorphisme génétique est à l'origine de plusieurs phénotypes, en fonction de l'activité de cette enzyme. Les métaboliseurs ultrarapides, transforment intensément la codéine en morphine, avec de puissants effets analgésiques et un pouvoir addictif élevé.

La codéine fait fréquemment l'objet d'un mésusage. Elle est consommée à des fins toxicomaniaques, souvent comme substitut temporaire de morphiniques plus puissants dont le toxicomane est temporairement privé.

Il existe une surconsommation et en fréquence et en posologies des antalgiques, morphiniques ou apparentés.
Ce phénomène est en France relativement bien maîtrisé. Il n'en est pas de même aux U.S.A., où ce qui a été appelé « la crise des opioïdes » a été l'an passé à l'origine de 65.000 décès, par « overdoses ». Copiant en cela une perversion américaine, depuis quelques années ce sont des sirops antitussifs qui sont détournés de leur indication. Ils le sont par des jeunes qui les utilisent comme constituant principal pour la confection d'un cocktail le « Purple drank », consommé dans un but psychodysleptique.

Ces détournements et abus ont provoqué en France d'assez nombreux accidents, dont le décès de deux adolescents. La codéine a de ce fait été décriée. Une pétition a été lancé dans le but d'interdire la vente libre, par la maman d'une de ses victimes. Elle a suscité des débats. Il s'en est suivie une décision majeure puisqu'en juillet 2017 un arrêté restreignant sa commercialisation a été publié. La codéine n'est désormais disponible qu'avec une prescription médicale.

Depuis lors on observe une baisse importante des ventes des spécialités à base de codéine. Beaucoup de personnes qui en étaient consommatrices avant juillet 2017 n'ont pas pu justifier de son usage pour obtenir une ordonnance par un médecin. On a observé un pic d'achats pour certaines spécialités comportant de la codéine en juin 2017, exprimant la peur de ses consommateurs d'être privés de leur drogue.

Le retrait des antalgiques à base de codéine de la vente libre ne fait pourtant pas l'unanimité. Certains pharmaciens déplorent de ne plus disposer de la possibilité de soulager leurs patients se plaignant de douleurs d'intensité modérée à forte, résistant au paracétamol ou à l'ibuprofène.

La circulation de fausses ordonnances et d'ordonnances falsifiées a augmenté depuis la mise en place du décret. Les pharmaciens et préparateurs en pharmacie doivent redoubler de vigilance devant chaque prescription de spécialités à base de codéine.

Le pharmacien ne disposant plus d'antalgique à conseiller pour les douleurs qui ne cèdent pas par la prise d'antalgique de paliers I, Comment peuvent-ils répondre à la plainte du patient. Ils les dirigent alors vers une consultation médicale, mais celle-ci peut être difficile à obtenir rapidement dans certaines régions ou villes.

Des alternatives sont en cours de développement ; la téléconsultation permet au patient d'avoir un avis médical, une prise en charge rapide ainsi qu'une prescription médicale numérique. La téléconsultation a bénéficié d'un essor notamment en cette période de crise sanitaire. Cependant cette solution n'est pas sans faille, une téléconsultation ne remplace pas une consultation médicale en cabinet. De plus, ces ordonnances numériques font l'objet de détournement. Certains patients tentent d'utiliser une même ordonnance dans plusieurs pharmacies, en font des copies, ou encore les utilisent comme modèle pour réaliser des ordonnances falsifiées.

De même qu'il existe des médecins référents, on pourrait imaginer des pharmaciens référents auprès de qui, un patient dûment enregistré, d'une façon exclusive, pourrait bénéficier d'un élargissement temporaire, exceptionnel, de certaines dispositions réglementaires, au vu des arguments présentés à son pharmacien qui en apprécierait la justification.

Bibliographie

1. Warolin C. Pierre Jean Robiquet (1780-1840). Rev Hist Pharm. 1899;47(321):97-110.

2. Codéine monohydratée. In: Pharmacopée Européenne [Internet]. 9e édition-2019. 2018 p. 19. Disponible sur: http://online6.edqm.eu.ezproxy.normandie-univ.fr/ep908/

3. Chlorhydrate de codéine. In: Pharmacopée Européenne [Internet]. 9e édition. Disponible sur: http://online6.edqm.eu.ezproxy.normandie-univ.fr/ep908/

4. Phosphate de codéine. In: Pharmacopée Européenne [Internet]. 9e édition. Disponible sur: http://online6.edqm.eu.ezproxy.normandie-univ.fr/ep908/

5. CODEINE SULFATE tablets. :28.

6. Opium Brut. In: Pharmacopée Européenne. 9e édition-2019. 2015.

7. Espinasse et al. - 1981 - La production de thébaïne, codéine et morphine à p.pdf [Internet]. Disponible sur: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00884250/document

8. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal. Douleurs Eval - Diagn - Trait. avr 2004;5(2):83-98.

9. Espinasse A, Abelard C, Tribodet M. La production de thébaïne, codéine et morphine à partir du genre Papaver. Agronomie. 1981;1(3):243-8.

10. Le Quan Sang K-H, Levacher M, Thalabard J-C. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine [Internet].Disponible sur: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0765159705000821?token=D420C9EECCD8515151ECB0BA6164940E90E9799F3C9ADBA4B2C6EE01AF3B41CBAAB3607FB1BD1807E30D76F442741514

11. Netgen. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775

12. Résumé des caractéristiques du produit - NEO-CODION, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet].Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65282348&typedoc=R

13. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. Clin Pharmacol Ther. avr 2014;95(4):376-82.

14. Les médicaments de la douleur : les paliers de l'OMS - Fédération Hospitalière de France (FHF) [Internet]. Disponible sur: https://www.fhf.fr/content/view/full/64922

15. *Opiacées : Les points essentiels [Internet].Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiacees-les-points-essentiels

16. Bourquin V, Petignat P-A, Besson M, Piguet V. Analgésie et insuffisance rénale [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-175/Analgesie-et-insuffisance-renale

17. Universalis E. Pharmacologie - APPAREIL RESPIRATOIRE [Internet]. Encyclopædia Universalis. Disponible sur: http://www.universalis.fr/encyclopedie/respiratoire-appareil-pharmacologie/

18. Antitussifs opiacés - Mécanisme d'action [Internet]. Figaro Santé. Disponible sur: http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antitussifs-opiaces/mecanisme-daction

19. dafalgan_codeine_04012012i_avis_ct11116.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/dafalgan_codeine_04012012i_avis_ct11116.pdf

20. DEMAN AC. Le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendante aux opiacés [Internet]. Disponible sur: https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/contextes-de-vulnerabilite/grossesse/299-le-syndrome-de-sevrage-chez-le-nouveau-ne-de-mere-dependante-aux-opiaces.html

21. Femmes enceintes et allaitantes [Internet]. Disponible sur: https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=cod%C3%A9ine

22. L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphane-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information

23. VIDAL - Médicaments par substance active : codéine [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Substance/codeine-1039.htm

24. Cahier+thématique+7+-+La+lutte+contre+le+mésusage+du+médicament.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218947/1249970/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+7+-+La+lutte+contre+le+m%C3%A9susage+du+m%C3%A9dicament.pdf

25. Armand C, Thirion X, Saillard C, Lapeyre-Mestre M, Lambert H. 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002. Therapies. sept 2004;59(5):547-53.

26. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/

27. découverte du circuit de la récompense : Olds & Milner, 1954 — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. Disponible sur: http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/circuit-de-la-recompense/contenus-et-figures-activites-pedagogiques/images-relatives-a-lactivite-pedagogique/experience-de-olds-milner-1954

28. Linden DJ. Tous addicts ! La Martinière; 2013. 157 p.

29. Le circuit de la récompense [Internet]. ADDICTIONS. 2016 Disponible sur: https://drogueaddiction.wordpress.com/2016/01/03/le-circuit-de-la-recompense/

30. Armand C, Thirion X, Saillard C, Lapeyre-Mestre M, Lambert H. 10 ans de détournement d'usage du Néocodion® entre 1992 et 2002. Therapies. sept 2004;59(5):547-53.

31. Mazon E. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problematiques. :52.

32. Agnès PM. Le Purple Drunk. :101.

33. Résumé des caractéristiques du produit - PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69764032&typedoc=R

34. Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. [Internet]. Addictovigilance Paris. 2014. Disponible sur: http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/

35. La codéine a tué son fils. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/la-codeine-a-tue-son-fils-meme-la-premiere-prise-peut-etre-fatale_1928607.html

36. Riviere J-P. Codéine, dextrométorphane, éthylmorphine et noscapine : prescription médicale obligatoire, liste des produits concernés [Internet]. VIDAL. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine_dextrometorphane_ethylmorphine_et_noscapine_prescription_medicale_obligatoire_liste_des_produits_concernes/

37. Cebo C. Médicaments avec codéine : interdisons la vente libre de la nouvelle drogue des ados [Internet]. Change.org. Disponible sur: https://www.change.org/p/médicaments-avec-codéine-interdisons-la-vente-libre-de-la-nouvelle-drogue-des-ados

38. Cebo C. Signez la pétition [Internet]. Change.org. Disponible sur: https://www.change.org/p/médicaments-avec-codéine-interdisons-la-vente-libre-de-la-nouvelle-drogue-des-ados

39. Questionnaire : etude d'impact du changement de réglementation de la codéine [Internet]. Disponible sur: https://www.addictaide.fr/questionnaire-etude-dimpact-du-changement-de-reglementation-de-la-codeine/

Annexes

Annexe 1 : Communiqué de presse – arrêté codéine juillet 2017.

Paris, le 12/07/2017

Communiqué de presse

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

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

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

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

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

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

Contact presse :
Cabinet d'Agnès Buzyn : sec.presse.solidarites-sante@sante.gouv.fr – 01 40 56 60 60

Annexe 2 : Exemple 1 - fausse ordonnance.

Docteur [redacted]
76 4 01343 9
Chirurgien-Dentiste
Diplômé de L'université de Reims
C H d'implantologie de Paris VI

35 rue Paul Doumer
76600 Le Havre
[redacted]

Date 04.02.2020

Patient : F[redacted]74

ORDONNANCE POUR : Traitement prothétique et autres actes pouvant faire l'objet d'une opération sous anesthésie. Pour les douleurs : Jusqu'à l'opération : 10/02/2020.

- Efferalgan 1000mg - 2 boîtes

- Dafalgan Codéine 500/30mg - 2 boîtes (le soir uniquement)

Docteur F[redacted]

FICHIER PATIENT

Annexe 3 : Exemple 2 – fausse ordonnance.

Docteur Ch
Lauréat de la Faculté de Médecine de Rouen
Médecine générale
Biologie et Médecine du sport
26, rue Raoul-Dufy 76600 LE HAVRE

TEL : 0
Sur rendez-vous

76 1 78072 5
RPPS 10001942563

Le 5/08/2020

PATIENTE:
29 ans

- Lumirelax 5000 mg - après effort/ courbatures - 1cp - 1 à 2 boîtes si besoin
- Bande adhésive / Attèle de soutien main droite
- Paracétamol 1000mg -prise si douleurs - 1 à 3 cp/ jour- 3 à 4 boîtes
- Paracétamol-Codéine 500/30mg - prise si fortes douleurs - 2 cp (le soir) - 2 à 3 boîtes

5 AOUT 2020

Annexe 4 : Exemple 3 – fausse ordonnance.

Docteur Ch
Lauréat de la Faculté de Médecine de Rouen
Médecine générale
Biologie et Médecine du sport
26, rue Raoul-Dufy 76600 LE HAVRE

TEL :
Sur rendez-vous

76 1 78072 5
RPPS 10001942563

Le 6/08/2020

PATIENTE:

ORDONNANCE POUR UN MOIS

- Lumirelax 5000 mg - si courbatures - 1cp - 1 à 2 boîtes si besoin
- Esoméprazol 40mg - 1 au matin
- Paracétamol 1000mg -prise si douleurs - 1 à 3 cp/ jour- 3 à 4 boîtes
- Paracétamol-Codéine 500/30mg - prise si fortes douleurs - 2 cp (le soir) - 2 à 3 boîtes

Annexe 5 : Exemple 4 – fausse ordonnance.

CABINET DE MEDECINE GENERALE – 6 rue D. CASANOVA – GONFREVILLE L'ORCHER 76700 – Téléphone : 02 [redacted]

Consultations :

8 h 30 – 11 h tous les matins

15 h – 18 h 15 (sauf samedi)

DOCTEUR Fr[redacted]

10001928695

Gonfreville-l'Orcher , le 27/10/2020 [redacted]

EUPHON Adulte (Sirop) (Codéine)

1 a 2 cuillères a soupe. 3 fois par jour. 10 a 15 jours,

PARACETAMOL 500 mg

Qsq 2 comprimés, 4 prises maximum par jour,

2 médicament(s) prescrit(s),

Annexe 6 : Exemple 5 – fausse ordonnance.

CABINET MEDICAL TURENNE
Dr F. BOLLE, Dr Ph. MAZY, Dr F. M[illegible]STDAGH, Dr H. CHARTY, Dr M. RODRIGUEZ
57, AV[illegible]UE A.GEERAERT
59 2[illegible] DUNKERQUE
Tél secretariat : [redacted]

DOCTEUR DI[redacted]
Médecine Générale
N° 591031000
RPPS 10100929073
Florence DESBONNET@medi-al59.apicrypt.org

RENDEZ-VOUS
Tous les jours, sauf le lundi
CONSULTATIONS LIBRE
Le jeudi de 9H à 10H30 à partir du 08/01/2018

Le Mardi 12 Novembre 2020

[redacted]
Né le 26/10/2000

1/MUCOMYST 200MG 18 SACHETS (N Acétylysteine) *1 boite*
1 sachet le matin, le midi et le soir. Pendant 5 Jours.

2/EUPHON SIROP 300ML (Erysimum + Codéine) *2 boites*
2 à 3 cuillère à soupe (15ml) à Renouveler au besoin
De 6 heures sans dépasser 4 prises par jour.

«Est passible d'une amende de 5000 euros quiconque se rend coupable de fausse déclaration pour obtenir , faire obtenir des prestations ou des allocations de toute nature , liquidées et versées par les organismes de protection sociale ».

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LENORMAND Amélie, année 2021, 100 pages.

Les effets de la nouvelle règlementation de la codéine sur sa consommation

La codéine est un antalgique de palier II ainsi qu'un antitussif, dérivé de la morphine, extrait à partir d'une plante : le Pavot. Cette molécule, longtemps disponible sans ordonnance en pharmacie ; fait l'objet de nombreux cas de mésusages, d'abus et de détournement depuis des années. L'émergence d'un nouveau cocktail à base de codéine : le purple drank à base de sirops antitussifs codéinés est très prisé par le public jeune dans un but récréatif. C'est à la suite de nombreuses alertes et d'accidents qu'en juillet 2017 un arrêté concernant les spécialités à base de codéine a été mis en place. Ces spécialités sont, depuis cette date, uniquement disponible sur prescription médicale. Cet arrêté a eu plusieurs effets. Les accidents chez les jeunes ont diminué, les ventes de spécialités à base de codéine également. Cependant un accroissement d'usage de faux a été observé dans les pharmacies. De plus un autre problème se pose, le pharmacien ne dispose plus que d'antalgique de palier I parmi son arsenal thérapeutique pour faire face aux douleurs des patients se présentant au comptoir.

Mots clés : codéine – mésusage – dépendance - consommation.

Jury :

Président du jury : COSTENTIN Jean, Professeur émérite
Membres du jury :

- MONTEIL Christelle, Professeure de Toxicologie
- LELONG Julien, Pharmacien titulaire

Date de soutenance : 29/06/2021