

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Mésusage des médicaments :
Application de l'addictovigilance en France
dans le milieu officinal

--

Misuse of medications :
Addictovigilance application in French
community pharmacies

BIGOT Corentin

Né le 12 juin 1992 à Cholet (49)

Sous la direction de Mme PECH Brigitte
Sous la co-direction de Mme GERARDIN Marie

Membres du jury

| DUVAL Olivier
| PECH Brigitte
| GERARDIN Marie
| BAUDRILLER
Antoine

Soutenue publiquement le :
31 mai 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné **Corentin Bigot** déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **13 / 05 / 2024**



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOThERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

Aux membres de mon jury,

Mr Olivier DUVAL, merci de me faire l'honneur de présider mon jury. Je vous en suis très reconnaissant.

Mme Brigitte PECH, merci de m'avoir accordé votre confiance et votre temps dans l'encadrement de mon travail. Je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Mme Marie GERARDIN, merci pour le temps que vous m'avez consacré, ainsi que l'expertise que vous avez apporté à mon travail.

Mr Antoine BAUDRILLER, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. C'est un véritable plaisir de t'avoir dans mon jury et de te compter parmi mes plus proches amis.

A ma famille,

Merci Papa, pour tout ce que tu m'as apporté, les valeurs que vous m'avez inculquées avec maman. J'espère te rendre fier, non seulement par ce travail mais aussi par la personne que je suis devenu.

Merci Maman, je n'en serai pas là aujourd'hui sans toi. Malgré les hauts et les bas, tu as toujours su me soutenir durant toutes ces années. Je t'en serai toujours reconnaissant.

Merci à ma grande sœur Émeline, à mon beau-frère Maxime, et à mes neveux Nolan et Mahé. Votre soutien a été essentiel et je n'aurai sûrement pas réussi sans vous. Merci pour tout.

A mes amis,

Antoine, Charlie, Cécile, Flavien, Majda, Maryem, Kévin, Charles, Stéphane, Mathieu, Corentin, Sami, Aurélien, Grégoire, Mohamed, Steph, merci pour tous ces magnifiques moments passés ensemble, qui, je l'espère, seront encore nombreux.

Une pensée particulière pour Jean, tu nous manques.

Aux membres des équipes officinales,

Merci aux équipes de la pharmacie mutualiste et de la Grande Pharmacie de Cholet, qui m'ont fait confiance depuis le début de ma carrière professionnelle.

Plan

PLAN	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : DEFINITION DU MESUSAGE	17
1. L'usage détourné	17
2. L'abus	17
3. Le surdosage.....	18
4. Le dopage	19
5. L'automédication	21
PARTIE 2 : LA PHARMACODEPENDANCE	23
1. Définition de la pharmacodépendance	23
2. Surveillance et évaluation de la pharmacodépendance	26
2.1. Au niveau mondial.....	26
2.1.1. L'Organisation des Nations-Unies (ONU)	26
2.1.2. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	27
2.2. Au niveau européen.....	27
2.3. Au niveau français.....	27
2.3.1. La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA).....	27
2.3.2. L'Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives (OFDT).....	28
2.3.3. Le système national d'addictovigilance	30
3. Données recueillies par le réseau national d'addictovigilance	31
3.1. Les enquêtes impliquant le pharmacien d'officine	32
3.1.1. Enquête ASOS « Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées »	32
3.1.2. Enquête OSIAP « Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible »	32
3.1.3. NotS « Notification Spontanée »	33
3.2. Les autres enquêtes.....	33
3.2.1. Enquête OPPIDUM « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicale »	33
3.2.2. Enquête DTA « Décès Toxiques par Antalgiques »	33
3.2.3. Enquête DRAMES « Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances »	34
3.2.4. IPP « Indicateur de Polyprescription »	34
3.2.5. Enquête sur la Soumission Chimique.....	34
PARTIE 3 : QUELQUES EXEMPLES DE MEDICAMENTS DETOURNES	37
1. La prégabaline	37
1.1. Indications	37
1.2. Mécanisme d'action	38
1.3. Contexte	38
1.4. Données des enquêtes du réseau d'addictovigilance	40
1.4.1. OSIAP.....	40
1.4.2. OPPIDUM	40

1.4.3.	DRAMES.....	41
1.4.4.	DTA.....	41
1.4.5.	SIMAD-CONF	42
1.4.6.	DIVAS et NotS	42
1.5.	Effets recherchés.....	42
1.6.	Changements des conditions de prescription et de délivrance	44
2.	La codéine.....	45
2.1.	Indications	46
2.2.	Mécanisme d'action	46
2.3.	Contexte	48
2.4.	Données des enquêtes du réseau d'addictovigilance	48
2.4.1.	OSIAP.....	48
2.4.2.	OPPIDUM	49
2.4.3.	DRAMES.....	49
2.4.4.	DTA.....	49
2.4.5.	NotS et DIVAS	49
2.5.	Effets recherchés.....	50
2.6.	Risques et complications	51
2.7.	Changements des conditions de prescription et de délivrance	51
3.	Le tramadol.....	53
3.1.	Indications	53
3.2.	Mécanisme d'action	54
3.3.	Contexte	55
3.4.	Données des enquêtes du réseau d'addictovigilance	56
3.4.1.	OSIAP.....	56
3.4.2.	OPPIDUM	57
3.4.3.	DRAMES.....	57
3.4.4.	DTA.....	58
3.4.5.	NotS et DIVAS	59
3.5.	Effets recherchés et risques de complications	60
3.6.	Changements des conditions de prescription et de délivrance	61

PARTIE 4 : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE EN ADDICTOVIGILANCE .. 63

1.	Les textes législatifs	64
1.1.	Les obligations du pharmacien : le Code de la Santé Publique.....	64
1.1.1.	Contribuer à la santé publique et lutter contre la toxicomanie.....	64
1.1.2.	Respecter le secret professionnel.....	65
1.1.3.	Faire preuve d'un égal dévouement	65
1.1.4.	Actualiser ses connaissances	65
1.1.5.	Réaliser l'acte pharmaceutique de dispensation	65
1.1.6.	Organiser son officine	66
1.1.7.	Refuser la délivrance et inciter à la consultation d'un praticien qualifié.....	66
1.2.	Les Bonnes Pratiques de Dispensation	66
2.	La législation des médicaments	67
3.	Les outils à disposition du pharmacien d'officine	69
3.1.	La démarche ACROPOLE.....	69
3.2.	Le Dossier Pharmaceutique.....	69
3.3.	L'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index).....	70

3.4.	L'alerte pyramide	71
3.5.	Les signalements en ligne.....	71
3.6.	Les sites Internet et revues scientifiques	71
3.7.	Le Développement Professionnel Continu (DPC).....	72
3.8.	Les rencontres pluridisciplinaires sur le thème de l'addiction.....	72
3.9.	Applications numériques.....	73
3.9.1.	Phealing.....	73
3.9.2.	Ordosafe	73
3.9.3.	Téléconsultation	73
4.	La prise en charge du patient dépendant en France	74
4.1.	Les CSAPA « Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie »	75
4.2.	Les CAARUD « Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues	76
4.3.	La prise en charge hospitalière	77
CONCLUSION		79
BIBLIOGRAPHIE		81
TABLE DES ILLUSTRATIONS		99
TABLE DES TABLEAUX.....		101
ANNEXES		103

Liste des abréviations

AFLD	Agence Française de Lutte contre le Dopage
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMPD	Antenne Médicale de Prévention du Dopage
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
ASOS	Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
BPD	Bonnes Pratiques de Dispensation
BHD	Buprénorphine à Haut Dosage
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
ComSP	Comité Scientifique Permanent
CSAPA	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP	Code de la Santé Publique
DIVAS	Divers Autres Signaux
DP	Dossier Pharmaceutique
DPC	Développement Professionnel Continu
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
IMV	Intoxication Médicamenteuse Volontaire
IPP	Indice de Polyprescription
MDA	Maison Des Adolescents
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
MNU	Médicaments Non Utilisés
NotS	Notification Spontanée
NPS	Nouveaux Produits de Synthèse
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives
OICS	Organe International de Contrôle des Stupéfiants
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
ONUDC	Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicale
OSIAP	Ordonnances Suspectes – Indice d'Abus Possible
PAEJ	Point Accueil Écoute Jeune
PGR	Plan de Gestion des Risques

POMI	Prescription Opioid Misuse Index
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RPIB	Repérage Précoce – Intervention Brève
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RdR	Réduction des Risques
RECAP	Recueil Commun sur les Addictions et la Prise en charge
REITOX	Réseau Européen d'Information sur les drogues et les Toxicomanies
RESPADD	Réseau de Prévention des Addictions
SC	Soumission Chimique
SIMAD	Signalements Marquants en Addictovigilance
SINTES	Système d'Identification Nationale des Toxiques Et des Substances
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
SPA	Substance Psychoactive
TREND	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés

Introduction

Le terme « médicament » provient du latin *medicamentum*, issu de *medicare* désignant donner des remèdes. En grec ancien, le terme *pharmakon* désigne une substance pouvant altérer la nature d'un corps et pouvant être à la fois un remède et un poison, et le verbe *pharmakeuô* signifie administrer un médicament ou faire mourir par empoisonnement. Tout est une question de dosage, de posologie et de contexte. Un médicament consommé de façon appropriée est une arme indispensable de notre arsenal thérapeutique actuel. Cependant, si son utilisation est non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (1), ou si son usage est détourné, à des fins médicales ou non, sa consommation peut avoir de lourdes conséquences sur la santé de la personne (effets indésirables graves, installation progressive d'une dépendance à une substance). On parle alors de mésusage.

L'usage détourné des médicaments n'est pas un phénomène récent, mais il est en augmentation. En 2005, selon le National Center of Addiction and Substance Abuse de l'Université de Columbia, le nombre d'adolescents ayant détourné des médicaments sur prescription a augmenté de 542% depuis 1992. Les enfants nés dans les années 1990 ont ainsi été surnommés la « génération Rx » (abréviation de prescription en anglais) (2).

En 2007, le rapport annuel de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants prévenait que le détournement des médicaments sur prescription dépasserait prochainement la consommation de drogues illicites telles que l'héroïne ou la cocaïne, en particulier en Amérique du Nord et en Europe (3).

En 2018, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) prévient dans son Rapport mondial sur les drogues que l'usage détourné des médicaments soumis à prescription médicale représente une « grave menace à l'échelle mondiale ». Les opioïdes et plus particulièrement le fentanyl sont responsables d'un nombre inédit de décès par overdose en Amérique du Nord, tandis que le tramadol est au centre des préoccupations en Afrique et en Proche et Moyen-Orient. Alors qu'en Europe, les signalements concernent surtout la méthadone, la buprénorphine et le fentanyl (4).

Outre les drogues connues du grand public, comme l'héroïne ou la cocaïne, un large éventail d'autres substances est également à portée de main de la population. Il peut s'agir de Nouveaux Produits de Synthèse (NPS) qui représentent un ensemble de nouvelles molécules, proches des produits illicites au niveau de leur structure moléculaire, permettant de mimer leurs effets (5), ou bien tout simplement de médicaments.

Ces derniers peuvent être obtenus illégalement via des ordonnances falsifiées ou modifiées, par des transactions licites ou non sur Internet, ou en multipliant les consultations auprès de différents médecins afin de se procurer des quantités plus importantes de médicaments (nomadisme médical). La dissémination et l'effet de mode de certaines pratiques via les réseaux sociaux, et la mise sur le marché de nouveaux médicaments à risque d'être détournés, participent à l'augmentation des cas de mésusages. Tout cela ajouté au fait que l'abus de médicaments reste moins stigmatisant que la consommation de drogues illicites aux yeux de la société, nous faisons face à un problème de santé publique majeur, en pleine évolution et difficile à cerner tant il englobe diverses pratiques.

Face à l'usage détourné de certains médicaments, le Ministère des Solidarités et de la Santé, en collaboration avec l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé (ANSM), a été amené à prendre des mesures afin de réduire ces cas d'abus. Ainsi ces dernières années, plusieurs molécules telles que le zolpidem, la codéine, et plus récemment le tramadol et la prégabaline, ont vu leurs conditions de prescription et de délivrance être modifiées afin de lutter contre leur mésusage.

Le pharmacien, spécialiste du médicament, joue un rôle important dans la prévention de l'usage détourné. De fait, il est le dernier rempart séparant le médicament et le patient. Il a pour devoir d'assurer son bon usage, en associant les conseils nécessaires à sa délivrance et en portant une attention particulière à ceux ne requérant pas de prescription médicale, afin d'assurer la santé et la sécurité du patient (6).

Mon travail de thèse consiste à aborder en premier lieu les notions importantes sur les différentes formes de mésusages, la frontière entre certaines étant très mince, il est important de définir précisément chaque terme. Nous étudierons ensuite la pharmacodépendance, sa définition, son évaluation et sa surveillance via le réseau d'addictovigilance et les différents

outils mis à disposition des professionnels de santé. Nous évoquerons ensuite quelques exemples de médicaments (prégabaline, codéine et tramadol) pour lesquels des cas d'abus et de détournement ont été signalés, les risques pour la santé des usagers ainsi que les changements des modalités de prescription et de délivrance qui en ont découlé. Pour conclure, nous analyserons le rôle du pharmacien d'officine, sa place dans le circuit d'addictovigilance en France, ainsi que les pistes d'amélioration possibles afin de lutter contre le mésusage des médicaments.

Partie 1 : Définition du mésusage

Au sens littéraire du terme, le mésusage se définit comme l'usage abusif ou détourné de quelque chose (7). Le mésusage du médicament correspond à son utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (1). Le Code de la Santé Publique (CSP) apporte une définition plus précise, en qualifiant le mésusage « *d'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* » (article R. 5121-152 du CSP) (8,9). La non-conformité à l'AMM peut être due à l'indication, la voie d'administration, la posologie ou la durée de traitement. Le mésusage peut donc se retrouver sous différentes formes et dans différentes situations que nous allons prendre le temps de détailler dans les paragraphes suivants.

1. L'usage détourné

On peut définir l'usage détourné d'un médicament comme son utilisation « *en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (définie par le RCP)* » (10). Le CSP définit l'usage détourné comme « *la consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives* » (11). Il recouvre différentes caractéristiques comme la non-conformité de l'usage du point de vue médical, sa finalité, le mode d'administration ou le moyen d'obtention. Il concerne majoritairement les médicaments soumis à prescription médicale mais peut également être retrouvé pour les produits en vente libre (2).

2. L'abus

Le CSP définit l'abus comme « *l'usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R.5121-152, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives* » (8,9). L'abus de substances psychoactives (SPA) se définit par une consommation entraînant des dommages somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, sans qu'intervienne le caractère licite ou non des produits (12).

Le CSP définit l'abus de substances psychoactives comme « *l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* » (9,11).

Selon le DSM-4 (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux), la pharmacodépendance se définit par un « *mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours des 12 derniers mois* :

- *Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité à remplir des obligations majeures, qu'elles soient professionnelles, scolaires, administratives, ou ménagères.*
- *Utilisation répétée d'une substance malgré un risque potentiel pour son intégrité physique.*
- *Utilisation répétée malgré des problèmes judiciaires liés à la consommation.*
- *Utilisation malgré des problèmes personnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par la consommation.* » (13)

Cette définition a évolué depuis avec la 5^{ème} édition du DSM, où les notions d'abus et de dépendance ont été regroupées sous le terme de troubles de l'usage (14). Nous verrons cela en détail dans la partie abordant la pharmacodépendance.

L'abus de substances psychoactives progresse essentiellement chez les adolescents et jeunes adultes, qui consomment principalement des stimulants, tranquillisants ou analgésiques. Les objectifs sont multiples, de la recherche de sensations, de « défonce », à la tentative de suicide, en passant par l'augmentation des doses dans le but de soulager des douleurs (2).

3. Le surdosage

Selon le CSP, on évoque le surdosage lors de « *l'administration d'une quantité de médicament ou de produit, par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP mentionné à l'article R.5121-152 du CSP* » (8).

Il peut s'agir d'un surdosage volontaire, notamment dans le cas d'une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV), ou accidentelle par manque de connaissances sur la substance ingérée.

4. Le dopage

Dans l'esprit commun, on associe principalement le dopage au sport. On pense immédiatement aux nombreux cas de dopage dans les courses cyclistes ou aux sportifs « bodybuildés », « shootés » aux stéroïdes anabolisants, à la recherche de la performance physique absolue. Lorsque ces consommations concernent une personne participant à une compétition sportive, on parle alors de dopage sportif (1).

Pour autant, le dopage ne se résume pas qu'à cela. On le définit comme l'utilisation d'une substance à des fins de performances physique (sportive ou sexuelle) ou intellectuelle (10). Les substances utilisées ne font pas toujours l'objet d'un détournement, parfois elles peuvent même être consommées sous avis médical. Ce n'est pas pour autant qu'il n'y a pas de risque. Différentes pratiques ont gagné en popularité ces dernières années. Au sein d'une société qui nous en demande toujours plus, le dopage dans le but de « tenir le coup » est de plus en plus courant. Cela va du recours aux β -bloquants en prévention de situations stressantes, à l'utilisation du méthylphénidate (RITALINE®) ou de corticoïdes chez les étudiants pour booster ses performances intellectuelles lors des périodes d'examen, ou encore des médicaments coupe-faim pour rester alerte durant cette période (2). Le dopage se retrouve également dans les milieux festifs avec la prise de sildénafil (VIAGRA®) en l'absence de troubles érectiles, ou de stimulants afin de lutter contre la fatigue lors de festival s'étalant sur plusieurs jours. On parle alors de stratégie de prévention de l'échec. La prise de médicaments s'inscrit dans un contexte d'incertitude et permet au consommateur de s'adapter aux situations inconfortables de son quotidien (10).

D'un point de vue législatif, la première définition du dopage est apparue avec la loi Herzog n°65-412 du 1er juin 1965 tendant à la répression de l'usage des stimulants à l'occasion des compétitions sportives. Cette loi considère comme dopé « *quiconque aura en vue ou au cours d'une compétition sportive, utilisé sciemment l'une des substances déterminées par le*

règlement d'administration publique, qui sont destinées à accroître artificiellement et passagèrement ses possibilités physiques et sont susceptibles de nuire à sa santé » (15).

La persistance des pratiques dopantes, ainsi que la montée de leur médiatisation, ont donné naissance à une nouvelle définition du dopage, plus précise et plus complète, énoncée dans la loi Bambuck n° 89-432 du 28 juin 1989 relative à la prévention et à la répression de l'usage des produits dopants à l'occasion des compétitions et manifestations sportives. *« Il est interdit à toute personne d'utiliser, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou agréées par des fédérations sportives ou en vue d'y participer, les substances et les procédés qui, de nature à modifier artificiellement les capacités ou à masquer l'emploi de substances ou de procédés ayant cette propriété, sont déterminés par arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé (...) Le médecin qui, à des fins thérapeutiques, prescrit un traitement à une personne est tenu, à la demande de celle-ci, de lui indiquer si ce traitement fait appel à des substances ou des procédés interdits en vertu du premier alinéa du présent article » (16).*

Une dizaine d'années plus tard, la loi Buffet du 23 mars 1999, codifiée dans le livre VI du Code de la Santé Publique, est promulguée avec pour objectif principal de protéger la santé des sportifs, et ce quel que soit leur niveau de pratique sportive. Elle donnait la définition suivante (article L.3631-1 du CSP) : *« Le dopage est défini par la loi comme l'utilisation de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement les capacités d'un sportif. Font également partie du dopage les utilisations de produits ou de procédés destinés à masquer l'emploi de produits dopants. La liste des procédés et des substances dopantes mise à jour chaque année fait l'objet d'un arrêté conjoint des ministres chargés des sports et de la santé » (17).* Elle comporte également trois nouveautés : 1) La création d'une autorité administrative indépendante, le Conseil de Prévention et de Lutte contre le Dopage (CPLD) ; 2) La création d'Antennes Médicales de Lutte contre le Dopage (AMLD) ; 3) Le renforcement des sanctions pénales à l'encontre des trafiquants et pourvoyeurs.

Enfin, suite à la loi Lamour n°2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs, le CPLD est transformée en Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD), les AMLD deviennent des Antennes Médicales de Prévention du Dopage (AMPD) et sont sous la responsabilité du ministère des Sports (18).

5. L'automédication

De nos jours, au sein de chaque foyer, il est fréquent de retrouver une véritable pharmacie, principalement pour les aléas quotidiens, allant de la simple plaie désinfectée par un antiseptique, au mal de tête soigné par un comprimé de paracétamol, en passant par les douleurs passagères ou chroniques traitées par des anti-inflammatoires comme l'ibuprofène. Cette pratique ne pose pas de problème, elle est même utile lors d'épisodes bénins dont les symptômes sont simples et connus et n'empêchant pas les actes de la vie quotidienne. Elle permet de ne pas engorger les cabinets médicaux pour des situations ne nécessitant pas de consultation. Toutefois, il faut être vigilant en cas de situation particulière (grossesse et allaitement, nourrissons et enfants, pathologie chronique, polymédication) et préférer consulter un praticien. Il est important de se référer scrupuleusement aux conseils du pharmacien ainsi qu'aux posologies, contre-indications et interactions indiquées dans la notice (19).

La situation est plus problématique avec les médicaments délivrés en grande quantité, par absence de conditionnement adéquat pour le traitement. Malgré la bonne utilisation des médicaments durant le traitement, le surplus peut être à risque de mésusage. Une automédication peut alors avoir lieu, lorsque le patient souhaite consommer ces médicaments pour des soucis jugés bénins par lui-même. Les médicaments les plus concernés par ce type de mésusage sont les anxiolytiques qui relèvent plutôt d'un mal être que d'un réel problème médical selon les patients. C'est justement une des classes de médicaments qui peut entraîner un véritable danger, avec un risque de développer une pharmacodépendance en cas de non-respect des doses et ou de la durée du traitement (2). Dans le cas de mésusage d'antibiotiques, la résultante n'est pas l'intoxication mais plutôt l'inefficacité potentiellement combinée à l'émergence d'une antibiorésistance. En pratique, on peut citer l'exemple d'une prise d'ibuprofène (Nurofen®) sur quelques jours pour des douleurs chez un patient traité chroniquement par lithium (Téralithe®) et pour qui, aucune adaptation de dose n'a été réalisée. S'en suit un risque grave d'augmentation de la lithémie par diminution de son élimination rénale.

Le rôle du pharmacien est de prévenir ce genre de pratiques en rappelant à ses patients le bon usage du médicament, et poser les questions adéquates afin d'assurer la dispensation de médicaments de manière sécurisée, principalement pour les produits disponibles sans ordonnance. Il est important également de rappeler aux patients l'existence du service Cyclamed® permettant de récupérer et de valoriser énergétiquement les Médicaments Non Utilisés (MNU) dans le respect de l'environnement.

Partie 2 : La pharmacodépendance

Parmi les médicaments pouvant être détournés de leur utilisation, certains ont un potentiel addictif important, notamment les antalgiques, les anxiolytiques ou hypnotiques. L'une des conséquences majeures de leur mésusage, en plus des effets secondaires potentiellement graves, est la création d'une pharmacodépendance, pouvant nécessiter une prise en charge lourde.

1. Définition de la pharmacodépendance

Étymologiquement, le terme dépendance vient du latin *dependere* signifiant « lié à ». Selon la définition donnée en 1981 par l'OMS, la dépendance est « un syndrome pour lequel la consommation d'un produit devient une exigence supérieure à celle d'autres comportements qui avaient auparavant une plus grande importance ». La dépendance s'installe progressivement avec la répétition des prises. On parle également d'addiction qui signifie « *devenir esclave pour rembourser ses dettes* » (20).

On différencie deux types de dépendance, la dépendance physique et la dépendance psychologique (21). La dépendance **physique** consiste en une réaction de l'organisme à l'absence du produit, celui-ci s'étant habitué à fonctionner avec la substance. Lors de l'arrêt de la consommation, il y a alors l'apparition d'un ensemble de troubles physiques, appelé syndrome de sevrage, et qui va disparaître au bout de quelques jours d'abstinence. Les symptômes de sevrage sont variables en fonction de la substance consommée (maux de tête, nausées, tremblements, douleurs) et peuvent nécessiter un accompagnement thérapeutique dans certains cas. La dépendance **psychologique** est, quant à elle, liée aux effets de la substance mais également au contexte qui l'entoure. La substance est ancrée dans les habitudes de la personne et est influencée par l'environnement social du consommateur. C'est pourquoi elle peut demander plusieurs années avant de s'estomper, voire même ne jamais réellement disparaître. La personne fait face au souvenir du plaisir que lui procurait la substance et peut à tout moment rechuter.

Le CSP définit la pharmacodépendance comme « l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique » (9,11).

Selon la Classification statistique Internationale des Maladies de l'OMS (CIM-10) (12), « pour établir le diagnostic de dépendance, au moins trois des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année :

- Le désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
- Des difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveau d'utilisation).
- Un syndrome de sevrage physiologique 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.
- La mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante pour obtenir l'effet désiré.
- L'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.
- La poursuite de la consommation de la substance malgré ces 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. »

Comme dit précédemment, les critères d'abus et de dépendance ont légèrement évolué dans le DSM-5(14). En effet, les notions d'abus et de dépendance ont été regroupées sous le

terme de troubles de l'usage. On retrouve désormais une liste de 11 critères regroupant ceux liés à l'usage nocif (ou abus) et ceux liés à la dépendance, à deux exceptions près : le critère des problèmes judiciaires récurrents a été supprimé, ainsi que l'incorporation du « craving », c'est-à-dire l'envie irrépressible de consommer une substance, dans cette liste.

Selon le DSM-5 (13,14), un trouble de l'usage est donc défini *« comme l'utilisation inappropriée d'une substance entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :*

- *Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures (au travail, à l'école ou à la maison).*
- *Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.*
- *Craving ou désir urgent de consommer. Il se diffère du manque aigu ou sevrage par le fait qu'il peut se manifester des semaines voire des mois après l'arrêt de la consommation (22).*
- *Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.*
- *Existence d'une tolérance qui se caractérise par un besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ; ou bien l'effet est nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance. Le niveau de tolérance varie largement d'une substance à l'autre, et varie également en fonction des différents effets de la substance.*
- *Existence d'un syndrome de sevrage, caractéristique de la substance ; ou bien la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage.*
- *La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.*
- *Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance*

- *Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ces effets.*
- *D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.*
- *L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique, persistant ou récurrent, déterminé ou exacerbé par la substance. »*

2. Surveillance et évaluation de la pharmacodépendance

Différents organes institutionnels ont été créés au fil des années afin de surveiller et d'évaluer la pharmacodépendance à travers le monde. Beaucoup de ces organes sont liés entre eux et se partagent les informations récoltées.

2.1. Au niveau mondial

2.1.1. L'Organisation des Nations-Unies (ONU)

Créée en 1945, l'ONU est composée de différents organes dont l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC). Ce dernier, créé en 1997 et basé à Vienne, est à la tête de la lutte mondiale contre les drogues et la criminalité qui y est liée (23). Ses nombreux bureaux couvrent plus de 150 pays (23). Un de ses objectifs est de sensibiliser le public face aux dangers des drogues et de mettre en place, avec l'aide des différents gouvernements et organisations non gouvernementales, des stratégies de prévention et de contrôle des stupéfiants. Elle est à l'origine de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961, définissant et réglementant la fabrication et la distribution des stupéfiants (24,25). Cette convention a elle-même donné naissance à l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), organe quasi-judiciaire et indépendant de l'ONU, dont les membres sont élus par les gouvernements et par l'OMS. Son rôle est d'assurer que les produits réglementés par les différentes conventions internationales sont utilisés à des fins médicales et scientifiques (26).

2.1.2. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS est une institution détachée de l'ONU, dont la constitution est entrée en vigueur le 7 avril 1948, date à laquelle nous célébrons désormais la Journée mondiale de la santé. Elle regroupe de nombreux experts de la pharmacodépendance, rédigeant un rapport tous les 4-5 ans faisant l'état des lieux de la consommation et fournissant des recommandations à l'usage des substances psychoactives (surveillance renforcée, prévention, inscription sur la liste des stupéfiants, conséquences de l'abus et de la dépendance à ces substances...) (27).

2.2. Au niveau européen

L'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), ou European Monitoring Centre for Drugs et Drug Addiction (EMCDDA), créé en 1993 et basé à Lisbonne, est l'une des agences décentralisées de l'Union Européenne. Elle s'appuie sur le Réseau Européen d'Information sur les drogues et les Toxicomanies (REITOX) regroupant et analysant les données nationales collectées par chaque État membre, par exemple l'OFDT en France. Cela permet d'apporter les informations nécessaires aux décideurs politiques afin d'établir les lois et stratégies concernant le phénomène des drogues en Europe (28).

2.3. Au niveau français

2.3.1. La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA)

En France, afin de définir, coordonner et animer la politique du gouvernement, la Mission permanente de lutte contre la toxicomanie est instaurée par le décret n°82-10 du 08/01/1982 (29). Elle évolue, en 1985, pour devenir la Mission Interministérielle de Lutte contre la Toxicomanie (MILT) proposant un programme incluant 31 nouvelles mesures, avec notamment la création des Comités Départementaux de Lutte contre la Toxicomanie (CDLT), se substituant aux anciens bureaux de liaison anti-drogue. En effet, la nécessité d'une coordination et d'une meilleure connaissance des initiatives prises au niveau départemental est indispensable afin de lutter efficacement contre la toxicomanie. En 1989, la Délégation Générale à la Lutte contre

la Drogue (DGLD) est créée. Un an plus tard, celle-ci fusionne avec la MILT pour devenir la Délégation Générale à la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (DGLDT) adoptant 42 nouvelles mesures.

Nouvelle évolution en 1996, elle devient la Mission interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) qui anime et coordonne les actions des ministères compétents en matière de prévention, d'information mais également d'accueil, de soins, et de réinsertion des toxicomanes ainsi que la formation des professionnels impliqués dans cette prise en charge. En 1999, la MILDT voit ses compétences être élargies à l'ensemble des produits psychoactifs. Elle devient finalement, en 2014, la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) afin de montrer sa compétence sur l'ensemble des substances psychoactives et des conduites addictives, avec ou sans produit. Sous la responsabilité du premier ministre, elle participe à la mise en place d'un plan gouvernemental, adopté par un comité interministériel, couvrant différents domaines :

- La recherche et l'observation
- La prévention et la formation
- La santé, l'insertion et la réduction des risques
- L'application de la loi
- La lutte contre les trafics
- La coopération européenne et internationale

En pratique, la MILDECA participe à de nombreux projets dont le financement de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) qui lui permettent de mener plusieurs études afin de surveiller l'évolution de la consommation des substances en France (30).

2.3.2. L'Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives (OFDT)

En 1993 est créé l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), appelé aujourd'hui Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives. Il a pour rôle d'informer, aussi bien le grand public que les professionnels de santé sur l'état des

consommations de drogues, licites ou non, et sur les diverses conduites addictives. Il est en étroite collaboration avec l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) (31).

Depuis 1999, l'OFDT est en charge de deux dispositifs (31,32) :

- **TREND** (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) composé d'un réseau de 8 sites de coordinations locales (Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Paris, Rennes et Toulouse) qui surveillent les phénomènes intervenant dans le champ des drogues illicites et des médicaments utilisés comme telles. Ce dispositif se concentre principalement sur les populations consommatrices en milieu urbain (rue, squat...) et/ou festif (rave party). Il s'appuie également sur les données du SINTES, des enquêtes ENa-CAARUD, de l'OCRTIS et de l'INPS, ainsi que sur les autres enquêtes de l'OFDT.
- **SINTES** (Système d'Identification Nationale des Toxiques Et des Substances) visant à recueillir et analyser les substances et les contextes de consommation afin de participer à la veille européenne sur les produits circulant sur le territoire national. Le recueil est effectué par les acteurs socio-sanitaires directement auprès des usagers, ainsi que par l'analyse des saisies effectuées par les applicateurs de la loi.

En 2005, l'OFDT a mis en place un recueil commun sur les addictions et la prise en charge (RECAP). Il s'agit d'un recueil continu anonyme auprès des usagers ayant demandé de l'aide dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Il participe à l'harmonisation des modes de collecte des données dans le champ des addictions au niveau régional, national et européen. Il s'inscrit dans une démarche d'amélioration des réponses des professionnels et des pouvoirs publics face aux problèmes que rencontre cette population. Il s'appuie sur les systèmes d'informations en place dans ces structures et sur un questionnaire à utiliser par les professionnels, ces derniers pouvant ajouter des questions en fonction de leurs besoins (33).

L'OFDT a mis en place depuis 2006, une enquête nationale auprès des usagers de drogues au sein des CAARUD (ENa-CAARUD). Cette enquête, dont la 6^{ème} édition a été menée en 2019, permet d'établir les profils des usagers fréquentant ces structures, de suivre leurs consommations et de mettre en évidence l'émergence de nouveaux phénomènes. Elle permet

ainsi d'adapter les réponses des professionnels et des pouvoirs publics aux difficultés rencontrées par cette population. Le recueil des données s'effectue grâce à un questionnaire en face à face avec l'utilisateur sur une période donnée (2 à 4 semaines pour celle de 2019).

Tous les usagers rencontrés au sein du CAARUD durant cette période sont concernés. Les questions portent sur les modes et comportements de consommation, les dépistages et la situation sociale des usagers (34,35).

2.3.3. Le système national d'addictovigilance

L'ANSM est responsable de 5 vigilances : la pharmacovigilance, l'addictovigilance, l'hémovigilance, la matériovigilance et la réactovigilance. L'addictovigilance, le système français de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance, voit le jour par la circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1er octobre 1990, participant ainsi à la politique de lutte contre les drogues et les toxicomanies, en collaboration avec la MILDECA. L'addictovigilance repose sur un réseau national de 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictologie (CEIP-A), coordonnés par l'ANSM et chargés de recueillir et d'analyser les cas d'abus et de pharmacodépendance en lien avec la prise de substances psychoactives (plante ou produit), médicamenteuses ou non, excepté l'alcool et le tabac (36).

Les différentes instances françaises, européennes et internationales travaillent en étroite collaboration afin de détecter, évaluer, analyser et informer le patient, l'utilisateur et le professionnel de santé.



Figure 1 : Le réseau français d'addictovigilance (37)

Le recueil de ces données a pour objectif d'assurer la sécurité des produits de santé. En effet, tout médicament présente une balance bénéfice-risque qui doit être positive, c'est-à-dire que le bénéfice doit être supérieur au risque encouru par le patient et ce tout au long du cycle de vie du médicament (38).

3. Données recueillies par le réseau national d'addictovigilance

Différentes enquêtes pharmaco-épidémiologiques sont réalisées par les CEIP-A en collaboration avec les professionnels de santé afin de détecter les mésusages. Ce sont les enquêtes du réseau (39).

3.1. Les enquêtes impliquant le pharmacien d'officine

3.1.1. Enquête ASOS « Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées »

Mise en place en 2001, les objectifs de l'enquête ASOS sont d'évaluer le respect des conditions de prescription des antalgiques stupéfiants, de décrire la population traitée et les modalités d'utilisation de ces antalgiques, avec une vigilance particulière sur les indications et les éventuels mésusages détectés par le pharmacien. Il s'agit d'une enquête annuelle requérant la participation active des pharmacies d'officine. Lors de la semaine d'étude, pour chaque ordonnance d'antalgique stupéfiant, le pharmacien remplit un formulaire spécifique, qu'il retourne à son CEIP-A, et l'ensemble des questionnaires est ensuite centralisé et analysé par le CEIP-A de Bordeaux (40,41).

3.1.2. Enquête OSIAP « Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible »

Mis en place depuis 2001, sous la responsabilité du CEIP-A de Toulouse, ce programme contribue à l'évaluation du potentiel de pharmacodépendance des médicaments en recueillant et en analysant deux fois par an, sur une période de 4 semaines (mai et novembre), les ordonnances suspectes présentées auprès des pharmacies partenaires des CEIP-A. Elle permet d'établir le « palmarès » des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente. Une ordonnance suspecte se définit comme une ordonnance ne traduisant pas une prescription médicamenteuse selon les critères réglementairement admis (annexe 1). Cela inclut les ordonnances volées, les fausses ordonnances, les ordonnances falsifiées (modification de posologie ou de durée de traitement, ajout d'un médicament...) ou encore des prescriptions incohérentes, avec une écriture suspecte ou des fautes d'orthographe. Ces ordonnances sont enregistrées sur un bordereau comportant les informations du demandeur (âge, sexe, données démographiques) tout en gardant son anonymat, le nom et la posologie du ou des médicaments concernés, le type d'ordonnance ainsi que les critères de suspicion (annexe 2). Une copie anonymisée de l'ordonnance peut être jointe au bordereau. Cette enquête complète les données collectées, de façon continue tout au long de l'année par le système d'addictovigilance dans le cadre de la Notification spontanée (41,42).

3.1.3. NotS « Notification Spontanée »

Selon l'article R.5132-114 du CSP, le pharmacien (ainsi que les médecins, les sages-femmes, et les chirurgiens-dentistes) a l'obligation de déclarer immédiatement, auprès du CEIP-A concerné, les cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance graves liés à la prise de médicaments, de plantes ou tout autre produit. L'objectif du recueil des notifications spontanées est de suivre l'évolution de la consommation des substances psychoactives et de prévenir les autorités sanitaires de l'émergence de nouveaux produits, parfois associés entre eux, de nouveaux modes d'administration ou du caractère groupé de certains cas (9,43,44).

3.2. Les autres enquêtes

3.2.1. Enquête OPPIDUM « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicale »

Créée en 1995, cette enquête pharmaco-épidémiologique annuelle, organisée sur tout le territoire par les 13 CEIP-A, est réalisée auprès d'usagers de drogues (environ 5000 patients) fréquentant les structures de soins spécialisées en addictologie, telles que les CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques pour Usagers de Drogues). En 2015, 91% des patients inclus fréquentaient les CSAPA. En étroite collaboration avec ces structures, ce dispositif permet l'obtention d'informations très précises sur l'utilisateur lui-même ainsi que sur les modalités de consommation et d'obtention des substances psychoactives (hors alcool et tabac) prises par les usagers dans les sept jours précédant l'enquête (41,45).

3.2.2. Enquête DTA « Décès Toxiques par Antalgiques »

Mise en place depuis 2013, cette enquête annuelle repose sur un recueil prospectif de cas de décès liés à l'utilisation de traitements antalgiques par des experts toxicologues volontaires, couvrant l'ensemble du territoire français (annexe 3). Ils effectuent les analyses toxicologiques de ces cas et les notifient au CEIP-A référent pour le territoire sur lequel est survenu le cas. Le but est d'identifier les médicaments en cause, d'évaluer leur niveau de dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès liés à leur usage (46).

3.2.3. Enquête DRAMES « Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances »

Mise en place depuis 2002, menée par les CEIP et financée par l'ANSM, elle vise à recenser prospectivement les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances concernées, qu'il s'agisse de médicament ou de drogue illicite, d'évaluer leur rôle dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus en France dans ce contexte (annexe 4). Des experts toxicologues volontaires analysent ces cas à la demande des autorités judiciaires et les notifient au CEIP-A référent pour le territoire sur lequel est survenu le cas. Elle prend en compte les décès associés aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) ainsi que les décès répondant à la définition de l'OEDT, c'est-à-dire ceux liés à la drogue (psychose, dépendance, toxicomanie sans dépendance, empoisonnement accidentel). Certains décès ne sont pas inclus dans cette enquête, notamment ceux en milieu hospitalier, non déclarés auprès des instances judiciaires, et ceux n'ayant pas fait l'objet d'analyses toxicologiques ou alors réalisées dans des laboratoires ne participant pas à cette étude (47).

3.2.4. IPP « Indicateur de Polyprescription »

L'IPP permet de mesurer les comportements de nomadisme médical (ou « doctor-shopping »), c'est-à-dire le recours concomitant à plusieurs médecins pour la prescription d'un même médicament. Cette mesure est menée à partir des bases de remboursements de l'Assurance Maladie. Il calcule, pour chaque patient et au niveau de la population, la quantité et la proportion d'un médicament ou d'une classe de médicament obtenue par polyprescription. Il permet de mesurer les détournements difficilement détectables en temps normal, ainsi que les tendances évolutives de la polyprescription (48).

3.2.5. Enquête sur la Soumission Chimique

Mis en place depuis 2009 sur le plan national, ce dispositif permet de recenser tous les cas de soumission chimique, c'est-à-dire « *l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime ou sous la menace* » (annexe 5). Les objectifs sont d'identifier les substances impliquées, ainsi que les modes opératoires des agresseurs, et de proposer des messages de prévention actualisés et adaptés aux

professionnels de santé et au grand public. Des mesures plus spécifiques, orientées sur les substances, seront proposées, notamment en modifiant la forme galénique des médicaments impliqués. Le recueil des données s'effectue par les experts toxicologues sur la base des résultats d'analyses toxicologiques. Les données sont transmises au CEIP-A référent pour le territoire sur lequel est survenu le cas (49).

Partie 3 : Quelques exemples de médicaments détournés

De nombreux cas d'abus et de mésusage sont signalés chaque année et concernent un nombre croissant de substances notamment médicamenteuses. Grâce aux enquêtes épidémiologiques du réseau d'addictovigilance français, les molécules les plus à risque sont identifiées et ainsi des mesures adéquates sont prises afin de lutter au mieux contre leur mésusage. Nous allons nous concentrer sur l'exemple de trois molécules particulièrement concernées ces dernières années : la prégabaline (occupant la première place des molécules les plus détournées depuis deux ans), la codéine (qui n'est plus disponible sans ordonnance depuis 2017), et le tramadol (également concerné par de nouvelles modalités de prescription et de dispensation depuis 2020).

1. La prégabaline

Spécialités : LYRICA® et ses génériques

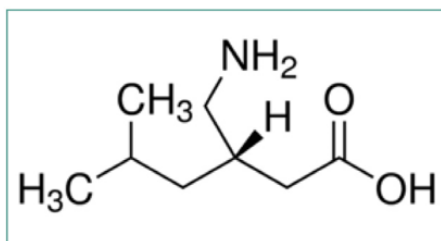


Figure 2 : Représentation de la structure chimique de la prégabaline d'après Laribi M. et al.(50)

1.1. Indications

La prégabaline possède une AMM pour :

- l'épilepsie partielle de l'adulte, avec ou sans crise secondairement généralisée, en association avec un autre antiépileptique,
- les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, notamment les névralgies post-zostériennes et les neuropathies diabétiques,
- les troubles anxieux généralisés (TAG) chez l'adulte (51,52).

1.2. Mécanisme d'action

La prégabaline est un analogue [(S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque] de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) mais ne possède pour autant aucune action sur les récepteurs au GABA et n'interagit pas avec ses transporteurs. Son activité est liée à la liaison spécifique et de forte affinité ($K_i = 40 \text{ nM}$) à la sous-unité $\alpha_2\text{-}\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants présents au niveau cérébral et dans les tissus musculaires (53). Cette sous-unité existe sous 4 types, tous codés par un gène différent et dont seuls les types 1 et 2 sont capables de fixer la prégabaline avec une forte affinité, à la différence des types 3 et 4 pour lesquels elle est négligeable (54). Malgré la forte affinité de la prégabaline pour la protéine transmembranaire $\alpha_2\text{-}\delta$, elle n'a pas d'action sur les canaux calciques impliqués dans la contraction musculaire, son activité est exercée uniquement dans les synapses du cerveau et de la moelle épinière. Par le blocage des canaux présynaptiques, elle inhibe l'entrée de calcium dans les cellules neuronales et donc la libération secondaire de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate, procurant ainsi ses propriétés analgésiques, anticonvulsivantes et anxiolytiques (55).

La prégabaline arrive à traverser la barrière hématoencéphalique (BHE) et ainsi exercer son action au niveau cérébral malgré sa faible lipophilie ($\log D = 1,35$ à $\text{pH} = 7,4$) (56). Cela implique donc qu'un autre processus rentre en jeu pour le transport de la prégabaline. Une étude sur des cellules ovariennes d'hamsters chinois a montré une incompatibilité au niveau de l'absorption de la prégabaline lorsque celle-ci est mise en compétition avec des substrats des transporteurs d'acides aminés de type L (LAT) tel que la L-Leucine ou la gabapentine. Il s'agirait principalement du LAT1 qui serait responsable du transport de la prégabaline à travers la BHE (57).

1.3. Contexte

La prégabaline a obtenu une AMM européenne en septembre 2004 (50). Sa consommation en Europe a connu une forte augmentation entre 2008 et 2012. Dès 2009, elle fait partie des trois substances ayant des propriétés thérapeutiques à être notifiée auprès de l'OEDT suite à l'identification de cas d'abus et de pharmacodépendance en Finlande, Suède et Norvège (58).

Son utilisation croissante en France ces dernières années, principalement dans la prise en charge de la douleur, s'est accompagnée de l'émergence de cas de mésusages, à tel point qu'une première enquête d'addictovigilance a été ouverte en 2012. Suite aux résultats de cette enquête, l'ANSM a décidé de mettre en place officiellement un suivi prospectif national en juin 2014 (58,59).

En septembre 2014, le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ou PRAC) a fait la demande de classer la prégabaline dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) comme étant un risque important de santé publique (59). Pourtant, en novembre 2014, le Comité Technique des CEIP-A n'a pas considéré ce risque majeur d'abus en France malgré l'augmentation des notifications auprès du réseau, l'augmentation des citations dans les enquêtes OSIAP et la progression de l'utilisation et de l'obtention illégale du produit (60).

En mai 2015, le CEIP-A de Toulouse a réalisé une étude de cohorte à partir de l'EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires) issus des données du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Cette étude regroupait 13 869 patients majeurs pour lesquels un traitement avait été instauré soit par la prégabaline (62,7%), soit par la gabapentine (14,2%) ou soit par la duloxétine (23,2%). Les résultats de cette étude ont révélé des cas d'abus pour 13% des patients traités par la prégabaline, 6,6% par la gabapentine et 10% par la duloxétine. Les facteurs associés étant un âge jeune (phénomène plus marqué chez les 18-45 ans), une pathologie chronique avec douleurs, un trouble comportemental, un nombre élevé de prescripteurs différents, ainsi que la consommation de méthadone (55).

Les données du suivi d'addictovigilance entre 2012 et 2014 ont mis en évidence le détournement des ordonnances par falsification ou par nomadisme médical et/ou pharmaceutique, et l'augmentation de la consommation chez les populations à risque, notamment les patients traités par TSO ou ayant des antécédents d'abus (61).

En juin 2016, l'ANSM publie un point d'information sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance notamment auprès des patients ayant des antécédents de toxicomanie.

Le bilan du suivi national d'addictovigilance (2014-2018) met en évidence une augmentation du nombre de cas d'usage problématique (abus avec polyconsommation, recherche des effets récréatifs, escalade des doses, difficultés à arrêter) (62).

En 2019, l'actualisation des données permet de se rendre compte de l'ampleur du potentiel d'abus traduit par l'observation des complications liées à l'abus (prise en charge hospitalière, dépendance, demande de soins spécialisés, décès) (62). Parmi les complications cliniques graves, on observe des décès (souvent associés à une polyconsommation), des troubles de la conscience, des convulsions, des hypoglycémies. Il existe également des cas de dépendance, parfois primaire.

1.4. Données des enquêtes du réseau d'addictovigilance

1.4.1. OSIAP

La prégabaline est apparue pour la première fois en 2017 dans la liste des 15 médicaments les plus cités dans les enquêtes OSIAP (63). Son mésusage est un phénomène relativement récent, apparu en 2011 avec la première notification, par un médecin généraliste, pour un usage récréatif (64). Ce phénomène s'est accentué, la prégabaline passant à la 4^{ème} position des médicaments les plus cités en 2018 (65). Depuis, l'augmentation se poursuit. Elle figure désormais en tête des molécules les plus citées et en constante augmentation depuis 2019 (66). Elle représente plus d'un quart des citations (26,7%) en 2020 (67). En 2021, elle figure en 3^{ème} position, détrônée par la codéine antitussive et le paracétamol, avec un taux de citation de 22,4% (68).

1.4.2. OPPIDUM

En 2018, on note une augmentation de la consommation de prégabaline dans un contexte d'abus et de dépendance, avec une obtention majoritairement illégale (69). En 2019, l'augmentation est encore plus marquée (x2,6% par rapport à 2018) (70). Elle est même citée par deux sujets comme étant la première substance consommée et ayant entraîné une dépendance (71). Elle qui, jusqu'ici, était surtout considérée à risque dans un contexte de

polyconsommation, on se rend finalement compte que même ingérée seule, elle peut entraîner des soucis de dépendance. L'augmentation se poursuit en 2020 et 2021 avec respectivement 6 et 12 sujets la citant comme molécule ayant entraîné une dépendance primaire (72,73).

1.4.3. DRAMES

La prégabaline est mentionnée pour la première fois en 2014 dans l'enquête DRAMES. Elle connaît une forte augmentation en 2018, en étant impliquée dans 6 décès (74). Elle n'est cependant jamais la seule substance mise en cause. On la retrouve en association avec la méthadone, la cocaïne, la buprénorphine haut dosage (BHD) ou encore l'olanzapine (70). En 2021, on note une diminution des décès liés à la prégabaline mais toujours avec une association prépondérante aux opioïdes (75).

1.4.4. DTA

En 2013, lors de la création de l'enquête DTA, la prégabaline ne figurait pas parmi les antalgiques retenus dans l'enquête. Elle est ajoutée à la liste initiale, un an plus tard en 2014, où elle est alors imputable dans 2 décès dont 1 dans un contexte suicidaire (76). Depuis, elle est impliquée dans 13 décès entre 2015 et 2020, avec notamment 5 décès en 2019, son plus haut total (77). La levée de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires des opioïdes avec l'utilisation concomitante de prégabaline incite à la plus grande précaution. Impliquée respectivement dans 6 et 5 décès en 2018 et 2019 d'après les enquêtes DRAMES, responsable de 8 décès depuis 2014, dont un où elle est la seule molécule responsable, la prégabaline doit aujourd'hui être systématiquement recherchée dans les analyses toxicologiques. Quand on sait que plus de la moitié des cas d'usage abusif interviennent chez des patients traités par MSO, on comprend pourquoi la prégabaline est de plus en plus citée dans les résultats des enquêtes DTA (70). En observe une baisse en 2020 avec « seulement » 2 décès imputables à la prégabaline, contre 4 décès en 2021 (78,79).

1.4.5. SIMAD-CONF

Les données collectées par le dispositif SIMAD-CONF (Signalements Marquants en Addictovigilance pendant la période de confinement lié au COVID) entre le 27 mars 2020 et le 3 juillet 2020 ont mis en évidence les cas de mésusage de la prégabaline durant la période de confinement. Le nombre de demandes de prescriptions de cette molécule (en particulier le LYRICA®) augmente auprès des médecins généralistes. La demande provient majoritairement de jeunes hommes mineurs vivant dans des foyers, ou des migrants. Avant la pandémie de Sars-Cov2, les déclarations au réseau concernaient essentiellement les pharmaciens d'officine qui faisaient face à des demandes spontanées au comptoir ou à des ordonnances manifestement falsifiées (80). Treize cas ont été notifiés durant cette période, avec près d'un tiers où la prégabaline était consommée seule (70). On recense un cas grave chez un jeune homme de 17 ans hospitalisé pour dyspnée et hallucinations. La prégabaline est l'une des substances les plus souvent notifiées durant le confinement avec les sirops antitussifs à base de codéine, ainsi que le tramadol.

1.4.6. DIVAS et NotS

On recense 234 déclarations de cas d'abus en 2019, contre 106 en 2018 et seulement 18 en 2016. Ces chiffres montrent bien à quel point ce phénomène a pris de l'ampleur ces dernières années, notamment au sein de populations spécifiques telles que les jeunes adultes, les personnes en garde à vue ou en détention provisoire. Les SPA le plus souvent associées sont les benzodiazépines, le cannabis et l'alcool (81).

1.5. Effets recherchés

Les effets recherchés sont principalement à visée récréative, recherchant l'euphorie, la « défonce », la désinhibition, et à fortes doses, la sédation et l'effet dissociatif (50). Depuis sa commercialisation en 2004, les effets euphorisants des gabapentinoïdes, particulièrement ceux de la prégabaline, ont rapidement été mis en évidence. Souvent utilisée dans un contexte de polyconsommation, la prégabaline potentialise les effets euphorisants des autres substances, augmentant ainsi leur attractivité (nicotine, cannabis, opioïdes, benzodiazépines) mais également leurs risques, notamment de dépression respiratoire (82).

Par exemple, l'association prégabaline-opioïdes est loin d'être sans danger. Elle potentialise l'effet dépresseur du système nerveux central. A des doses n'induisant pas de dépression respiratoire elles-mêmes, cette association entraîne une dépression respiratoire chez des sujets traités par opioïdes, et par conséquent, une augmentation du risque d'overdose. La prégabaline et les opioïdes étant prescrits pour traiter des douleurs, leur co-prescription est fréquente et doit donc être étroitement surveillée (82-84).

Chez des consommateurs occasionnels de substances psychoactives, la prégabaline procure des effets semblables à ceux obtenus avec les benzodiazépines. Ce sont d'ailleurs ces dernières qui sont le plus souvent retrouvées en association avec la prégabaline dans les enquêtes du réseau.

De plus, des études ont montré que la prégabaline soulagerait les symptômes de sevrage lié aux opioïdes, aux benzodiazépines ou à l'alcool (85). La prégabaline peut ainsi être détournée pour pallier le manque de ces substances lorsque les consommateurs n'arrivent pas à se les procurer. Malgré un potentiel intérêt dans le sevrage, des études supplémentaires doivent être réalisées pour évaluer le rapport bénéfice-risque de la prégabaline dans cette indication.

La visée récréative n'est pas la seule recherchée. En effet, la prégabaline étant prescrite chez des patients douloureux chroniques, la mauvaise utilisation peut être à des fins thérapeutiques en augmentant les doses afin de soulager des douleurs persistantes, une anxiété ou une insomnie. Cette augmentation est très certainement liée à la tolérance pour la substance, s'étant installée insidieusement, et nécessitant désormais des doses plus importantes pour obtenir l'effet escompté.

La prégabaline est aussi utilisée au sein de la communauté de migrants. De par leur parcours chaotique, ils sont nombreux à souffrir d'un syndrome de stress post-traumatique (PTSD), et consomment alors la prégabaline pour tenir le coup. Vivant le plus souvent dans la rue, ils sont à proximité des revendeurs et obtiennent le produit via les dealers. Les CSAPA recensent un nombre croissant de patients consommateurs de prégabaline et souffrant d'un PTSD (70).

1.6. Changements des conditions de prescription et de délivrance

Le mésusage de la prégabaline est un phénomène international. De nombreux pays (notamment en Europe, en Australie et aux États-Unis) ont ainsi modifié les conditions de prescription depuis 2014, avec comme objectifs de limiter la durée de prescription, d'interdire le renouvellement et sa classification sur la liste des substances à potentiel addictif (70).

En France, en 2019, face à l'augmentation croissante du mésusage de la prégabaline, le Comité Scientifique Permanent avait émis un avis favorable à la réduction de la durée maximale de prescription à 3 mois. La proposition du passage sur ordonnance sécurisée n'avait quant à elle, pas été retenue (86).

Suite à l'arrêté du 12 février 2021, les conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline ont été modifiées (87). La durée maximale de prescription retenue est finalement de 6 mois, après consultation de l'Ordre des Médecins et de l'Ordre des Pharmaciens ainsi que des sociétés savantes. Les prescripteurs prenant en charge l'épilepsie jugeant trop contraignant de revoir les patients tous les 3 mois. La prescription sur ordonnance sécurisée est également retenue à cette date. Cependant, les prescriptions antérieures à cette date restaient valables jusqu'à l'échéance qui leur était prévue, même si celles-ci n'étaient pas sur ordonnance sécurisée et pour une durée de délivrance supérieure à 6 mois. Seules les prescriptions établies après le 24 mai 2021 étaient concernées par ces nouvelles mesures. Pour rappel, à l'arrêt du traitement, la posologie doit être diminuée de façon progressive afin d'éviter le syndrome de sevrage. De même, toute délivrance doit se faire dans les plus petits conditionnements possibles adaptés à la prescription. Désormais, la réduction des conditionnements est d'ailleurs un autre point qu'il semblerait important d'aborder, notamment pour les plus forts dosages.

2. La codéine

Tableau 1 : Spécialités commercialisées en France contenant de la codéine seule ou en association

	Principe actif associé	Spécialité(s)	Forme(s) galénique(s) disponible(s)
Antalgiques	Aucun	DICODIN® LP	Comprimé à libération prolongée
	Paracétamol	DAFALGAN® CODEINE et leurs génériques CODOLIPRANE® KLIPAL® CODEINE CLARADOL® CODEINE PRONTALGINE® LINDILANE®	Comprimé pelliculé Comprimé effervescent
	Ibuprofène	ANTARENE® CODEINE	Comprimé
Antitussifs	Aucun	PADERYL®	Sirop
		NEO-CODION®	Comprimé Sirop
	Ethylmorphine	TUSSIPAX®	Comprimé
	Erysimum	POLERY® EUPHON®	Sirop
	Gaïacol	PULMOSERUM®	Sirop

2.1. Indications

La codéine possède une AMM pour :

- la prise en charge des douleurs d'intensité modérée à sévère, ou ne répondant pas aux antalgiques de palier I,
- le traitement symptomatique de la toux sèche (88).

2.2. Mécanisme d'action

La codéine est un alcaloïde naturel extrait de l'opium, un latex séché obtenu à partir du pavot (*Papaver somniferum* L.). Elle est obtenue par extraction de la paille de pavot, mais aussi par hémisynthèse à partir de la morphine, et dans une moindre mesure à partir de la thébaïne.

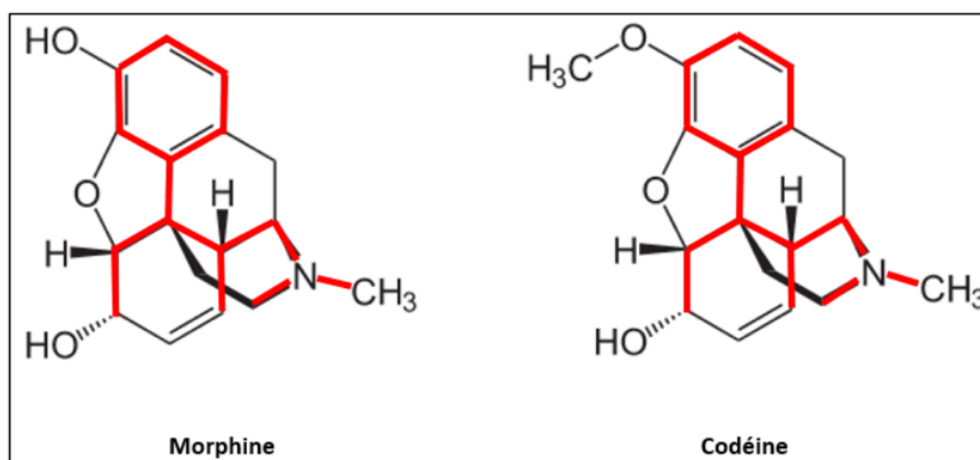


Figure 3 : Représentation du pharmacophore au niveau de la structure de la morphine et de la codéine d'après Framarin J. et al. (89)

Selon la classification des antalgiques de l'OMS, la codéine est un antalgique de palier II, faisant partie des opioïdes faibles. C'est un agoniste pur des récepteurs aux opioïdes, mais avec une plus faible affinité que la morphine.

Il s'agit d'une prodrogue, qui subit une déméthylation au niveau hépatique par l'intermédiaire du cytochrome P450 2D6. Ainsi 10% de la codéine est transformée en morphine et en morphine-6-glucuronide, possédant les propriétés analgésiques attendues (88).

Les récepteurs opioïdes sont retrouvés au niveau du système de transmission de la douleur, du système limbique et du système de récompense, ce qui explique pourquoi les opioïdes peuvent entraîner de graves problèmes de pharmacodépendance. La codéine possède une action centrale se situant au niveau du centre de la toux. Elle exerce son action antitussive par dépression des centres bulbaires respiratoires. Ses propriétés antalgiques sont liées à son action au niveau du système nerveux central par différents mécanismes. Tout d'abord le couplage des récepteurs opioïdes à des protéines G de type $G_{i/o}$ entraînant l'inhibition de l'adénylate cyclase et, par une cascade d'événements cellulaires, la réduction de l'excitabilité neuronale et donc l'analgésie. Sur du plus long terme, cet effet est diminué, notamment par le découplage des récepteurs aux protéines G, une augmentation de l'adénylate cyclase et donc une diminution de l'analgésie (89).

Suite à une utilisation prolongée d'opioïdes, une augmentation de la sensibilité à la douleur est observée lorsque l'on réduit ou que l'on arrête le traitement. On parle alors d'hyperalgésie lorsque un stimuli douloureux le devient encore plus. Il est important de bien le différencier de la tolérance qui consiste à devoir augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets (89,90). L'allodynie est, quant à elle, une sensation de douleur provoquée par un stimulus non nociceptif.

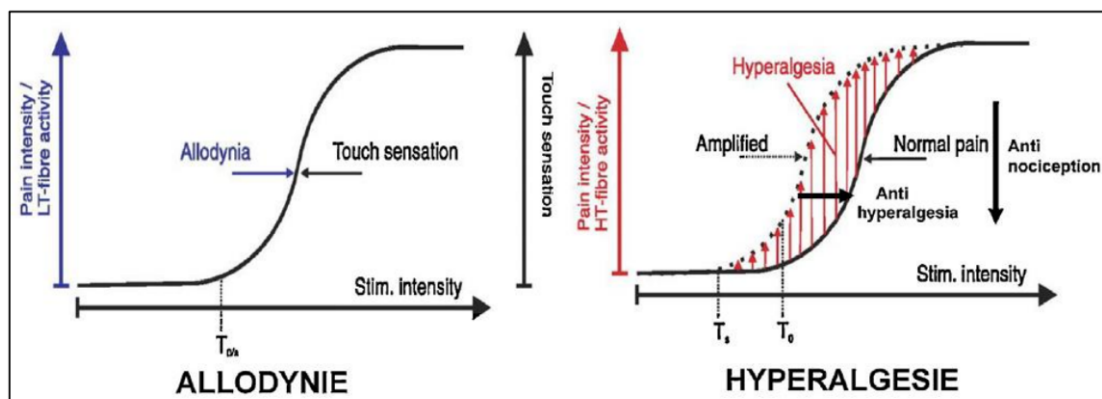


Figure 4 : Relation entre l'intensité des stimulations et la sensation de douleur d'après
Calvino B. (90)

2.3. Contexte

Pendant des années, la codéine était une voie de recours pour les toxicomanes. Elle était utilisée à des fins de substitution par les héroïnomanes ou dans le but de diminuer les effets négatifs de la « descente » après la prise de cocaïne ou d'ecstasy. Depuis quelques années, un nouveau mode de mésusage a émergé. Elle est désormais principalement utilisée à des fins récréatives. La codéine est détournée afin de réaliser un cocktail hallucinogène, appelé « Purple Drank » (ou encore « Lean », « Syzzurp », « Purple Jelly »), composé de sirop associant de la codéine et de la prométhazine avec des sodas et des bonbons. Ce phénomène est présent aux États-Unis depuis les années 70, et s'est démocratisé dans les années 1990-2000 avec de nombreux rappeurs qui en faisait sa promotion. Le problème s'est exporté en Europe et notamment en France au début des années 2010 via les réseaux sociaux, les clips de rap et les médias. Une enquête portant sur la période de 2009 à 2015, sur la prométhazine et son association avec la codéine a dénombré 35 notifications auprès des CEIP-A dont 18 cas uniquement entre janvier et août 2015. Une mise à jour de ces deux enquêtes a eu lieu en 2017, et confirme le problème avec 5 cas d'intoxications graves à la codéine dont 2 décès (91).

2.4. Données des enquêtes du réseau d'addictovigilance

2.4.1. OSIAP

La codéine a toujours été citée dans les enquêtes OSIAP, essentiellement lorsqu'elle était en association médicamenteuse. Elle a connu une première augmentation en 2015, se plaçant en deuxième position des molécules les plus citées sur les ordonnances falsifiées avec plus de 10% des citations (92). En 2017, suite au changement de ses conditions de prescription et de délivrance, on observe une nouvelle forte augmentation durant l'été, avec 800 signalements après juillet 2017, contre 31 avant cette date (93). Une hausse encore plus marquée est visible en 2018, où elle figure en tête des molécules les plus citées avec un taux de 16,3% pour la codéine seule, suivi de près par la codéine en association avec 13,5%. On peut noter que le changement de ses modalités de prescription et de délivrance a accentué l'utilisation d'ordonnances falsifiées pour obtenir de la codéine (94). Depuis, elle fait toujours partie des molécules les plus citées, avec des taux de 19,9% en 2019 (2^{ème}), 23,2% en 2020 (2^{ème}) et

23,1% en 2021 (1^{ère}) (68,95,96). Désormais, la codéine seule contenue dans les spécialités antitussives (très majoritairement EUPHON®) prédomine largement par rapport à la codéine en association avec le paracétamol.

2.4.2. OPPIDUM

Les résultats des enquêtes OPPIDUM de 2018 et 2019 montrent une baisse du nombre de cas (25 en 2018 vs 16 en 2019). On note une bascule sur le DAFALGAN® CODEINE en 2019 alors que le CODOLIPRANE® était majoritairement cité en 2018. On observe également une répartition égale entre hommes et femmes, avec un âge médian de 42 ans (93). En 2021, on note une augmentation (31 cas) (73), suivie par une diminution en 2022 (23 cas) (97).

2.4.3. DRAMES

Depuis 2010, l'implication de la codéine dans les décès est stable. Dans bon nombre de cas, elle n'est pas la seule molécule impliquée, même si quelques décès lui sont imputables directement. La codéine est impliquée dans 9 décès entre 2016 et 2018, associée à d'autres molécules dont 5 où il s'agit d'un autre opioïde (93).

2.4.4. DTA

Entre 2013 et 2017, la codéine est la 3^{ème} molécule la plus impliquée dans les DTA après le tramadol et la morphine, représentant près d'un quart des décès (76,98-101). Elle quitte pour la première fois le trio de tête en 2018 où l'oxycodone la devance également (102). Elle connaît de nouveau une forte augmentation en 2019 en étant impliquée dans 32 décès (77) pour revenir dans la fréquence des années précédentes en 2020 et 2021 (78,79).

2.4.5. NotS et DIVAS

187 signalements d'usage problématique de la codéine ont été enregistrés sur le deuxième semestre 2018 et l'année 2019, dont 109 cas d'addictovigilance, ainsi que 55 DIVAS. Ces

signalements mettent en évidence une prédominance féminine avec un âge médian de 37,6 ans, une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées ainsi que du nombre de prescriptions médicales valables pouvant marquer une hausse de la demande auprès des médecins (93).

2.5. Effets recherchés

Les principaux effets recherchés par les consommateurs du Purple Drank sont l'euphorie, la « défonce », un sentiment de bien-être et de toute puissance, des hallucinations. La consommation se fait le plus souvent dans des soirées privées entre amis, et essentiellement dans le milieu urbain du fait de sa proximité avec la culture hip-hop. Une forme de sirop associant codéine et prométhazine existe aux États-Unis. Ce n'est pas le cas en France, alors les jeunes consommateurs ont tendance à associer une spécialité contenant de la codéine avec un antihistaminique. Il leur arrive également de remplacer la codéine par des spécialités à base de dextrométhorphan, parfois préféré pour ses effets dissociatifs, et plus facile d'accès (91).

De plus en plus de consommateurs, ajoutent à ce mélange de l'alcool et du cannabis afin d'amplifier les effets recherchés mais ceci est loin d'être sans danger avec une augmentation du risque d'intoxication grave et de dépression respiratoire (91).

La prométhazine est surtout utilisée pour lutter contre les effets indésirables des opioïdes (nausées, vomissements, prurit), elle potentialise l'effet de la codéine et renforce également l'effet sédatif du cocktail.

D'autres usagers détournent la codéine de son usage thérapeutique à des fins hypnotiques ou afin de soulager leur mal-être. La consommation ne se fait alors pas sous forme de cocktail mais simplement par ingestion de codéine par voie orale, hors usage médical et à des doses le plus souvent supra-thérapeutiques. Ce sont le plus souvent des jeunes évoluant dans un contexte familial difficile ou en souffrance psychologiquement (91).

2.6. Risques et complications

A court terme, les principaux risques de la consommation de codéine sont une dégradation de la qualité du sommeil, un dérèglement du transit, des démangeaisons (si la codéine est consommée seule). Des effets plus graves sont aussi répertoriés nécessitant parfois une hospitalisation, avec des troubles de la vigilance ou du comportement (sommolence, agitation, ébriété ou encore des crises convulsives) ou encore des cytolyses hépatiques, notamment en cas de consommation de spécialités codéinées associant le paracétamol.

Le polymorphisme génétique des cytochromes 2D6 peut exposer certaines personnes à un surdosage survenant à des doses usuelles, en particulier en pédiatrie, où des décès ont déjà été observés. Ceci s'explique par le fait que ces individus ont un métabolisme augmenté de la codéine, via le cytochrome P450 2D6. On parle de « métaboliseurs ultra-rapides ». Ces derniers métabolisent plus la codéine en morphine, entraînant un surdosage avec toutes les complications que cela englobe, notamment la dépression respiratoire. A l'inverse, les « métaboliseurs lents » ne transforment que très peu la codéine en morphine, d'où une analgésie inefficace, qui peut pousser la personne à augmenter les doses. Il est donc important de prendre en compte le phénotypage et le génotypage lors d'effets indésirables graves (103).

A long terme, le principal risque est la dépendance et les conséquences sociales et sanitaires qui l'accompagnent. Le phénomène de tolérance s'installant, les doses utilisées sont de plus en plus élevées, majorant ainsi le risque de dépression respiratoire. La consommation concomitante d'alcool ou d'autres substances psychoactives telles que les benzodiazépines, renforcent ce risque. Ce risque est relativement peu connu des jeunes consommateurs, pensant être l'abri de ce genre de problèmes étant donné que les produits consommés sont des médicaments.

2.7. Changements des conditions de prescription et de délivrance

Afin de lutter contre ce mésusage, le gouvernement français, a décidé, par l'arrêté du 12 juillet 2017, de modifier les conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine et de la noscapine (104).

Les spécialités contenant ces principes actifs sont désormais disponibles uniquement sur ordonnance. Leurs conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses ont été supprimées et leur prescription est soumise à la réglementation suivante (105) :

- Les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de solution buvable : liste II
- Les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une autre forme que le sirop : liste I
- Les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine sous toutes leurs formes : liste I

Depuis l'arrêté du 12 juillet 2017 et le passage sur prescription médicale obligatoire de ces substances, on observe une baisse des ventes de dextrométhorphan. En 2016, 27 spécialités contenant du dextrométhorphan étaient commercialisées. On en compte plus que 8 en septembre 2018 (106).

En contrepartie, d'après les données OSIAP de 2017, le nombre d'ordonnances falsifiées a considérablement augmenté. Les consommateurs sont dans l'impasse et n'ont plus d'autres choix que la falsification d'ordonnance ou le nomadisme médical pour se procurer leur produit. Cependant, l'enquête OPPIDUM de 2017 ne révèle pas d'augmentation des demandes de prises en charge dans les structures spécialisées comme on aurait pu l'attendre. Cela peut s'expliquer notamment par le fait que les consommateurs sont jeunes et ne s'inscrivent pas dans une démarche de soin (106).

3. Le tramadol

Tableau 2 : Spécialités commercialisées en France contenant du tramadol seul ou en association

Principe actif associé	Spécialité(s)	Forme(s) galénique(s) disponible(s)
Aucun	TOPALGIC®, CONTRAMAL® et leurs génériques MONOALGIC®	Comprimé Comprimé à libération prolongée Gélule Sirop
	ZAMUDOL® OROZAMUDOL®	Gélule à libération prolongée Comprimé orodispersible
	MONOCRIXO®	Gélule à libération prolongée
	TAKADOL® ZUMALGIC® BIODALGIC®	Comprimé effervescent
Paracétamol	IXPRIM®, ZALDIAR® et leurs génériques	Comprimé
Dexkétoprofène	SKUDEXUM®	Comprimé

3.1. Indications

Les indications du tramadol varient en fonction de sa forme galénique :

- Sous la forme **gélule**, son usage est réservé à la prise en charge des douleurs modérées à intenses chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, notamment les douleurs neurogènes et/ou par excès de nociception.

- Sous forme de **solution buvable**, il est également indiqué dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans, avec une dose dépendante du poids du patient.
- Sous forme **injectable** (non disponible en officine), il est utilisé pour les douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment les douleurs post-chirurgicales (107).

3.2. Mécanisme d'action

Le tramadol est un antalgique opioïde faible de palier II et d'action centrale. Il est agoniste pur des récepteurs morphiniques μ pour lesquels il possède une faible affinité. Une fois métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450 2D6, environ 70% du tramadol est transformé en 5 métabolites dont le principal est le O-déméthyl-tramadol (ODM-tramadol ou M1). Celui-ci possède une affinité 200 fois supérieure à celle du tramadol pour les récepteurs μ (108). Les 30% restant étant excrétés dans les urines sous forme inchangée.

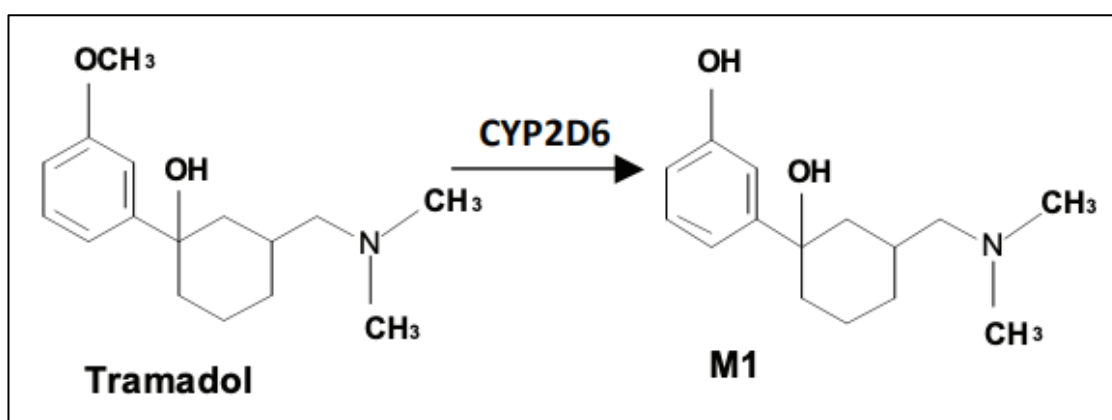


Figure 5 : Représentation de la réaction métabolique du tramadol par le cytochrome P450 2D6 d'après T Smith M. et al. (109)

Lors de l'étude de cette molécule, seulement 30% de ses effets ont été bloqués par la naloxone, ce qui a permis de mettre en évidence l'existence d'autres mécanismes apportant les effets analgésiques du tramadol. Il s'agit de l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, augmentant ainsi leur libération et expliquant l'intérêt du tramadol dans la prise en charge des douleurs neuropathiques notamment (110). La puissance du tramadol serait $1/10^e$ à $1/6^e$ de celle de la morphine.

Il est important de noter que le risque de surdosage et de dépendance est le même pour les antalgiques faibles et forts. Après conversion des doses par les facteurs d'équianalgésie, les effets des différents opioïdes sont comparables. Par exemple, 400 mg de tramadol par jour équivaut à 80 mg de morphine par jour (facteur de conversion de 1/5) (111).

3.3. Contexte

Commercialisé en France depuis 1997, le tramadol a fait l'objet de plusieurs enquêtes d'addictovigilance suite à la déclaration de cas d'abus et de mésusage. La première enquête couvrant la période de janvier 2004 à juillet 2009, a mis en évidence le potentiel d'abus du tramadol à travers d'études pré-cliniques et cliniques, notamment chez des consommateurs de substances psychoactives à des fins récréatives. Cependant, en 2006, le comité d'expert de la pharmacodépendance de l'OMS évalue le potentiel d'abus comme faible, malgré l'augmentation croissante de son utilisation (108). En 2007, les premiers décès mettant en cause le tramadol ont été recensés (5 décès dont 1 où le tramadol est la seule molécule en cause) (112). Malgré l'augmentation des ventes de tramadol sur cette période, cela ne s'est pas accompagné d'une augmentation des cas de mésusage et de dépendance. Le polymorphisme génétique des cytochromes P450 2D6, impliqués dans le métabolisme du tramadol, pourrait également jouer un rôle dans la survenue de la dépendance (113).

Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé, que ce soit en ville ou à l'hôpital. Entre 2006 et 2017, on note une augmentation de +68% (de 7,51 à 11,22 DDJ/1000 hab/jour) de sa consommation. Cette augmentation résulte essentiellement de la consommation du tramadol seul, qui est en constante augmentation, alors que la consommation du tramadol en association ne cesse de diminuer depuis 2013 (114).

3.4. Données des enquêtes du réseau d'addictovigilance

3.4.1. OSIAP

Entre 2010 et 2017, on recense 616 cas d'ordonnances suspectes de tramadol, le total le plus élevé devant la codéine avec 504 cas. Durant cette période, son taux de citation est en constante augmentation jusqu'à atteindre la première place des molécules citées en 2016 avec 9,7% et en 2017 avec 12,3% (63,115). Depuis, il tend à se stabiliser avec un taux de citation autour des 11-12% sur les dernières années (65-67). On note une augmentation en 2021 avec un taux de citation de 13,6% (116).

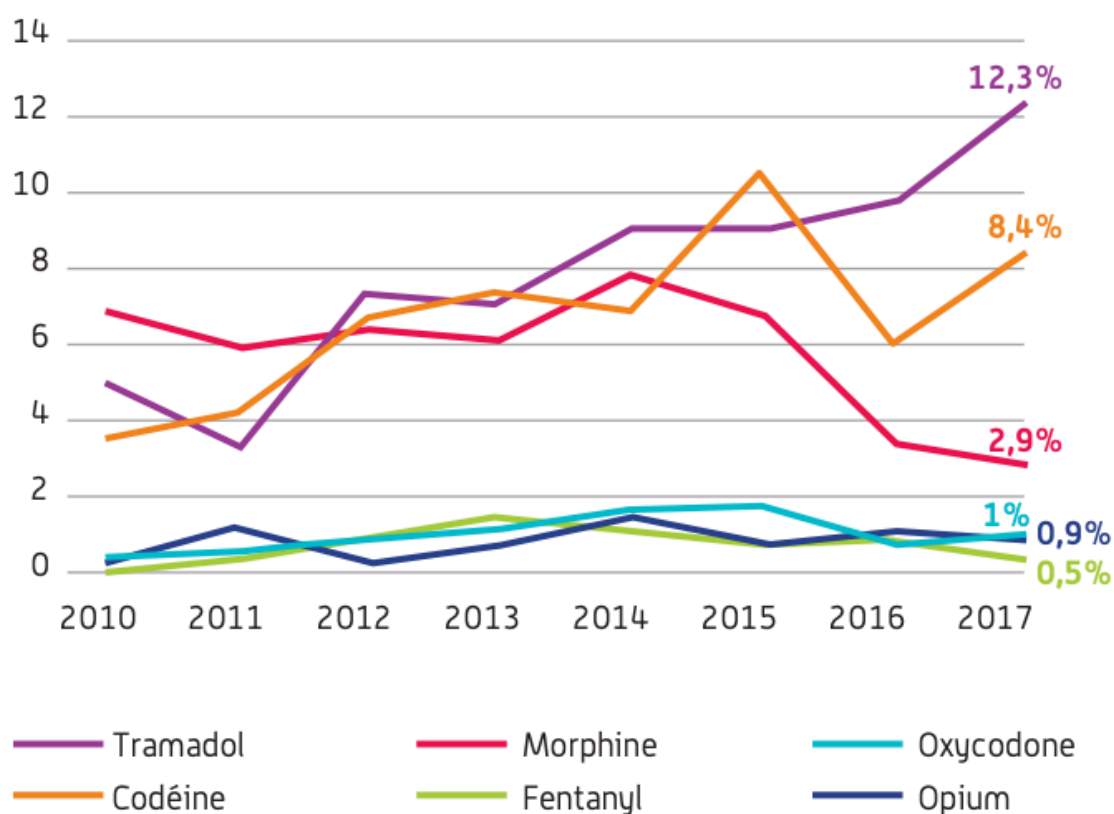


Figure 6 : Évolution du taux de citation des antalgiques opioïdes les plus cités dans OSIAP depuis 2010 (source OSIAP) (100)

3.4.2. OPPIDUM

Le tramadol fut longtemps la 3^{ème} molécule citée dans les enquêtes OPPIDUM. Du fait d'une augmentation constante depuis 2008 (114,117,118), elle figure désormais à la 2^{ème} place devant la codéine. On note une forte augmentation de 2017 à 2019, suivie d'une nette diminution en 2020.

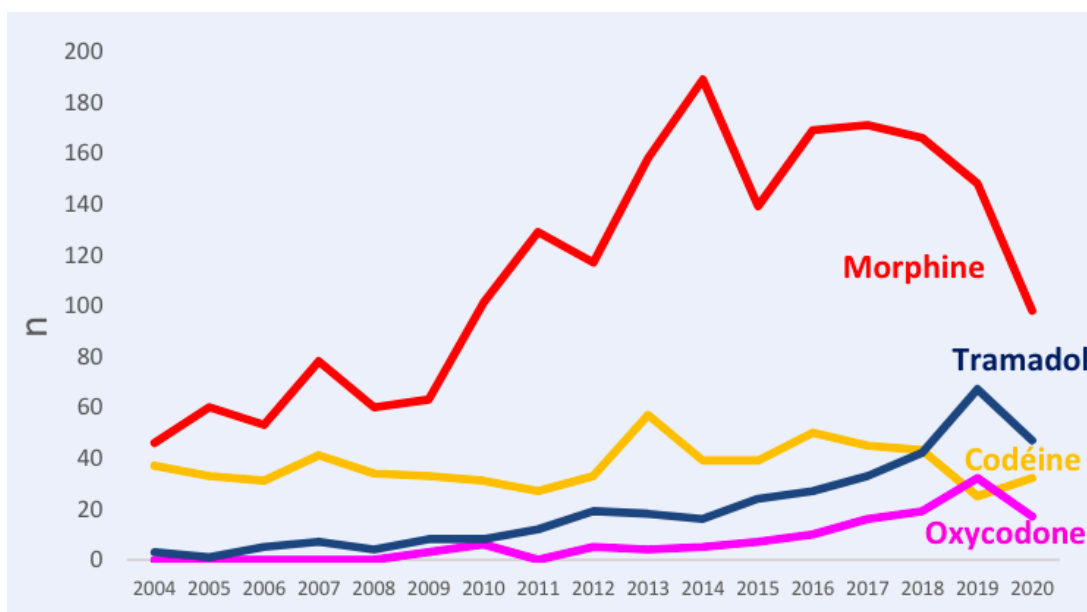


Figure 7 : Évolution de la consommation des antalgiques opioïdes de 2004 à 2020 (source OPPIDUM) (72)

3.4.3. DRAMES

Dans l'enquête DRAMES de 2010, on retrouve 7 cas où le tramadol est directement impliqué dans le décès (119). En 2017 et 2018, les résultats de l'enquête DRAMES montraient respectivement une stabilisation puis une diminution des décès par opioïdes licites (hors MSO) mais une augmentation des décès liés au tramadol (plus marquée en 2018) (74,120). En 2019, on observe une diminution des décès liés au tramadol (121) mais suivie de nouveau par une augmentation en 2020 (2,5% vs 1,8%) (116).

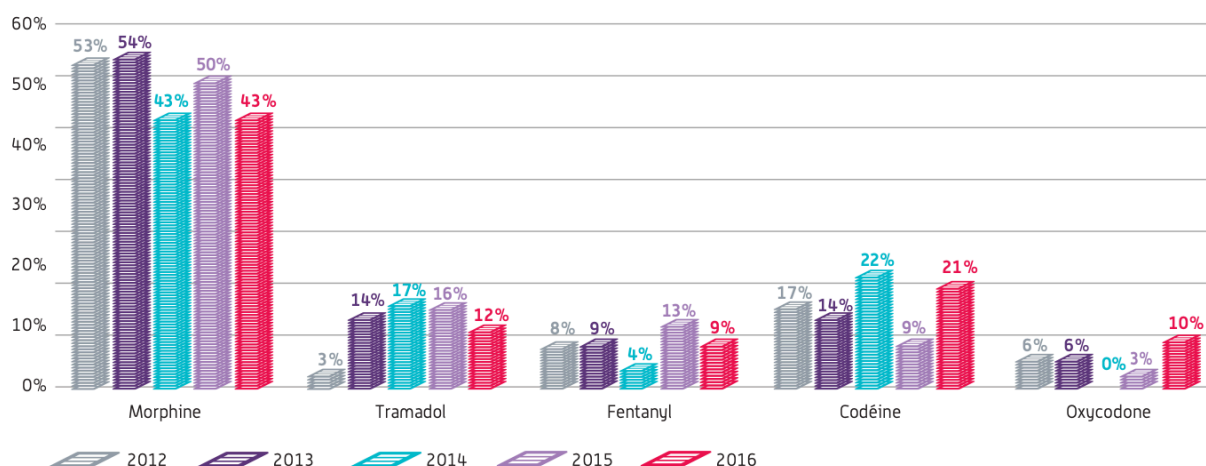


Figure 8 : Part (en %) des antalgiques opioïdes dans les décès directs liés à l'usage d'opioïdes licites (source DRAMES) (100)

3.4.4. DTA

Depuis 2013, le tramadol est toujours le premier antalgique impliqué dans les enquêtes DTA (116). Il représentait 37 décès en 2016, soit 44% des DTA (100). En 2021, il représente 59 décès (44%), dont 24 dans un contexte suicidaire (79).

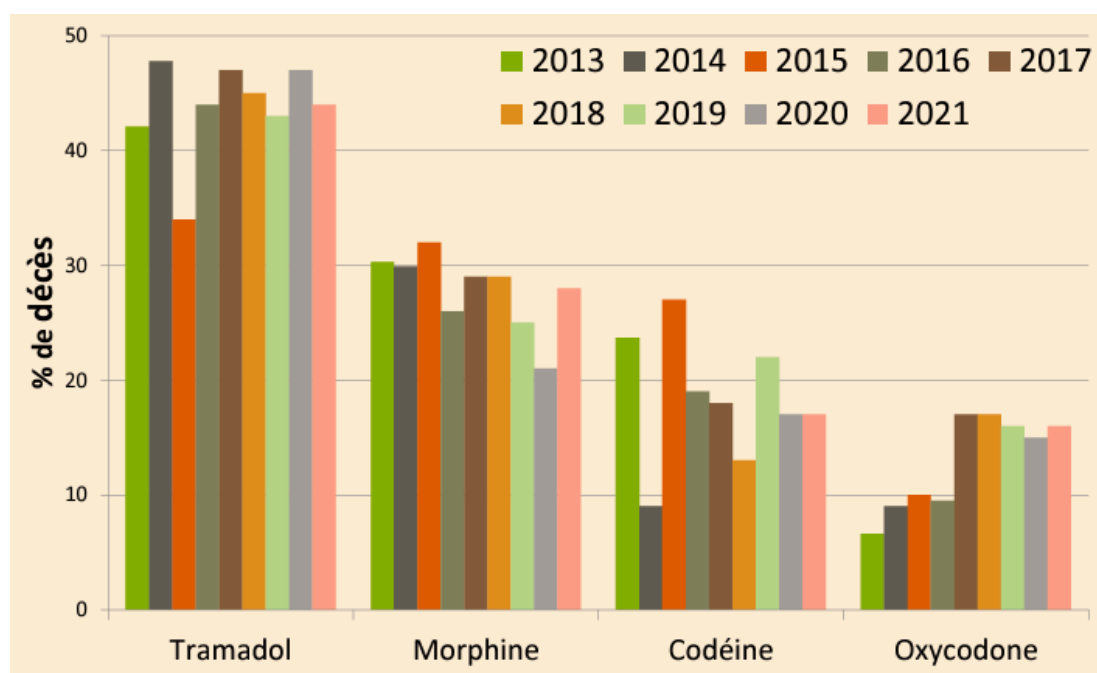


Figure 9 : Molécules principalement impliquées dans les décès directs (résultats des enquêtes DTA de 2013 à 2021) (79)

Entre 2005 et 2016, les intoxications accidentelles au tramadol ont augmenté de 139%, ce qui en fait la molécule la plus impliquée dans ces intoxications en 2016 devant la morphine et l'oxycodone.

3.4.5. NotS et DIVAS

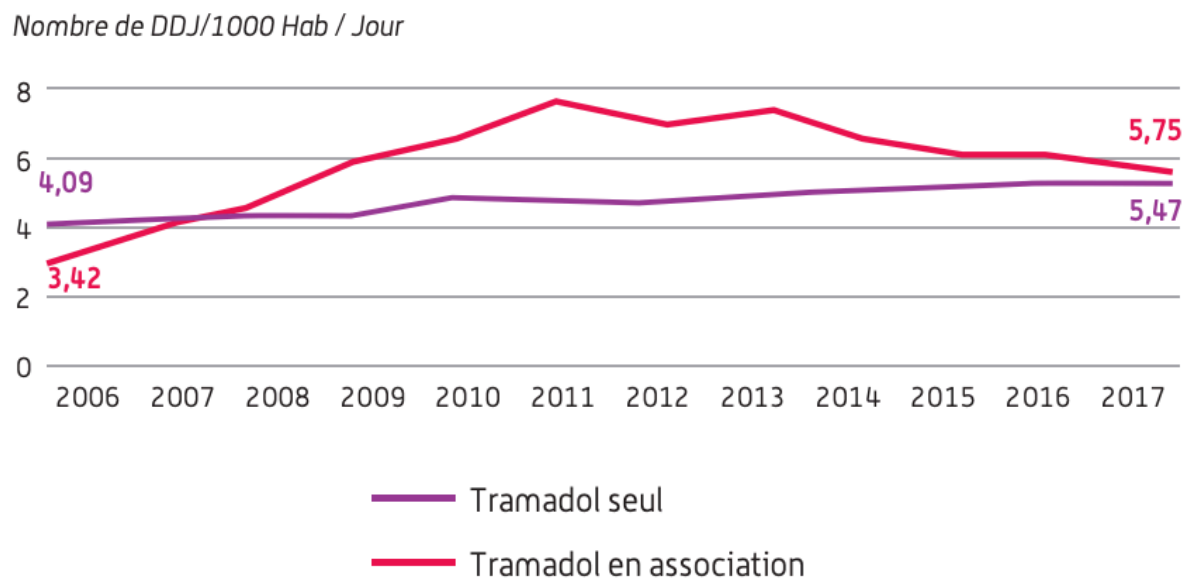


Figure 10 : Évolution de la consommation du tramadol entre 2006 et 2017 (100)

En 2015, le tramadol est la 2^{ème} substance la plus représentée dans les notifications spontanées de cas d'usage problématique rapportés au réseau d'addictovigilance. Nous sommes passés de 14 cas en 2006 à 140 en 2017, soit une proportion qui a plus que triplé sur cette période (de 0,8% à 3%) (114).

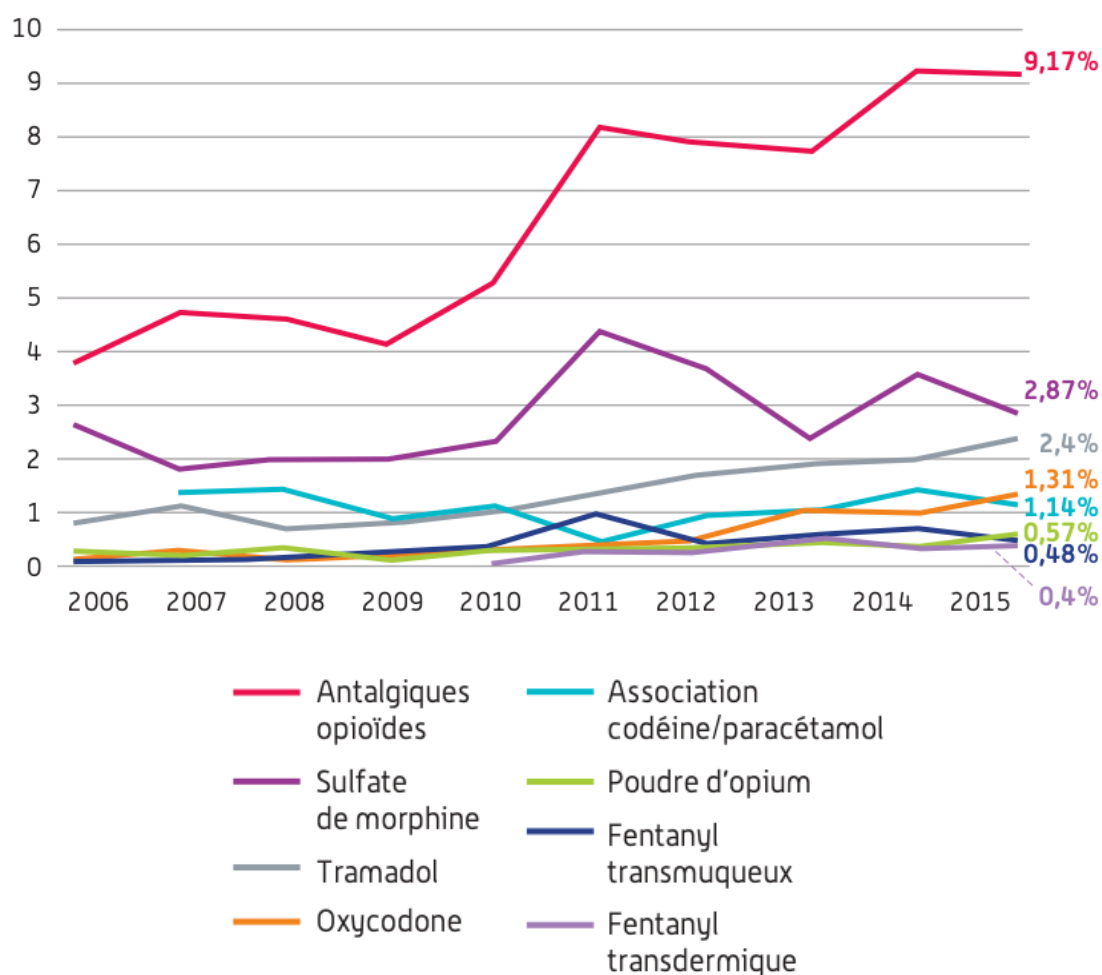


Figure 11 : Évolution de la part (en %) des antalgiques opioïdes dans les notifications spontanées de cas d'usage problématique rapportées au réseau d'addictovigilance (source ANSM) (100)

3.5. Effets recherchés et risques de complications

Du fait de sa nature opioïde, les effets secondaires observés sont classiques des morphiniques. On retrouve la somnolence, des vertiges, des nausées et vomissements, la constipation, la sécheresse buccale, l'asthénie et l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme. Lors de l'utilisation de doses élevées, les principaux signes de surdosage sont la dépression respiratoire, le myosis et les crises convulsives. Lors d'une utilisation prolongée, les principaux risques sont la dépendance et la tolérance (122).

Par son action sur les transmissions noradrénergiques et sérotoninergiques, il est possible également d'observer un syndrome sérotoninergique caractérisé par au moins trois des signes suivants : agitation, confusion, hypo- ou hypertension, hyperthermie, frissons, myoclonies, tremblements, diarrhées. Ce syndrome est retrouvé lors de l'utilisation concomitante de médicaments type ISRS ou IMAO. Il s'atténue habituellement assez rapidement à l'arrêt de ces traitements. On peut l'observer également en cas de surdosage (110).

Chez les toxicomanes, la consommation de tramadol se fait principalement dans un but de sevrage ou de substitution à l'héroïne, mais cela s'avère peu efficace. La dépendance fait suite le plus souvent à une prescription initiale à doses thérapeutiques et dans le respect des indications. L'augmentation des doses peut être motivée par la recherche d'un effet antalgique plus puissant si les douleurs ne sont pas suffisamment calmées, ceci est lié au phénomène de tolérance qui a pu s'installer, ou alors par la recherche d'un effet récréatif, euphorisant ou stimulant, voire hypnotique et anxiolytique ou dopant dans certains cas.

3.6. Changements des conditions de prescription et de délivrance

A cinq reprises (1992, 2000, 2002, 2006 et 2014), le comité d'expert de la pharmacodépendance de l'OMS a envisagé de soumettre le tramadol à un examen critique du fait de son mésusage à travers les différents pays (122). Le tramadol a longtemps été présenté comme l'antalgique opioïde présentant le moins de risque. A tel point que l'on retrouvait dans les RCP des substances à base de tramadol, la mention « faible potentiel d'abus et de dépendance, et syndrome de sevrage très rare ». Or les différents signaux rapportés au réseau d'addictovigilance ont montré que ce n'était pas le cas. Son usage problématique est retrouvé dans le monde entier. En Afrique, le tramadol, un des seuls antalgiques opioïdes disponibles sur le marché, constitue un véritable fléau et est considéré ainsi comme la « cocaïne du pauvre ». Le Royaume-Uni a connu une vague importante de décès lié à une augmentation des prescriptions de tramadol et a donc mis en place des conditions de prescriptions plus strictes avec une durée de délivrance maximale de 30 jours, ce qui a permis de diminuer le nombre de décès. Particulièrement touché par la crise des opioïdes qui touchent l'Amérique du Nord, le Canada (2^{ème} plus gros consommateur d'opioïdes), a décidé d'inscrire le tramadol sur la liste des produits stupéfiants à partir du 31 mars 2022. Pour cause, on le soupçonne d'être

directement responsable de 27 décès entre 2005 et 2020 (123). En France, face aux divers signaux rapportés au réseau d'addictovigilance, les autorités de santé ont décidé de modifier les conditions de prescription et de délivrance du tramadol. A compter du 15 avril 2020, la durée maximale de prescription du tramadol est réduite de 12 mois à 3 mois. Au-delà des 3 mois, le traitement peut être renouvelé après réévaluation par le prescripteur et établissement d'une nouvelle ordonnance. La durée de délivrance reste identique (4 semaines) et la délivrance par la procédure de renouvellement exceptionnel est interdite (124,125).

Lors du Comité Scientifique Permanent de 2021, il a été proposé d'étudier les conditionnements des spécialités à base de tramadol. Celles existantes n'étant pas adaptées à des traitements sur de courtes durées et pouvant ainsi être utilisées pour une durée plus longue que prévue ou hors de son cadre thérapeutique (126). Il serait utile de sensibiliser les pharmaciens d'officine quant à l'existence de conditionnement plus petits, pour le tramadol 50mg, et pour les formes à libération prolongée, qui existent désormais en boîte de 10 comprimés ou gélules, à destination des patients traités pour de courtes durées (127).

La possibilité de mettre en place un accord entre le prescripteur et le patient, comme cela se fait en Amérique du Nord, a été également été proposé. Il s'agirait d'un accord lors de l'instauration de tout traitement analgésique opioïde, concernant la stratégie du traitement et son arrêt (126). Les conditions d'arrêt sont rarement communiquées par le médecin alors qu'elles peuvent potentiellement être la cause du problème. Le patient n'arrivant plus à distinguer un état de douleur sans prise de tramadol et des douleurs induites par le sevrage, il continue à prendre du tramadol pensant calmer ses douleurs alors qu'il ne fait que renforcer sa dépendance à la substance.

Une autre question peut se poser sur les ordonnances comportant la mention « si besoin », où naturellement le patient va préférer prendre une boîte de tramadol « au cas où » même s'il n'en aura pas forcément l'utilité (126). A noter que sur de plus en plus d'ordonnances, ce n'est plus la mention « si besoin » mais plutôt « à délivrer dans un second temps » qui apparaît, ce qui facilite le fait de ne pas le délivrer systématiquement.

Partie 4 : Le rôle du pharmacien d'officine en addictovigilance

Depuis la libéralisation de la vente de seringues en pharmacie avec le décret Barzach en 1987, suivi par la création du Stéribox® au début des années 1990 (appelé aujourd'hui Kit Exper'®), le pharmacien se trouve au cœur du dispositif de réduction des risques (RdR). Cette place prépondérante s'est accentuée lors de la seconde mesure majeure du dispositif avec l'apparition des TSO : méthadone en 1995 et Subutex® en 1996. Ces traitements étant principalement dispensés en officine, le pharmacien est devenu un acteur incontournable dans la prise en charge des addictions. L'expérience acquise avec les TSO a permis l'élargissement des missions confiées au pharmacien, avec notamment depuis les années 2000, la prise en charge de l'addiction au tabac, et actuellement et pour les années à venir, celle de l'alcool.

L'objectif principal du pharmacien d'officine est d'améliorer et d'optimiser le repérage et la prise en charge des personnes ayant une conduite addictive. Pour cela, plusieurs moyens s'offrent à lui :

- Participer ou organiser des rencontres pluridisciplinaires sur le thème des addictions permettant de mieux appréhender les compétences et difficultés de chaque professionnel du parcours.
- S'engager dans les réseaux en addictologie afin de bénéficier d'une aide dans son exercice et dans la prise en charge du patient.
- S'engager dans les projets des maisons et pôles de santé.
- Partager son temps de travail entre officine et CSAPA. Ce dernier ne possédant pas de pharmacie à usage intérieur, se doit d'embaucher un pharmacien inscrit aux sections D, E ou H pour assurer la sécurisation du circuit du médicament (détention, contrôle, gestion et dispensation). Il peut également participer aux diverses activités du CSAPA en matière de réduction des risques. Ce poste, très rarement à temps plein, est idéal pour un pharmacien adjoint. Il permet ainsi de favoriser les liens entre la ville et le médico-social, et apporte une vision transversale contribuant à l'amélioration continue de la prise en charge des usagers de drogues.
- Établir des protocoles de collaboration avec les médecins généralistes concernant la prise en charge des patients dépendants.

1. Les textes législatifs

Différents textes de lois régissent la profession du pharmacien d'officine :

- Le **Code de la Santé Publique (CSP)** regroupant les obligations du pharmacien dans le Code de Déontologie
- Les **Bonnes Pratiques de Dispensation (BPD)** des médicaments qui s'appliquent sans préjudice des règles déontologiques et professionnelles inscrites dans le CSP

1.1. Les obligations du pharmacien : le Code de la Santé Publique

Le pharmacien d'officine et son équipe sont les derniers intermédiaires entre le patient et le médicament, ils sont garants de son bon usage. Leur rôle est essentiel pour la santé publique, d'autant plus aujourd'hui, où l'abus et l'usage détourné des médicaments sont en plein essor, particulièrement chez les jeunes. Les articles R-4235-1 à 77 du CSP constituent le Code de déontologie des pharmaciens. Il détaille les règles éthiques et morales, ainsi que les devoirs du pharmacien. Il s'applique à tous les pharmaciens ou étudiants amenés à faire des remplacements, ainsi qu'aux autres membres de l'équipe officinale qui sont sous la responsabilité des pharmaciens. Seule la responsabilité pénale de ses collaborateurs reste engagée. Des sanctions disciplinaires peuvent être prises par la chambre de discipline de la section de l'Ordre des Pharmaciens dont il relève et de la faute commise, en cas de non-respect du code de déontologie, soit par le pharmacien lui-même, soit par une personne sous sa responsabilité. Les sanctions vont de l'avertissement à l'interdiction définitive d'exercer le métier de pharmacien, en passant par le blâme avec inscription au dossier et l'interdiction temporaire d'exercer, pour une durée de 5 ans maximum, avec ou sans sursis (128).

1.1.1. Contribuer à la santé publique et lutter contre la toxicomanie

Selon l'article R4235-2 du CSP, le pharmacien exerce sa mission « *dans le respect de la vie et de la personne humaine* ». Il se doit de lutter contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage, notamment en informant et en éduquant le patient en matière sanitaire et sociale.(129) En aucun cas, il ne doit inciter le patient à une

consommation abusive de médicament ou à des pratiques contraires à la santé publique. En fournissant des conseils appropriés et dans la limite de ses connaissances, il offre son soutien au patient. Son rôle de conseil est d'autant plus important lors de la délivrance de médicaments sans ordonnance, et est désormais imposable dans les bonnes pratiques de dispensation.

1.1.2. Respecter le secret professionnel

Selon l'article R4235-5 du CSP, le pharmacien, ainsi que toute personne sous sa responsabilité, sont dans l'obligation de respecter le secret professionnel (130). Celui-ci comprend tout ce qu'il a vu, entendu, ce qui lui a été confié, ce qu'il a constaté concernant la santé et la vie privée du patient. Le non-respect du secret professionnel est passible de sanctions disciplinaires et pénales. Il est toutefois possible d'échanger ces informations entre professionnels de santé prenant en charge un même patient, sauf refus de sa part.

1.1.3. Faire preuve d'un égal dévouement

Selon l'article R4235-6 du CSP, le pharmacien « *doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes ayant recours à son art* » (131). Il ne doit pas laisser son intérêt ou ses convictions personnelles interférer dans la pratique de son métier.

1.1.4. Actualiser ses connaissances

Selon l'article R4235-11, le pharmacien a pour devoir de maintenir et d'actualiser ses connaissances.(132) Pour cela, il doit justifier, sur une période de trois ans, son engagement dans un programme de Développement Professionnel Continu (DPC) comportant au moins une des actions suivantes : analyse, évaluation et amélioration des pratiques ou gestion des risques. L'absence de connaissance d'un détournement possible d'une spécialité constitue un manquement au devoir de formation professionnelle.

1.1.5. Réaliser l'acte pharmaceutique de dispensation

Selon l'article R-4235-48 et les Bonnes Pratiques de Dispensation, le pharmacien « *doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance*

l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il délivre un médicament ne nécessitant pas de prescription médicale (6,133) ».

1.1.6. Organiser son officine

Selon l'article R4235-12, toute officine est tenue d'assurer la qualité des actes qui y sont réalisés, notamment le respect du secret professionnel (confidentialité aux comptoirs et espaces de confidentialité), ainsi que l'impossibilité d'accès direct aux médicaments, et encore plus particulièrement aux médicaments stupéfiants qui doivent être gardés dans un coffre sous clé (134). Des médicaments peuvent tout de même être en libre-accès, dans une zone clairement identifiée et dédiée à cet effet. On retrouve la liste de ces médicaments sur le site Meddispar.

1.1.7. Refuser la délivrance et inciter à la consultation d'un praticien qualifié

Selon l'article R4235-61 du CSP, le pharmacien a le devoir de refuser la dispensation d'un médicament lorsque l'intérêt de la santé du patient lui semble l'exiger (135). En cas de refus, le pharmacien est tenu de le mentionner sur l'ordonnance et de contacter expressément le prescripteur afin de l'avertir. Les bonnes pratiques de dispensation confirment cette obligation et ajoutent que le pharmacien ne saurait s'en libérer par la confirmation de l'ordonnance par le prescripteur.

1.2. Les Bonnes Pratiques de Dispensation

La dispensation des médicaments est régie par ce qu'on appelle les Bonnes Pratiques de Dispensation (BPD) (133). Le processus de dispensation comporte différentes étapes :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ou d'une demande de médicament à prescription facultative
- Le conseil pharmaceutique

- La délivrance
- La contribution aux vigilances et traitement des alertes sanitaires

On y trouve également les obligations en matière de lutte contre la falsification des médicaments, ainsi que les devoirs concernant la contribution aux vigilances et à la veille sanitaire. Tout pharmacien se doit de surveiller et d'évaluer les effets indésirables liés à l'utilisation d'un médicament, d'autant plus lorsqu'il est sous Plan de Gestion des Risques. Il est également tenu de déclarer tout effet indésirable au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) et tout cas d'abus ou de pharmacodépendance au CEIP-A du territoire sur lequel le cas a été constaté.

Elles s'appliquent sans préjudice des règles de déontologie et professionnelles inscrites dans le Code de la Santé Publique.

2. La législation des médicaments

Les médicaments sont classés en deux grandes catégories : les spécialités à prescription médicale obligatoire et ceux accessibles sans ordonnance. Les médicaments contenant une substance inscrite sur les listes I, II ou stupéfiants nécessitent une prescription médicale du fait de leur potentielle dangerosité et requiert une surveillance particulière.

La prescription des médicaments stupéfiants est particulière, elle se fait sur ordonnance sécurisée. Il s'agit d'une ordonnance en papier filigrané blanc avec des caducées visibles par transparence. On y retrouve des mentions pré-imprimées en bleu, un numéro de lot, un double carré en micro-lettre en bas à droite dans lequel le prescripteur inscrit la quantité de spécialités prescrites. D'autres spécialités non soumises à cette législation (liste I et assimilés stupéfiants) peuvent y figurer. Le prescripteur est tenu d'inscrire la date, le nom du ou des médicaments, le dosage et la posologie de façon manuscrite ou électronique et en toutes lettres. Toutes ces mesures ont pour but de réduire le risque de falsification (136).

1 Docteur DUPONT François Charles
Médecine générale
RPPS 10025215330
5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE
☎ +33 1 44 49 43 49
✉ françois.dupont@gmail.com

2 04 janvier 2015

3 Mademoiselle Durand Léa Sophie
Femme
26/02/1990
1m69 65 kg

4 Spécialité stupéfiant
Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

5 Dupont

6 9812345

7 1

1 Informations prescripteur
Noms et prénoms du prescripteur
Qualité, titre ou spécialité le cas échéant
N° identification (Adeli ou RPPS)
Adresse professionnelle précisant la mention « France »
Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »
Adresse électronique
Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant

2 Date de rédaction de l'ordonnance

3 Informations patient
Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade
Taille et poids si nécessaire

4 Informations prescription
Dénomination du médicament et dénomination commune
En toutes lettres : - Nombre d'unités thérapeutiques de prise
- Nombre de prises
- Dosage
Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement

5 Signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne de la prescription

6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées

7 Nombre de spécialités prescrites

Figure 12 : Représentation d'une ordonnance sécurisée d'après le site Meddispar (120)

D'autres conditions doivent être respectées pour assurer la délivrance de médicaments stupéfiants dans le respect des Bonnes Pratiques de Dispensation (133,137,138) :

- L'ordonnance doit être présentée dans les 3 jours qui suivent son établissement ou dans les 3 jours suivants la fin de la fraction précédente. Il s'agit du délai de carence. Au-delà de ce délai, le pharmacien doit déconditionner les médicaments pour ne délivrer que la quantité exacte d'unités pour terminer la période couverte par l'ordonnance.
- La délivrance se fait par unités dont le nombre doit correspondre exactement à celui qui est prescrit. Il est possible de déconditionner.
- La vérification de l'identité du porteur de l'ordonnance : le pharmacien doit enregistrer le nom et l'adresse de la personne si celle-ci n'est pas le patient.
- Le pharmacien rend l'ordonnance originale au patient et en conserve une copie (électronique ou non) pendant 3 ans.

- Le pharmacien est également tenu de vérifier la balance des stupéfiants à chaque fin de mois. C'est-à-dire contrôler les entrées et les sorties de stock de chaque spécialité stupéfiante. Celle-ci peut se faire électroniquement via le LGO ou être inscrite dans un registre.

3. Les outils à disposition du pharmacien d'officine

Quelques outils peuvent être utilisés par le pharmacien d'officine afin de l'aider dans l'exercice de sa profession.

3.1. La démarche ACROPOLE

Pour nous aider dans notre quotidien et pour s'inscrire dans une démarche qualité AcQO, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens propose depuis 2011 la démarche A.C.R.O.P.O.L.E. (Accueillir, Collecter, Rechercher, Ordonner, Préconiser, Optimiser, Libeller, Entériner) permettant une approche complète et sécurisée lors de la dispensation de médicaments aux patients (annexe 6). Elle concerne principalement l'accueil et le conseil pour les patients sans ordonnance. Son objectif principal est d'assurer une prise en charge effective et sécurisée du patient. Elle permet également d'ouvrir le dialogue avec le patient, ce qui est primordial afin de détecter, au mieux et au plus vite, le risque de mésusage, volontaire ou non, d'un médicament (139).

3.2. Le Dossier Pharmaceutique

Le Dossier Pharmaceutique (DP) créé en 2007 est un fichier informatique, géré électroniquement et utilisé principalement par les pharmaciens (140). En 2019, près de 99,9% des officines sont équipées, contre 23% en décembre 2008. Il y a 45,2 millions de dossiers pharmaceutiques, dont 38,5 millions ont été consultés ou alimentés au moins une fois au cours de l'année (141). Il recense les médicaments délivrés au patient au cours des 12 derniers mois (21 ans pour les vaccins et 3 ans pour les médicaments biologiques). Il est consultable par les

pharmaciens d'officine et les professionnels exerçant dans un établissement de santé (pharmacien, médecin, biologiste). Le patient peut également demander à tout moment une copie des informations recensées dans son DP. Il a pour but de sécuriser la dispensation des médicaments, éviter les interactions médicamenteuses et permet de détecter d'éventuels comportements suspects. En effet, il peut mettre en évidence certains cas de mésusage, notamment lors de nomadisme médical et pharmaceutique, où un patient se procure des médicaments identiques dans différentes pharmacies à quelques jours d'intervalle (142).

Jusqu'ici la création du dossier pharmaceutique nécessitait le consentement écrit du patient, ce qui représentait une des limites du DP. Le patient mésusant un médicament peut refuser la création de son dossier. Le décret n°2023-251 du 3 avril 2023, et la loi d'accélération et de simplification de l'action publique, prévoit que le DP sera prochainement créé automatiquement sauf opposition du patient dans un délai de 6 semaines. Ce refus est valable pour une durée de 10 ans (143,144). Cette mesure permettra sûrement une ouverture d'un nombre considérable de DP, mais la limite concernant le mésusage reste présente.

3.3. L'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index)

Par ailleurs, il existe un outil afin de dépister les cas de mésusages des antalgiques opioïdes. Il s'agit de l'échelle POMI, créée en 2008, lors de la crise des opioïdes en Amérique du Nord. Du fait de l'exportation du problème en France, où l'on note, notamment une augmentation de la consommation de l'oxycodone de 150% entre 2006 et 2017 (145), des chercheurs français ont décidé de générer une échelle POMI adaptée à la situation française dans le cadre de la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuse. En effet, la situation étant différente en France par rapport aux États-Unis, notamment sur le mode d'obtention du médicament (médecin traitant en France vs urgences aux USA). Ainsi, 3 items (4, 7 et 8) de l'échelle américaine ont été supprimés afin de donner l'échelle POMI-5F (annexe 7). Chaque item est répondu par « oui » ou « non », chaque réponse « oui » compte 1 point et on considère qu'il y a un mésusage probable lorsque le score est $\geq 2/5$. Dans cette situation, le dialogue doit être ouvert et une consultation médicale doit être envisagée afin de réévaluer le traitement antalgique, voire une prise en charge addictologique si nécessaire (146).

Cette échelle est simple d'utilisation, que ce soit au comptoir en pharmacie ou lors de la consultation médicale, et permet d'engager le dialogue avec le patient sur le risque de mésusage des médicaments opioïdes, bien trop souvent négligé par les professionnels de santé lors de la prescription ou de la dispensation.

3.4. L'alerte pyramide

Dans les officines de Cholet et de ses alentours, un système d'alerte a été mis en place pour lutter contre les ordonnances falsifiées. Un organigramme en pyramide a été fait afin que les différentes officines se contactent lorsque l'une d'entre elles fait face à une ordonnance falsifiée (annexe 8). Il s'agit d'un système simple mais plutôt efficace. Lorsqu'un individu se présente dans une des pharmacies faisant partie de ce système d'alerte, et se voit refuser la délivrance d'un médicament, si jamais il se présente dans une autre pharmacie, l'équipe officinale sera déjà au courant. Ce système a permis d'identifier quelques patients désormais bien connus des officines pour ce type de problème. La première pharmacie repérant un cas de mésusage se doit de le déclarer auprès du CEIP-A de Nantes.

3.5. Les signalements en ligne

Lorsque que le pharmacien repère ou suspecte un cas de mésusage, il se doit de le signaler auprès du CEIP-A dont il dépend. Pour cela, il se rend sur le site de l'ANSM ou sur le portail de signalement des vigilances et remplit un formulaire de notification d'un cas d'abus et de pharmacodépendance. Cette déclaration est ensuite traitée et analysée par le CEIP-A. Un exemple de déclaration à la suite d'un cas vécu à l'officine est visible en annexe 9.

3.6. Les sites Internet et revues scientifiques

Différents sites Internet sont utiles à la pratique du pharmacien d'officine :

- Le site de la **HAS** publiant les Recommandations de Bonnes Pratiques (RBP), notamment celles sur le bon usage des médicaments opioïdes (147)

- Les sites de l'**ANSM** et de l'**Ordre des Pharmaciens** permettant aux pharmaciens d'être au courant des dernières tendances et dérives à la mode, ainsi que les dernières réglementations
- Le site **Meddispar** de l'Ordre des Pharmaciens regroupant la législation des médicaments à prescription et dispensation particulière.
- Le site de l'**AFLD** permettant de savoir immédiatement si une spécialité comporte une substance dopante. Concernant le dopage, le rôle du pharmacien est de conseiller et d'être sûr de ne pas délivrer une substance pouvant incriminer le sportif.

Le pharmacien peut également se tenir informé via les réseaux sociaux et les différentes revues spécialisées telles que *Prescrire*, *Le Moniteur des Pharmacies* et *Le Quotidien du Pharmacien*. Cela lui permet d'être au courant des dernières pratiques et tendances en termes de détournement de médicaments.

3.7. Le Développement Professionnel Continu (DPC)

Malgré la présence des notions d'addiction et de pharmacodépendance au programme initial de la formation des pharmaciens, la notion de mésusage des médicaments est, quant à elle, moins abordée. Des formations supplémentaires dans le cadre du DPC sont proposées par la Fédération Addiction.

3.8. Les rencontres pluridisciplinaires sur le thème de l'addiction

Le pharmacien d'officine peut également participer à des rencontres pluridisciplinaires sur le thème de l'addiction. Parmi celles-ci, nous pouvons citer :

- les rencontres du Réseau de Prévention des Addictions (RESPADD)
- les congrès de la Fédération Addiction
- les rencontres de l'Institut Fédératif des Addictions Comportementales (IFAC) au CHU de Nantes

3.9. Applications numériques

3.9.1. Phealing

La start-up lyonnaise « Phealing », déjà connue du milieu officinal pour son logiciel de détection des interactions médicamenteuses, s'attaque désormais à la falsification d'ordonnance. En effet, ce logiciel qui s'intègre parfaitement au LGO de la pharmacie, a pour objectif de croiser les différentes informations portant sur les fraudes avec les éléments présents sur l'ordonnance afin d'alerter le pharmacien en cas de suspicion de falsification. Créée à la base pour lutter contre la fraude des médicaments onéreux, cette application pourrait tout à fait être utile pour les médicaments psychoactifs (148).

3.9.2. Ordosafe

Comme son homologue lyonnais, « Ordosafe » est une application numérique qui a pour vocation de détecter les ordonnances falsifiées à l'aide d'une simple photo en s'appuyant sur l'intelligence artificielle. Il est possible de renseigner l'anomalie et de transmettre directement les informations auprès de l'Assurance Maladie. Utilisée par une trentaine de pharmacies d'Ile de France, son créateur essaie encore de convaincre l'Ordre des Pharmaciens et les syndicats de l'utilité de son application (149).

3.9.3. Téléconsultation

Les bornes de téléconsultation sont en plein essor du fait de la pénurie de médecin dans certaines régions. Bien qu'elles soient très pratiques, elles présentent également certaines limites. En effet, les ordonnances établies peuvent être reçues sur des messageries non sécurisées, au format PDF ou Word, ce qui les rends facilement falsifiables et imprimables à plusieurs reprises par le patient. De plus en plus d'ordonnances dématérialisées comportent un QR code, il est donc primordial que le pharmacien qui délivre les médicaments prennent le temps de le scanner afin de vérifier si l'ordonnance a déjà été délivrée, et si oui dans son intégralité ou partiellement.

4. La prise en charge du patient dépendant en France

L'offre de soin pour les usagers de drogues en France est restée limitée pendant de nombreuses années. Malgré la création en 1995, des Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) et le diplôme d'études spécialisées complémentaires en addictologie en 2000, les problèmes de santé publique s'amplifièrent (augmentation des cas d'usages problématiques de médicaments, difficultés de prise en charge de ces patients). Face à cette prise en charge devenue insuffisante, le Ministère de la Santé et des Solidarités a mis en place en 2007, le « plan pour la prise en charge et la prévention des addictions : 2007-2011 » .

Le pharmacien d'officine faisant partie des professionnels de santé de premier recours, il est indispensable qu'il soit formé à prévenir les conduites addictives, repérer les signes d'une consommation problématique et orienter le patient usager de drogues vers les établissements spécialisés dans la prise en charge de ces troubles. L'aspect pluridisciplinaire de la prise en charge des addictions est ainsi mis en avant et le pharmacien d'officine doit avoir une connaissance approfondie des partenaires sociaux et sanitaires avec qui il collabore.

Le plan gouvernemental 2013-2017 met la formation et l'information des professionnels de santé, en particulier le pharmacien d'officine, en priorité afin d'améliorer la prévention et le repérage précoce des conduites addictives.

Le RESPADD a pour volonté de valoriser l'exercice officinal dans la prise en charge des addictions :

- En favorisant l'implication des pharmaciens d'officine dans les CSAPA
 - En intégrant le RPIB (Repérage Précoce – Intervention Brève) dans le DPC
 - En indemnisant l'acte de prévention et les actions de santé publique
 - En nommant un référent addictologie dans chaque faculté de pharmacie de France
- (150)

Le pharmacien d'officine peut exercer d'autres missions en parallèle de son activité officinale. Il peut intégrer les structures spécialisées dans la prise en charge des addictions comme les CSAPA ou les CAARUD.

4.1. Les CSAPA « Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie »

Les CSAPA ont été créés par la loi n°2002-2 de janvier 2002. Ils regroupaient alors les centres de cure ambulatoire en addictologie (CCAA), qui prenaient en charge uniquement les personnes souffrant d'un problème d'alcool, et les centres de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST), qui accueillaient principalement des personnes consommatrices de drogues ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique (151). Leur mise en place s'est faite progressivement depuis 2007. On compte environ 430 centres aujourd'hui, répartis sur l'ensemble du territoire français, ils ont accueilli environ 314 000 personnes en 2019 (152). Les CSAPA sont chargés d'accueillir, de façon gratuite et anonyme, toute personne, ainsi que son entourage, en difficulté avec une conduite addictive, qu'elle soit liée à la prise de substances psychoactives, illicites ou non, y compris le tabac et les médicaments, ou qu'il s'agisse d'addiction sans substance (jeu, sexe, achats compulsifs...).

Ces centres sont composés d'équipes pluridisciplinaires (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologues, professionnels socio-éducatifs) assurant des missions :

- d'accueil, d'information et de prévention, d'évaluation médicale, psychologique et sociale et d'orientation pour le patient ou son entourage
- de réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives
- de prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative

La majorité des CSAPA accueille les usagers en ambulatoire mais certains centres proposent un hébergement et des services de soins résidentiels. L'ensemble des missions des CSAPA est défini dans le décret n°2007-877 du 14 mai 2007 (153).

La circulaire DGS/MC2 n°2008-79 du 28 février 2008 prévoit que chaque année, un rapport d'activité type soit transmis à l'ARS et que chaque centre participe au recueil commun sur les addictions et les prises en charge (RECAP) (154).

Parmi les activités exercées dans les CSAPA, on trouve les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC). Elles accueillent gratuitement et confidentiellement, toute personne, mineure ou majeure, se présentant spontanément ou adressée par un professionnel de santé ou un acteur des secteurs scolaire et judiciaire. Elles concernent essentiellement un public jeune, souvent mineur, ne se considérant pas « addict » mais reconnaissant des problèmes en lien avec leur consommation. Des personnes plus âgées peuvent également y participer si leur consommation est récente. L'objectif des CJC est de proposer une intervention précoce, que ce soit en matière de prévention ou de soins. Elles peuvent aussi être réalisées dans les lieux spécialisés dans l'accueil des jeunes (Maison Des Adolescents (MDA) et Point Accueil Écoute Jeune (PAEJ) (155).

4.2. Les CAARUD « Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues »

Créés par la loi de santé publique du 9 août 2004 (156), les CAARUD sont des centres médico-sociaux, financés par l'Assurance Maladie, au même titre que les CSAPA. Ils ont pour objectif de prévenir et réduire les risques et dommages liés à l'usage de substances psychoactives, notamment dans le cadre de polyconsommations, en prenant en considération la nature des produits consommés, les personnes et leur environnement. L'équipe pluridisciplinaire (médecins, infirmiers et travailleurs sociaux) accueille toute personne sans jugement moral, de façon anonyme et gratuite, avec ou sans rendez-vous, qui n'est pas encore engagée dans une démarche de soin. L'accueil peut être individuel ou collectif (157). On comptait environ 150 CAARUD en France métropolitaine et en Outre-Mer en 2018 dont trois lieux d'accueil dans le département (Angers, Cholet et Saumur) (158).

Leurs missions, établies par le décret n°2005-1606 du 19 décembre 2005, sont de permettre à l'usager de drogue :

- l'accès aux informations de prévention et de réduction des risques liés aux usages de drogues (produits, contextes, modes de consommation, sexualité...),
- l'accès aux soins et à l'hygiène (soins de première nécessité sur place et orientation vers les dispositifs de soins généraux ou spécialisés si nécessaire),
- l'accès aux droits sociaux (logement, insertion ou réinsertion professionnelle),

- l'encouragement aux dépistages de maladies transmissibles (VIH, VHC, VHB, IST),
- l'accès au matériel de prévention des infections et la collecte du matériel usage (156,159).

Ces centres contribuent au système de veille sanitaire concernant les drogues et la toxicomanie, ainsi qu'à la recherche, à la formation et à l'évolution des pratiques chez les usagers.

4.3. La prise en charge hospitalière

Selon le plan de prise en charge et de prévention des addictions 2007-2011 et la circulaire DGS/6B/DHOS/O2/2007/203 du 16 mai 2007, les soins hospitaliers en addictologie s'organisent en trois niveaux (160,161).

Le premier niveau concerne les **structures de proximité**. Toute structure possédant un service d'accueil des urgences dispose du niveau 1 de prise en charge. En première ligne du suivi ambulatoire hospitalier, on trouve les consultations hospitalières en addictologie et les équipes de liaison en addictologie (ELSA). Elles participent à l'accueil, l'écoute, la prise en charge et l'accompagnement du patient. En partenariat avec un service d'hospitalisation, des sevrages simples résidentiels peuvent être réalisés (séjour court d'environ 7 jours).

Le deuxième niveau regroupe les **structures de recours d'un territoire**. Ces structures ont les mêmes missions que celles de niveau 1, elles permettent cependant la réalisation de séjours résidentiels complexes avec hospitalisation complète ou hospitalisation de jour. Les services de soins de suite et de réadaptation en addictologie (SSRA) sont également des structures de niveau 2 (ou 3) permettant la continuité des soins résidentiels ainsi que la prévention et la réduction des conséquences physiques, cognitives, sociales et la réadaptation du patient. Ce sont des séjours plutôt courts (4 semaines à 3 mois).

Enfin le troisième niveau fait référence aux **structures de recours régional**. Ces structures assurent les missions de niveau 2 avec en plus des missions d'enseignement, de

formation, de recherche et de coordination régionale. L'objectif à terme est de former des centres d'addictologie universitaires régionaux.

Conclusion

Le détournement des médicaments de leur usage thérapeutique est une préoccupation importante aussi bien à l'échelle nationale que mondiale. En effet, les médicaments représentent une part de plus en plus importante des substances consommées en dehors du cadre médical.

Des mesures ont été prises au cours des dix dernières années afin de lutter contre ce mésusage. Elles vont de modifications des conditions de prescription et de délivrance (comme ce fut le cas pour la codéine, la prégabaline ou le tramadol par exemple), à l'arrêt de commercialisation comme pour le flunitrazépam. Celles-ci ont permis de lutter efficacement contre la mauvaise utilisation de certaines molécules mais le risque est un report vers d'autres substances présentant des caractéristiques proches en termes d'effets. On peut penser notamment au zopiclone en remplacement du zolpidem, et plus récemment la gabapentine pouvant être consommée à la place de la prégabaline.

Le pharmacien d'officine a ainsi un rôle de plus en plus prépondérant dans le repérage précoce d'une consommation problématique. Sa proximité avec le patient lui permet de repérer les comportements et conduites addictifs lors de délivrances trop rapprochées ou de chevauchements d'ordonnance. Les outils à sa disposition sont nombreux. L'évolution du dossier pharmaceutique, devenu systématique sauf opposition du patient, va dans ce sens. Cela permet un meilleur suivi et permet de réduire le risque de nomadisme médical et pharmaceutique. Le fait de pouvoir s'opposer à l'ouverture de son DP représente la principale limite de cet outil.

D'autres pistes d'amélioration sont à étudier. On peut penser au conditionnement de certaines molécules, non adaptés aux prescriptions que l'on peut avoir. C'est le cas notamment du tramadol, n'existant qu'en boîte de 30 comprimés et prescrit régulièrement pour de courtes durées. De même, pour certains dosages de prégabaline, la situation est identique. On peut également faire référence à certaines mentions inscrites sur l'ordonnance, comme le « si besoin », qui pose question lors de la délivrance, où un patient algique préférera naturellement prendre la boîte, sans forcément avoir notion du potentiel risque de dépendance qu'il peut

impliquer. L'éducation du patient par le pharmacien d'officine est donc primordiale et à la base de notre pratique.

Le rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient, la prévention et le repérage précoce de conduites addictives n'a jamais été aussi important que dans le contexte actuel. Il se doit d'être vigilant concernant les molécules à risque de pharmacodépendance mais également de plus en plus à propos d'autres traitements utilisés en dehors de leur cadre thérapeutique, notamment les traitement antidiabétiques utilisés pour perdre du poids (Ozempic®, Trulicity®).

Bibliographie

1. Addictovigilance Paris. Quelques définitions [Internet]. 2013 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.aphp.fr/glossaire/>
2. Thoër C, Pierret J, Lévy JJ. Quelques réflexions sur des pratiques d'utilisation des médicaments hors cadre médical. *Drogues, santé et société*. 9 janv 2009;7(1):19-54.
3. International Narcotics Control Board. Rapport annuel de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants pour 2007. [Internet]. New-York: Nations Unies; 2008 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2007/AR_2007_French.pdf
4. Office des Nations Unies Contre la Drogue et le Crime. Rapport mondial sur les drogues - Résumé analytique, conclusions et incidence stratégique [Internet]. 2018 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_ExSum_French.pdf
5. Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. Nouveaux produits de synthèse - Synthèse des connaissances [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/>
6. Ministère de la Santé. Article R4235-48 - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/
7. Editions Larousse. Définitions du mésusage [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mesusage/50800>
8. Ministère de la Santé. Article R5121-152 - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique oct 28, 2013. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/
9. Ordre National des Pharmaciens. Cahier Thématique n°7 - La lutte contre le mésusage du médicament [Internet]. 2015 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-7-abus-usage-recreatif-addiction-dopage-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament2>
10. P. Laure ; C. Bisinger. Les médicaments détournés. Masson. 2003.
11. Ministère de la Santé. Article R5132-97 - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2019. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039659171/

12. Haute Autorité de Santé. Critères d'usage nocif et de dépendance à une substance psychoactive et au tabac selon la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10e révision (CIM-10) [Internet]. 2014 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV). 4ème édition. Elsevier Masson; 1995.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V). 5ème édition. Elsevier Masson; 2015.
15. Journal Officiel de la République Française. Loi n°65-412 du 1 juin 1965 tendant à la répression de l'usage des stimulants à l'occasion des compétitions sportives - Légifrance [Internet]. 0126 1965. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000691718>
16. Journal Officiel de la République Française. Loi n°89-432 du 28 juin 1989 relative à la répression du dopage des animaux participant à des manifestations et compétitions sportives - Légifrance [Internet]. juill 1, 1989. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000321874>
17. Ministère de la Santé. Livre VI : Lutte contre le dopage - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 1999. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140620?isAbrogated=true
18. Ministère de la Santé. Loi n°2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique avr 5, 2006. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000242468/>
19. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Automédication : les bonnes pratiques [Internet]. 2019 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/patient/sante/automedication-bonnes-pratiques>
20. J-P. Tassin. Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept. L'information psychiatrique. 2007;83(2):91-7.
21. Drogues : Aide et référence. Dépendance et circuit de la récompense [Internet]. 2021 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.aidedroque.ca/la-dependance/quest-ce-que-la-dependance/>

22. Addict'Aide. Le craving, symptôme de l'addiction [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/presse/le-craving-symptome-de-laddiction/>
23. Office des Nations Unies à Vienne. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.unov.org/unov/fr/unodc.html>
24. Organisation des Nations Unies. L'histoire des Nations Unies [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/about-us/history-of-the-un>
25. Organisation des Nations Unies. L'office des Nations Unies contre la drogue et le crime [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/about-unodc/index.html>
26. Organe International de Contrôle des Stupéfiants. A propos de l'OICS [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.incb.org/incb/fr/about.html>
27. Organisation Mondiale de la Santé. Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr>
28. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Drogues.gouv.fr. [cité 13 févr 2024]. OEDT – EMCDDA. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/l-action-publique/l-action-europeenne/oedt-emcdda>
29. Ministère de la Santé. Décret n°82-10 du 8 janvier 1982 portant création du comité interministériel de lutte contre la toxicomanie et de la mission permanente de lutte contre la toxicomanie - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 1982. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006063620>
30. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Drogues.gouv.fr. [cité 13 févr 2024]. Les missions de la MILDECA. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/qui-sommes-nous/la-mission>
31. Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. L'OFDT [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/ofdt/>
32. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Drogues.gouv.fr. [cité 13 févr 2024]. A propos de l'OFDT. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/qui-sommes-nous/ofdt>
33. Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. Présentation de RECAP [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/recap/presentation/>

34. Milhet M, Cadet-Taïrou A, Lazès-Charmetant A, Lose S, Tissot N, Zurbac E, et al. Usages de BHD non conformes au cadre médical - De la buprénorphine au Subu : observations récentes du dispositif TREND. Théma TREND [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxmmx5.pdf>
35. Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. ENa-CAARUD [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/ena-caarud/>
36. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Pharmacodépendance (Addictovigilance) [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
37. Addictovigilance.fr [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Le réseau français d'addictovigilance. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/association/>
38. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Nos missions - Organiser les vigilances. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
39. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance - addictovigilance [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
40. Addictovigilance. Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/asos/>
41. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Les éditions INSERM. Paris; 2012. (Collection expertise collective).
42. Addictovigilance. Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
43. Ministère de la Santé. Article R.5132-114 - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique févr 24, 2021. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2021/2/12/SSAP2103145A/jo/texte>
44. Addictovigilance. Notification Spontanée [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/notes/>

45. Addictovigilance. Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/>
46. Addictovigilance. Décès Toxiques par Antalgiques [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/dta/>
47. Addictovigilance. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/drames/>
48. Addictovigilance. Indicateur de polyprescription [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/projets-scientifiques/indicateur-de-polyprescription/>
49. Addictovigilance. Soumission Chimique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/projets-scientifiques/soumission-chimique/>
50. Laribi M, Chaouali N, Jaballah S, Amira D, Hedhili A. Détournement de la prégabaline à des fins toxicomaniaques - Etat de la situation, risques et moyens de lutte. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 mai 2023;81(3):419-24.
51. Agence Européenne du Médicament. Résumé des Caractéristiques du Produit - LYRICA [Internet]. 2004 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200407068015/anx_8015_fr.pdf
52. VIDAL. Prégabaline: substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pregabaline-22716.html>
53. Taylor CP. Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline. *La Lettre du Pharmacologue*. 2005;19(4).
54. Belliotti TR, Capiris T, Ekhato IV, Kinsora JJ, Field MJ, Heffner TG, et al. Structure–Activity Relationships of Pregabalin and Analogues That Target the α_2 - δ Protein. *J Med Chem*. 1 avr 2005;48(7):2294-307.
55. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2019;85(6):1260-9.

56. Takahashi Y, Nishimura T, Higuchi K, Noguchi S, Tega Y, Kurosawa T, et al. Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line. *Pharm Res.* déc 2018;35(12):246.
57. Su TZ, Feng MR, Weber ML. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in chinese hamster ovary and caco-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 juin 2005;313(3):1406-15.
58. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance – CT022013023 - Compte-rendu Séance du 11 juillet 2013 [Internet]. 2013 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13dfc7f279c27660935122dfc15876a3.pdf
59. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Avis sur la Prégabaline [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir41/compte_rendu_ct_03052017.pdf
60. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance – CT022014053 - Compte-rendu Séance du 18 novembre 2014 [Internet]. 2014 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35d5b6baf8e50896d67a42659221bf14.pdf
61. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance – CT022015033 - Compte-rendu Séance du 28 mai 2015 [Internet]. 2015 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/da1423192251e40c77648d4fe13e394d.pdf
62. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance – CT022019023 - Compte-rendu Séance du 21 mars 2019 [Internet]. 2019 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9f3f8e0072d07adfb1a953a128bf7465.pdf
63. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2018 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OSIAP 2017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2017.pdf>

64. Association des Centres d'Addictovigilance. Bulletin d'addictovigilance n°11 - Une crise des gabapentinoïdes? [Internet]. 2019 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_pregabaline.pdf
65. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2019 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OSIAP 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2018.pdf>
66. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2021 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OSIAP 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2019.pdf>
67. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2022 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OSIAP 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/10/20221110-resultat-enquete-osiap-2020.pdf>
68. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2023 [cité 13 févr 2023]. Résultats de l'enquête OSIAP 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/27/20230327-plaquette-osiap-2021-janv2023.pdf>
69. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2019 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-oppidum-resultats-enquete-2018.pdf>
70. CEIP-A de Toulouse. Rapport d'expertise sur la prégabaline [Internet]. 2020 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/01/20200224-rapport-pregabaline-2020.pdf>
71. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2020 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-oppidum-resultats-enquete-2019.pdf>
72. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2022 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/10/20221110-resultat-enquete-oppidum-2020.pdf>
73. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2022 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/10/20221110-resultat-enquete-oppidum-2021.pdf>
74. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2020 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DRAMES 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20200325-drames-resultats-enquete-2018.pdf>

75. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2023 [cité 4 avr 2024]. Résultats de l'enquête DRAMES 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/02/20230602-plaquette-drames-2021-v2.pdf>
76. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2017 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2014. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2014.pdf>
77. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2022 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/01/20221201-plaquette-dta-2019-v4.pdf>
78. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2022 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/09/plaquette-dta-2020-v2-2.pdf>
79. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2023 [cité 4 avr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/05/17/20230517-addictovigilance-plaquette-dta-2021.pdf>
80. Micallef J, Mallaret M. Rapport d'addictovigilance sur l'évaluation et la synthèse des signalements marquants en période COVID (SIMAD-Confinement) [Internet]. 2020 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/16/20201008-covid-rapport-simad-covid-2.pdf>
81. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
82. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction*. 2017;112(9):1580-9.
83. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M. Bulletin d'informations de Pharmacologie. 2018 [cité 13 févr 2024]. Risque de dépression respiratoire accru lors de l'association oxycodone-prégabaline. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bip_no2_-_2018.pdf

84. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nation-wide register-based open cohort study. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 mai 2017;174:58-64.
85. Freynhagen R, Backonja M, Schug S, Lyndon G, Parsons B, Watt S, et al. Pregabalin for the Treatment of Drug and Alcohol Withdrawal Symptoms: A Comprehensive Review. *CNS Drugs*. 1 déc 2016;30(12):1191-200.
86. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité Scientifique Permanent - Psychotropes, Stupéfiants et Addictions [Internet]. 2020 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/08/20201001-cr-csp-psa.pdf>
87. Ministère de la Santé. Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique févr 24, 2021. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043173376>
88. VIDAL. Codéine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/codeine-1039.html>
89. Framarin J. La codéine à l'officine: usages et mésusages [Internet] [Sciences pharmaceutiques]. Bordeaux; 2018 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01803666>
90. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 1 oct 2013;14(5):226-33.
91. Cadet-Taïrou A, Milhet M. Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes - Les observations récentes du dispositif TREND. 2017 [cité 13 févr 2024];(2017-03). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxax7v2.pdf>
92. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2017 [cité 13 févr 2023]. Résultats de l'enquête OSIAP 2015. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2015.pdf>
93. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité Scientifique Permanent - Psychotropes, Stupéfiants et Addictions n°6. 2021.
94. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2019 [cité 13 févr 2023]. Résultats de l'enquête OSIAP 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2018.pdf>

95. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2021 [cité 13 févr 2023]. Résultats de l'enquête OSIAP 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2019.pdf>
96. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2022 [cité 13 févr 2023]. Résultats de l'enquête OSIAP 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/10/20221110-resultat-enquete-osiap-2020.pdf>
97. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2024 [cité 4 avr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/02/05/20240502-plaquette-oppidum-2022.pdf>
98. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2013 [cité 13 févr 2024]. Comité technique des centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance - Présentation des résultats de l'enquête DTA 2013. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2013.pdf>
99. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2017 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2015. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2015.pdf>
100. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2018 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2016. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2016.pdf>
101. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2019 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2017.pdf>
102. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2020 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DTA 2018. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2018.pdf>
103. Marsousi N, Ancrenaz V, Daali Y, Rudaz S, Samer C, Desmeules J. Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes. Douleur analg [Internet]. 25 août 2013 [cité 13 févr 2024]; Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Influence_des_polymorphismes_genetiques_sur_la_variabilite_de_la_reponse_aux_opioides.pdf
104. Ministère de la Santé. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses [Internet]. Code de la Santé Publique juill 12, 2017. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000035187458>

105. Ordre National des Pharmaciens. Médicaments contenant de la codéine et autres dérivés de l'opium, l'ANSM publie la liste des produits désormais sur ordonnance [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/mise-a-jour-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-autres-derives-de-l-opium-l-an-sm-publie-la-liste-des-produits-desormais-sur-ordonnance>
106. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Présentation des données de l'enquête d'addictovigilance sur les antitussifs opiacés à base de codéine, noscapine, éthylmorphine (en association ou non avec d'autres substances) [Internet]. 2018 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://archive.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/73418dcd922bd3d92375a04016884159.pdf
107. VIDAL. Tramadol: substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
108. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes - Compte-rendu de la 89ème réunion du 22 octobre 2010 [Internet]. 2010 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://archive.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/846ae6e6ff242dba4d856b106265ba09.pdf
109. T Smith M, Muralidharan A. Pharmacogenetics. International Association for the Study of Pain [Internet]. sept 2010 [cité 13 févr 2024]; Vol. XVIII, Issue 8. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Arjun-Muralidharan/publication/224807403_Pharmacogenetics/links/09e41507d75c78b07b000000/Pharmacogenetics.pdf?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19
110. Picard H. Intoxication aiguë par chlorhydrate de tramadol: à propos de quatre cas [Internet]. Nancy; 2003 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733436>
111. CHU de Toulouse. Table pratique de conversion des opioïdes de palier II et III [Internet]. 2016 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf
112. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Résultats de l'enquête DRAMES 2007 [Internet]. 2009 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://an-sm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20200325-drames-resultats-enquete-2007.pdf>

113. Réseau Français d'Addictovigilance. Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance - Limitation de la durée de prescription du tramadol : comment en est-on arrivé là? [Internet]. 2020 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_national_d_addictovigilance_no_14_tramadol.pdf
114. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. 2019;
115. CEIP-A de Toulouse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2016 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OSIAP 2016. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2016.pdf>
116. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité Scientifique Permanent - Psychotropes, Stupéfiants et Addictions n°14 [Internet]. 2022 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/03/27/20221129-cr-csp-psa.pdf>
117. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2015 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2015. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-oppidum-resultats-enquete-2015.pdf>
118. CEIP-A de PACA-Corse. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2018 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête OPPIDUM 2017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-oppidum-resultats-enquete-2017.pdf>
119. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résultats de l'enquête DRAMES 2010 [Internet]. 2013 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20200325-drames-resultats-enquete-2010.pdf>
120. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2019 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DRAMES 2017. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20200325-drames-resultats-enquete-2017.pdf>
121. CEIP-A de Grenoble. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. 2021 [cité 13 févr 2024]. Résultats de l'enquête DRAMES 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/09/plaquette-drames-2019-v2.pdf>
122. Organisation Mondiale de la Santé. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. 2021. (Série de rapports techniques de l'OMS).
123. Gouvernement du Canada. La Gazette du Canada - Loi réglementant certaines drogues et autres substances [Internet]. 2021 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p2/2021/2021-03-31/html/sor-dors43-fra.html>

124. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Tramadol : une mesure pour limiter le mésusage en France [Internet]. 2020 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-une-mesure-pour-limiter-le-mesusage-en-france>
125. Ministère de la Santé. Arrêté du 13 janvier 2020 fixant la durée de prescription des médicaments à base de tramadol administrés par voie orale - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique janv 16, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2020/1/13/SSAP2000655A/jo/texte>
126. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité Scientifique Permanent - Psychotropes, Stupéfiants et Addictions n°8 [Internet]. 2021 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/27/20211217-cr-csp-psa-2021-10-07.pdf>
127. Prescrire. Tramadol en boîtes de 10 unités : utile pour éviter des prises prolongées. 2024;44(484):103-4.
128. Ordre National des Pharmaciens. Code de déontologie des pharmaciens [Internet]. 2009 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/l-ordre/le-code-de-deontologie2>
129. Ministère de la Santé. Article R4235-2 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913652
130. Ministère de la Santé. Article R4235-5 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913655
131. Ministère de la Santé. Article R4235-6 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913656
132. Ministère de la Santé. Article R4235-11 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913662
133. Ordre National des Pharmaciens. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments [Internet]. 2021 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-autres-publications/bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>

134. Ministère de la Santé. Article R4235-12 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913663
135. Ministère de la Santé. Article R4235-61 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913718
136. Code de la Santé Publique. Sous-section 3 : Régime particulier des stupéfiants (Articles R5132-27 à R5132-39) - Légifrance [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196611/
137. Ministère de la Santé. Article R5132-33 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2022. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046010116/2022-07-03/
138. Ministère de la Santé. Article R5132-35 - Légifrance [Internet]. Code la Santé Publique 2007. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915589
139. Ordre National des Pharmaciens. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance [Internet]. 2011 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.demarchequalityoffice.fr/exigences/l-equipe-officinale-delivre-le-conseil-pharmaceutique-adapte-aux-besoins-de-l-usager-du-systeme-de-sante>
140. Ordre National des Pharmaciens. Mon Dossier Pharmaceutique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/patient-grand-public/mes-droits/mon-dossier-pharmaceutique>
141. Cour des comptes. Le dossier pharmaceutique : un outil au service de la santé publique. 2020.
142. Service Public. Dossier pharmaceutique [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>
143. Ministère de la Santé. Loi n°2020-1525 du 7 décembre 2020 d'accélération et de simplification de l'action publique - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2020/12/7/ECOX1935404L/jo/texte>
144. Ministère de la Santé. Décret n° 2023-251 du 3 avril 2023 relatif au dossier pharmaceutique - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2023. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047396628>

145. Haute Autorité de Santé. Opioïdes et douleur aiguë : une juste prescription pour un bon usage [Internet]. 2022 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/opioides_douleurs_aigues_8_pages.pdf
146. Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, et al. Transcultural validation of a French–European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale (POMI-5F). *Can J Anesth/J Can Anesth*. 1 août 2022;69(8):1042-52.
147. Haute Autorité de Santé. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l’usage et des surdoses [Internet]. 2022 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf
148. Phealing [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Phealing - Le logiciel d’alerte en temps réel pour les officines. Disponible sur: <https://www.phealing.fr/>
149. ordosafe.fr [Internet]. [cité 26 mars 2024]. OrdoSafe - Lutte contre les fausses ordonnances. Disponible sur: <https://www.ordosafe.fr>
150. RESPADD. Le pharmacien d’officine face aux addictions [Internet]. 2014 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/09/Respadd-conference-251114.pdf>
151. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonnes pratiques - La prévention des addictions et la réduction des risques et des dommages par les CSAPA [Internet]. 2019 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/la_prevention_des_addictions_et_la_reduction_des_risques_et_des_dommages_par_les_csapa-_recommandations.pdf
152. Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. Les personnes accueillies dans les CSAPA- Situation en 2019 et évolution 2015-2019 [Internet]. 2021 août [cité 13 févr 2024]. (Tendances). Report No.: 146. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxcp2b8.pdf>
153. Ministère de la Santé. Section 1 : Centres de soins d’accompagnement et de prévention en addictologie (Articles D3411-1 à D3411-10) - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190499/2021-06-26/

154. Ministère de la Santé. Circulaire DGS/MC2 n°2008-79 du 28 février 2008 relative à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2008. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2008/08-03/SEL_20080003_0100_0112.pdf
155. Intervenir Addiction. Consultations Jeunes Consommateurs [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/cjc/>
156. Agence Nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. La réduction des risques et des dommages liés aux conduites addictives dans les CAARUD [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/recommandations_caarud_web.pdf
157. Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. Les CAARUD en 2018 - Analyse des rapports d'activité annuels standardisés (ASA-CAARUD) [Internet]. 2018 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/RA-ASA-CAARUD-2018.pdf>
158. ALIA49. CAARUD La Boutik [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://alia49.fr/accompagnement/caarud-la-boutik/>
159. Ministère de la Santé. Décret n°2005-1606 du 19 décembre 2005 relatif aux missions des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) - Légifrance [Internet]. Code de la Santé Publique 2005. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/iKdvv62tFwrE9Vt4wr_cR_Zq5SIBwQLUJV1XmzUcHhc=/JOE_TEXTE
160. Ministère de la Santé. Circulaire DGS/6B/DHOS/O2/2007/203 du 16 mai 2007 [Internet]. Code de la Santé Publique 2007. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-06/a0060139.htm>
161. Ministère de la Santé et des Solidarités. Synthèse du plan de prise en charge des addictions 2007-2011 [Internet]. 2006 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_plan_addictions_2007_2011.pdf

162. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Définition et identification d'une ordonnance suspecte et données collectées dans l'enquête OSIAP [Internet]. 2021 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/definition-et-identification-dune-ordonnance-suspecte-enquete-osiap.pdf>
163. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Surveillance des ordonnances falsifiées - Enquête OSIAP [Internet]. 2021 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/formulaire-de-recueil-des-ordonnances-falsifiees-enquete-osiap.pdf>
164. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Formulaire de déclaration dans l'enquête DTA [Internet]. 2022 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/16/20221216-2023-fiche-dta.doc>
165. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Formulaire de déclaration dans l'enquête DRAMES [Internet]. 2022 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/16/20221216-2023-fiche-drames.doc>
166. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Formulaire de déclaration dans l'enquête Soumission Chimique [Internet]. 2022 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/12/fiche-sc-2021-05.doc>
167. Observatoire Français des Médicaments Antalgiques. L'échelle POMI-5F [Internet]. 2022 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: https://srae-addicto-pdl.fr/wp-content/uploads/2022/04/D42_POMI_5F.pdf

Table des illustrations

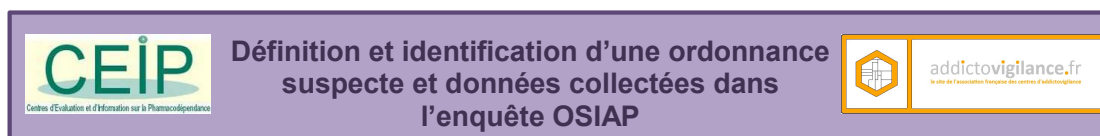
Figure 1 : Le réseau français d'addictovigilance (35).....	31
Figure 2 : Représentation de la structure chimique de la prégabaline d'après Laribi M. et al.(48)	37
Figure 3 : Représentation du pharmacophore au niveau de la structure de la morphine et de la codéine d'après Framarin J. et al. (87).....	46
Figure 4 : Relation entre l'intensité des stimulations et la sensation de douleur d'après Calvino B. (88)	47
Figure 5 : Représentation de la réaction métabolique du tramadol par le cytochrome P450 2D6 d'après T Smith M. et al. (107)	54
Figure 6 : Évolution du taux de citation des antalgiques opioïdes les plus cités dans OSIAP depuis 2010 (source OSIAP) (100).....	56
Figure 7 : Évolution de la consommation des antalgiques opioïdes de 2004 à 2020 (source OPPIDUM) (70)	57
Figure 8 : Part (en %) des antalgiques opioïdes dans les décès directs liés à l'usage d'opioïdes licites (source DRAMES) (100)	58
Figure 9 : Molécules principalement impliquées dans les décès directs (résultats des enquêtes DTA de 2013 à 2021) (77)	58
Figure 10 : Évolution de la consommation du tramadol entre 2006 et 2017 (100).....	59
Figure 11 : Évolution de la part (en %) des antalgiques opioïdes dans les notifications spontanées de cas d'usage problématique rapportées au réseau d'addictovigilance (source ANSM) (100).....	60
Figure 12 : Représentation d'une ordonnance sécurisée d'après le site Meddispar (120)	68

Table des tableaux

Tableau 1 : Spécialités commercialisées en France contenant de la codéine seule ou en association	45
Tableau 2 : Spécialités commercialisées en France contenant du tramadol seul ou en association	53

Annexes

Annexe 1 : Définition et identification d'une ordonnance suspecte et données collectées dans l'enquête OSIAP (162)



Définition

L'objectif de la surveillance des ordonnances suspectes dans le cadre de l'enquête OSIAP est d'identifier les **médicaments** qui font l'objet d'une **demande auprès des pharmaciens via un support de prescription faux, falsifié, ou comportant des anomalies** par rapport à ce qu'on doit attendre d'une prescription médicamenteuse correspondant aux règles de prescription en vigueur.

Une « ordonnance suspecte » correspond donc à une ordonnance qui n'est pas la traduction d'une prescription selon les critères réglementairement admis et/ou médicalement justifiés. Son identification repose essentiellement sur la vigilance des pharmaciens. La définition d'une telle ordonnance inclut :

- Les ordonnances rédigées sur une ordonnance volée, les ordonnances photocopiées, scannées ou fabriquées sur ordinateur,
- Les ordonnances modifiées, c'est-à-dire les ordonnances valides secondairement modifiées (par adjonction d'un médicament ne figurant pas initialement, ou par modification de la posologie ou de la durée du traitement),
- Les prescriptions manifestement anormales ne rentrant pas dans les deux premières situations, pouvant inclure par exemple des prescriptions de complaisance, ou qui paraissent inappropriées du point de vue du pharmacien.

Pour être **enregistrée dans la base de données OSIAP**, la notification d'une ordonnance suspecte **doit impérativement présenter** les éléments suivants :

- présentation de l'ordonnance **pendant l'année** de l'enquête en cours,
- mention d'**au moins une spécialité** médicamenteuse allopathique,
- présence d'**au moins un critère de suspicion**.

Critères de suspicion (= critères d'identification)

Pour qu'une ordonnance soit considérée comme une OSIAP, il est **indispensable** d'avoir l'information relative aux critères de suspicion. **C'est le fondement de l'intérêt de l'outil.**

En effet, sans donnée sur l'origine de la suspicion (par exemple : ordonnance mal rédigée, médecin inconnu et injoignable, patient au comportement "bizarre"), **une ordonnance, fusse-t-elle concernée par un produit d'abus, n'est pas suffisamment informative pour être prise en compte.**

La liste suivante de critères de suspicion permet de catégoriser les différentes situations de détournement d'une prescription et assure la standardisation et la reproductibilité de l'identification des ordonnances suspectes à l'échelle nationale. Elle comporte les éléments de suspicion suivants :

- **Portant sur l'ordonnance dans son ensemble :**
 - o Vol,
 - o Falsification (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée),
 - o Rédaction non conforme à la législation,
 - o Calligraphie du prescripteur suspecte,
 - o Incohérence de la prescription,
 - o Ordonnance de complaisance.
- **Portant sur le médicament :**
 - o Rajout du médicament,
 - o Faute d'orthographe,
 - o Posologie anormale,
 - o Modification de la posologie, du nombre de boîtes, de la durée de traitement,
 - o Chevauchement.
- **Portant sur le contexte de la demande (par exemple, refus de présentation de la carte vitale).**

Données collectées

Les données collectées dans l'enquête OSIAP comprennent l'identification de la pharmacie déclarante, l'âge et le genre du demandeur, le nom et la posologie de l'ensemble des médicaments figurant sur l'ordonnance, le type d'ordonnance, et le ou les critères de suspicion. Dans le respect de l'anonymat du demandeur, toute information sur l'identité du patient est rendue inaccessible (anonymisation des nom, prénom et date de naissance avant transmission de l'ordonnance). Les pharmaciens déclarants sont invités à joindre la copie anonyme des ordonnances suspectes qu'ils déclarent.

CEIP-A de Toulouse, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse
Tél : 05.62.26.06.90. Fax : 05.61.14.59.28. Adresse électronique : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

Document rédigé par Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre, Centre d'Addictovigilance de Toulouse

SURVEILLANCE DES ORDONNANCES FALSIFIEES - ENQUÊTE OSIAP ⁽¹⁾

⁽¹⁾ (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible)

NOM DE L'OFFICINE :		CODE POSTAL ET VILLE :		FAX :		
TELEPHONE :		E-mail :				
Date de présentation de l'ordonnance	Demandeur Connu* Age sexe	Nom du (des) médicament(s) suspecté(s) et dosage.	Ordonnance : type(s) **	Date de la prescription	Critère(s) d'identification ***	Commentaires

* Déjà venu dans votre pharmacie ? oui / non

** Ordonnance

- 1 : ordonnance simple
- 2 : ordonnance sécurisée
- 3 : ordonnance hospitalière
- 4 : ordonnance bizone

***Critères d'identification (précisions au verso)

- 1 : modification posologie ou durée
- 2 : rajout d'un médicament
- 3 : posologie inadéquate
- 4 : faute d'orthographe
- 5 : écriture différente
- 6 : Prescription non conforme à la législation (préciser)
- 7 : incohérence de l'ordonnance (préciser)
- 8 : vol d'ordonnance

- 9 : ordonnance scannée ou photocopiée ou créée
- 10 : chevauchement non autorisé
- 11 : éléments du contexte (préciser)
- 12 : autres critères (cf au verso pour explication)

Joindre si possible une copie anonyme des ordonnances et transmettre à votre CEIP-Addictovigilance :

<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-devaluation-et-dinformation-sur-la-pharmacodependance-addictovigilance-ceip-a>

Annexe 3 : Formulaire de déclaration dans l'enquête DTA (164)

DTA - Décès Toxiques par Antalgiques	
<u>CRITERES D'INCLUSION :</u> - décès liés à un des <u>antalgiques</u> listés page 2, <u>sans notion d'abus ou de dépendance</u> et quelles que soient les circonstances.	
<u>CRITERES D'EXCLUSION :</u> - décès dans un contexte d'abus et de toxicomanie - doublons avec DRAMES	
IDENTIFICATION DU TOXICOLOGUE : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> - Nom : - Structure : </div> <div style="width: 45%;"> - N° dossier labo : -TJ : </div> </div>	
<u>RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE SUJET :</u> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> ▪ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F ▪ Age : - Date de naissance (jj/mm/aaaa) : </div> <div style="width: 45%;"> - Date du décès (jj/mm/aaaa, sinon mm/aaaa) : </div> </div> <div style="margin-top: 5px;"> ▪ Commune du décès (sinon département) : ▪ Lieu de décès : <input type="checkbox"/> Voie publique <input type="checkbox"/> Domicile/tiers <input type="checkbox"/> Prison <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Autre : ▪ Constatations sur les lieux du décès (présence de boîtes de médicaments, etc.) : ▪ Circonstances du décès (noyade, pendaison, incendie, AVP, chute, etc.) : ▪ Antécédents : <input type="checkbox"/> pathologie(s) connue(s) : <input type="checkbox"/> Inconnus ▪ Traitement de fin de vie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas </div> </div>	
Autopsie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, conclusions, données complémentaires sur causes du décès : <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <input type="checkbox"/> à cocher uniquement si connaissance d'une opposition du sujet, de son vivant, à utiliser ses données personnelles à des fins de recherche </div>	

ANALYSES TOXICOLOGIQUES

Délai entre le prélèvement et l'analyse :

Substance identifiée	Milieu biologique*	Concentration	Technique

*pour le sang préciser : sang cardiaque, sang périphérique, (sang total ou sérum)

Cause probable du décès :

- ☐ toxique sans autre cause (lien direct)
- ☐ toxique avec pathologie en lien
- ☐ toxique avec pathologie sans lien
- ☐ cause indirectement liée aux substances
- ☐ cause indéterminée

COMMENTAIRES :

Seuils de concentration sanguine toxique ou létale (à titre indicatif)

DCI	Concentration toxique	Concentration létale
Acide acétylsalicylique**	> 400 µg/mL en acide salicylique	moyenne 661 µg/mL (61-7320) en acide salicylique
Buprénorphine	5 ng/mL	moyenne 8,4 ng/mL (1,1-29)
Codéine	0,3-1 µg/mL	>1,6 µg/mL moyenne 2,8 µg/mL (1,0-8,8)
Dextropropoxyphène	1 µg/mL	> 2 µg/mL
Dihydrocodéine	0,4 µg/mL	moyenne 9 µg/mL (7,2-12) 1 cas avec 2,7 µg/mL
Fentanyl	-	>17 ng/mL moyenne 18 ng/mL (2,2-100)
Gabapentine	25 µg/mL	37 µg/mL
Hydromorphone	0,1 µg/mL	moyenne 0,3 µg/mL (0,1-1,2)
Kétamine (Utilisation hors AMM dans l'antalgie)	1,5 µg/mL (7 µg/mL chez abuseur) Chevauchement entre tox. et létale	2,4 µg/mL (1,5 à 27 µg/mL)
Méthadone (utilisé comme antalgique)	0,1 µg/mL (0,5 µg/mL en cas de traitement chronique) Chevauchement entre tox. et létale	0,2 µg/mL
Morphine	0,15-0,5 µg/mL	moyenne 0,7 µg/mL (0,2-2,3)
Nalbuphine	Non connus chez l'homme	
Néopam	0,6 µg/mL	12 µg/mL
Oxycodone	> 0,2 µg/mL	moyenne 1,2 µg/mL (0,1-8,0)
Paracétamol***	-	moyenne 248 µg/mL (160-387)
Pethidine	2 µg/mL	Possibles à partir de 2 µg/mL Toujours mortels si > à 5 µg/mL
Prégabaline	10 µg/mL	25 µg/mL
Tapentadol	-	> 0,3 µg/mL
Tramadol	0,8 µg/mL ou < 0,8 µg/mL et Ratio Tramadol/O-Desmethytramadol < 6	> 2 µg/mL

** Acide acétylsalicylique → seul et à concentration létale

*** Paracétamol → concentration toxique ou létale ou lésions hépatiques caractérisées

109

Autopsie : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, conclusions, données complémentaires sur causes du décès :

☐ à cocher uniquement si connaissance d'une opposition du sujet, de son vivant, à utiliser ses données personnelles à des fins de recherche

ANALYSES TOXICOLOGIQUES

Délai entre le prélèvement et l'analyse :

Substance identifiée	Milieu biologique*	Concentration	Technique

*pour le sang préciser : sang cardiaque, sang périphérique, (sang total ou sérum)

Cause probable du décès :

- ☐ toxique sans autre cause (lien direct)
- ☐ toxique avec pathologie en lien
- ☐ toxique avec pathologie sans lien
- ☐ cause indirectement liée aux substances
- ☐ cause indéterminée

COMMENTAIRES

DEFINITIONS

PHARMACODÉPENDANCE (Article R.5132-97 du Code de la santé publique) : Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

ABUS (Article R.5132-97 du Code de la santé publique) : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

TROUBLES LIÉS A L'USAGE : Affections du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) qui remplacent l'abus et la dépendance (DSM-4)

SEVRAGE : Arrêt de l'administration d'un médicament ou d'une substance.

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION : Remplacement du (ou des) produit(s) utilisé(s) de façon abusive par un produit à longue durée d'action, actif par voie orale, pharmacologiquement équivalent, et dont l'indication dans le traitement de la pharmacodépendance figure sur l'AMM (en France seules la buprénorphine et la méthadone répondent à ces caractéristiques).

SUJET NAÏF : Personne n'ayant jamais été auparavant en contact avec un médicament ou une substance.

Annexe 5 : Formulaire de déclaration dans l'enquête Soumission Chimique (166)



Enquête nationale - SOUMISSION CHIMIQUE
(Usage criminel de produits psychoactifs)

CEIP-Addictovigilance :
Date d'enregistrement :
N° local d'enregistrement du cas :

Origine de la notification (déclarant)
- Ville : Paris
- Structure :

Médecin examinateur

- Nom :
- Adresse :

Toxicologue analyste

- Nom :
- Adresse :

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LA VICTIME

Origine du cas

- Date et heure des faits : _____
- Date et heure de prise en charge : _____
- Circonstances de prise en charge :
 - ☐ Sur réquisition
 - ☐ Découverte par la police ou la gendarmerie
 - ☐ Présentation spontanée à l'hôpital
 - ☐ Autre (préciser) : _____

- **Dépôt de plainte** : ☐ Oui ☐ Non ☐ NP

Description du sujet

- Date de naissance ou âge : _____
- Sexe : ☐ M ☐ F
- Traitement en cours ☐ Oui ☐ Non ☐ NP
- Si oui, détailler les traitements (Nom, posologie, date de début de traitement): _____

- La victime fait-elle usage de stupéfiants ? ☐ Oui ☐ Non ☐ NP
Si oui, lesquels : _____

- La victime a-t-elle pris des médicaments après l'agression ? ☐ Oui ☐ Non
Si oui, lesquels : _____

Nature de l'infraction

- ☐ Agression sexuelle
- ☐ Autre (préciser) : _____
- ☐ Vol
- ☐ Inconnue

Description de (ou des) agresseur(s)

- Nombre d'agresseurs : _____
- Sexe : ☐ M ☐ F
- Connu(s) de la victime : ☐ Oui ☐ Non
- Si oui, lien avec la victime : conjoint, parent, connaissance

ANAMNESE – CIRCONSTANCES DE L'AGRESSION

Récit de la victime ☐ d'un tiers ☐

EXAMEN MEDICAL

- Délai estimé entre les faits et l'examen :
- Etat de conscience de la victime : - au moment des faits : - à l'examen :
- Amnésie : ☐ Oui ☐ Totale ☐ Partielle
 ☐ Non
- Comportement général :
 ☐ Normal ☐ Ralenti ☐ Somnolent ☐ Agité ☐ Délirant ☐ Inadapté
- Etat psychique :
 ☐ Normal ☐ Agressif ☐ Dépressif ☐ Anxieux ☐ Euphorique
- Langage :
 ☐ Normal ☐ Bavard ☐ Pâteux ☐ Incohérent ☐ Mutisme
- Traces de violence physique : ☐ Oui ☐ Non
Si oui, détailler :
 ☐ Lésions traumatiques
 ☐ Lésions gynécologiques
 ☐ Autres (détailler)

Résumé de l'observation :

ANALYSES TOXICOLOGIQUES :

- Date des faits :
- **Date et heure du prélèvement :**
- Délai entre prélèvement et analyse :
- Nature du prélèvement analysé :
 - Biologique : ☐ Sang ☐ Urine ☐ Cheveux (préciser le segment correspondant à la période des faits)
 - Echantillons ayant pu contenir le produit : ☐ Boisson ☐ Nourriture ☐ Autre (préciser) :

SUBSTANCE IDENTIFIEE	MILIEU BIOLOGIQUE / ECHANTILLON	CONCENTRATION	TECHNIQUE

AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

- Recherche de sperme ? ☐ Oui ☐ Non ☐ NP
Si oui : - Nature du prélèvement :
 - Résultat : ☐ Positif ☐ Négatif
- Autres examens (en rapport avec la soumission chimique)
 - Nature :
 - Résultats :

2. COMPORTEMENT : LES CLÉS DU DIALOGUE

MÉTHODE :

La prise en charge doit être organisée et structurée dans sa globalité. Plusieurs méthodes la permettent. Différents temps identifiables composent cet accompagnement. Le respect de la démarche A.C.R.O.P.O.L.E. proposée ci-dessous permettra une approche complète et sécurisée, d'une prise en compte réfléchie et d'une réponse optimale aux attentes des requérants.

ACCUEILLIR

Se rendre entièrement disponible pour prendre en charge son interlocuteur est une exigence prioritaire. Confortée par un sourire, la prise de contact doit être agréable, chaleureuse et professionnelle. Le port obligatoire du badge (Art. L. 5125-29 du CSP) permet l'identification de la fonction exercée. Des postes d'accueil dégagés, agencés pour respecter une confidentialité optimale, doivent permettre un échange ouvert et constructif.

RECHERCHER

- Compléter les demandes exposées est indispensable. Deux types d'interrogations successives et complémentaires s'imposent :
 - **Les questions ouvertes** : Elles sont formulées pour permettre une large expression, afin d'obtenir le plus d'informations possible en un minimum de questions en prenant en compte le contexte du patient. Ex : « Que vous arrive-t-il ? », « Comment l'expliquez-vous ? »,...
 - **Les questions fermées** : Par leur réponse affirmative ou négative, elles permettent de compléter et préciser les informations recueillies pour affiner le conseil pharmaceutique. Ex : « Est-ce bien pour vous ? », « Êtes-vous allergique ? », « Prenez-vous d'autres médicaments ? »,...
- Compléter les informations recueillies par la consultation de l'historique déjà présent ou issu du Dossier Pharmaceutique optimise la démarche.



PRÉCONISER

L'analyse de l'ensemble des informations collectées permet une évaluation qui détermine la conduite à tenir selon l'alternative soit d'une prise en charge à l'officine (réconfort, recommandations comportementales, réponse médicamenteuse ...), soit d'une orientation extérieure. L'intervention pharmaceutique ainsi décidée fait l'objet du chapitre 3 « Requêtes-patients ».

A C R O P O L E

COLLECTER

Bien appréhender l'objet de l'entretien nécessite de laisser au demandeur le temps de s'exprimer. Le recueil des informations apportées permet au professionnel d'approcher les motifs de la requête. L'écoute doit être attentive. Le comportement sera empathique, empreint de tact, entre neutralité et compassion.

NOTA BENE

La démarche ACROPOLE est un tout divisible. Il revient au professionnel d'adapter son comportement à l'attitude de son interlocuteur, en appliquant avec souplesse tout ou partie de cette méthode. L'objectif primordial est d'assurer avec compétence une prise en charge effective.

OPTIMISER

Expliquer les raisons de la décision prise pour favoriser l'adhésion au traitement préconisé en s'assurant d'être bien compris. Associer les conseils hygiéno-diététiques pour en renforcer l'efficacité.



LIBELLER

Développer un plan de prise permet le cas échéant de préciser les modalités d'administration du traitement préconisé (inscriptions de la posologie sur la boîte, quantités maximales par prise et par jour, délai et moment des prises, mise en garde, effets indésirables, associations déconseillées...).

Le pharmacien est encouragé à rédiger une fiche REPO (Résumé Écrit des Préconisations Officinales), à remettre à l'interlocuteur, qui formalise l'ensemble des recommandations apportées. Cette fiche doit systématiquement comporter les coordonnées de l'officine et l'identité du destinataire. Elle ne doit en aucun cas se substituer à une prescription médicale, ni en prendre sa présentation.

E L E

ENTÉRINER

La finalisation de la démarche entreprise nécessite les actions de conclusion suivantes :

- **S'assurer de la compréhension et de l'absence de questions du patient** : Il est indispensable de laisser la possibilité au patient de s'exprimer sur ce qui a été expliqué par l'intervenant. Un questionnement simple permettra de s'en assurer : « Mes explications ont-elles été assez claires ? » ou « Avez-vous d'autres questions à me poser ? »
- **Ouvrir sur une autre demande** : Pour faciliter la réponse à d'éventuels besoins complémentaires : « Désirez-vous autre chose ? » ou « Avez-vous besoin d'autre chose ? »
- **Prendre congé** : La signification respectueuse du terme de l'entretien doit transmettre l'intérêt porté et permettre une éventuelle suite à donner : « N'hésitez pas à venir me voir si besoin », « Je reste à votre disposition en cas de besoin » ou « Tenez-moi informé ».

Questionnaire POMI-5F

Echelle de repérage d'un mauvais usage d'antalgique opioïde

© Delage et al, 2022, Can J Anesth



Tramadol, codéine, poudre d'opium, oxycodone, morphine, fentanyl, hydromorphone ...

		OUI	NON
1	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
2	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?		
3	Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) antidouleur plus tôt que prévu ?		
4	Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) antidouleur ?		
5	Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) antidouleur ?		

A partir de 2 réponses « OUI », il est nécessaire d'explorer ce mauvais usage potentiel  Voir au dos

Usage possible en auto-questionnaire

En cas de score ≥ 2 à la POMI-5F, il est conseillé de rechercher :

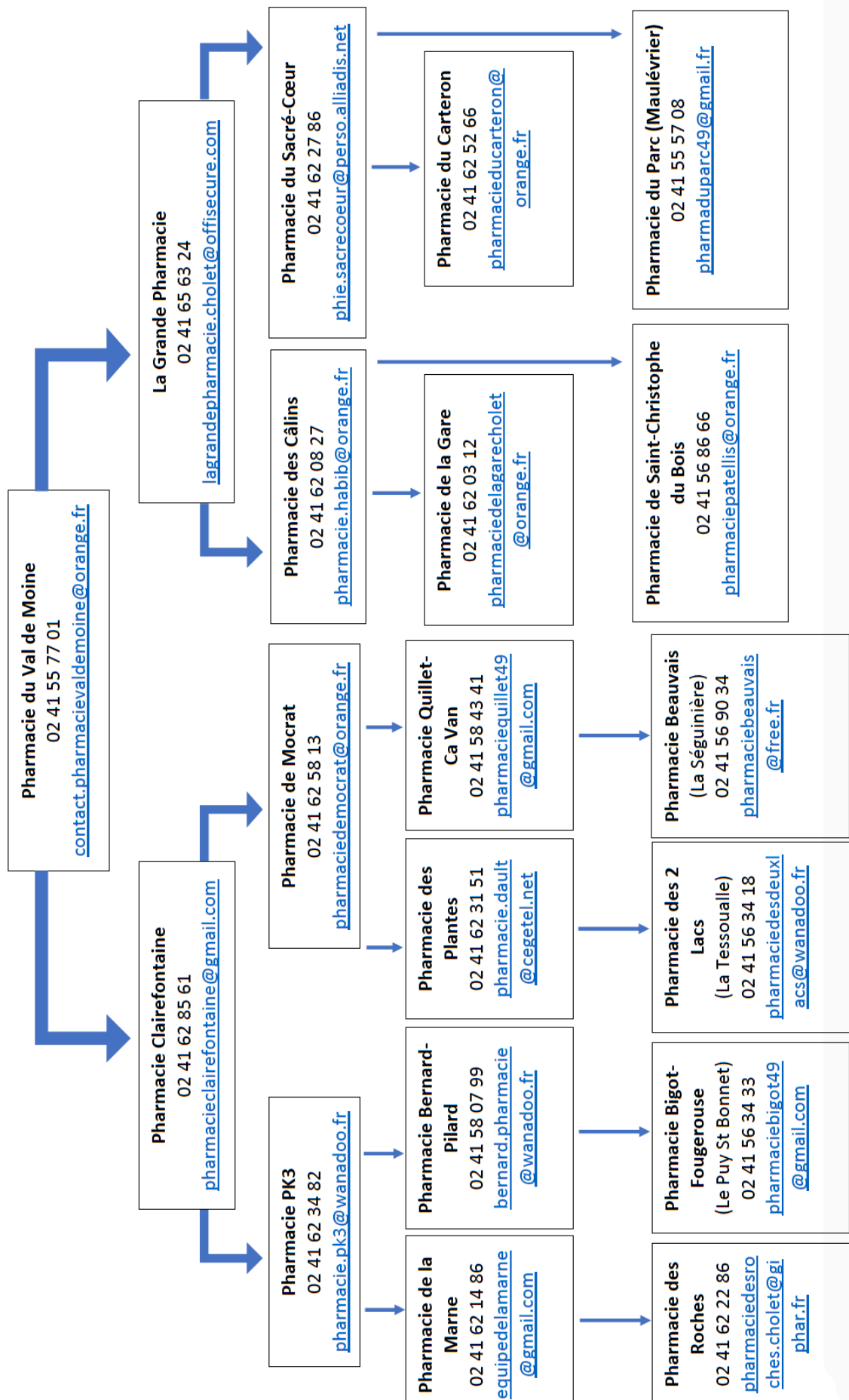
- une dépendance physique avec tolérance et syndrome de manque qui conduit le patient à augmenter les doses par prise, voire à rapprocher les prises ;
- un soulagement insuffisant de la douleur avec ce médicament ;
- un usage à des fins autres que la seule douleur, et notamment la recherche par le patient d'un effet sur l'anxiété, l'humeur, la fatigue ou le sommeil ;
- un trouble de l'usage ou addiction et notamment une envie irrépressible de consommer l'antalgique indépendamment de la douleur (craving).

www.ofma.fr



La validation et adaptation de cette échelle en français a fait l'objet d'un financement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et des produits de santé dans le cadre du projet POMA (20145013).

Annexe 8 : Organigramme de l'alerte pyramide sur l'agglomération du Choletais



Récapitulatif de votre signalement

Référence du signalement : 20230828153211099

Date du signalement : 28/08/2023 16:50:31

Vos informations personnelles

Profession / Qualité	Pharmacien
Complément profession	
Nom	Bigot
Prénom	Corentin
Téléphone	0241656324
Adresse électronique	lagrandepharmacie.cholet@offisecure.com
Adresse postale	119 bis rue Nationale
Code postal / Commune	CHOLET - 49300

Informations sur la personne exposée

Nom (seulement les 3 premières lettres)	RIA
Prénom (1ère lettre seulement)	A
Sexe	F
Date de naissance	09/01/1985
ou âge (réel ou estimé)	38 An(s)
Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc	Traitée pour des migraines rebelles aux antalgiques et antimigraineux classiques Chirurgie bariatrique en février 2015
Antécédents d'abus ou de dépendance	
Tentatives antérieures d'arrêt	
Désir d'arrêter ou de diminuer	Oui
Poids	62 kg
Taille	160 centimètre
Activité professionnelle	Aucune
Situation familiale	Entouré

Médicaments, substances ou autres produits à usage problématique (y compris traitements de substitution) 1

Nom	CoDoliprane
-----	-------------

Motif de prise (effets recherchés)	Traitement des migraines et douleurs
Voie d'administration	Voie orale
Dose unitaire + dose journalière	Jusqu'à 18 comprimés par jour au maximum
Date de début ou date approximative	Juillet 2015
Date de fin	
Mode d'obtention	Nomadisme pharmaceutique, copie d'ordonnance, exagération des symptômes
Tolérance	Oui
Temps passé pour l'obtention	Nomadisme pharmaceutique et médical
Temps passé pour la consommation	Important, arrêt de travail
Description de l'évènement	
Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé	La patiente prétendait ne pas pouvoir se déplacer et demandait à sa mère d'aller chercher ses traitements, sa mère ne présentant pas la carte vitale, il était difficile d'ouvrir un DP afin de vérifier les délivrances. De plus, la patiente recevait ses ordonnances par mail et nous les transmettait de la même façon. Fin 2022, plusieurs délivrances (très) rapprochées ayant entraîné un refus de délivrance. Elle est allée dans une autre pharmacie pour obtenir son traitement, qui nous a contacté pour avoir plus de renseignements. En discutant avec d'autres pharmacies de Cholet, nous nous sommes rendus compte d'un nomadisme médical et pharmaceutique. Son médecin traitant a été contacté et ils ont convenu ensemble d'une hospitalisation au CETD dans le but d'un sevrage. Une hospitalisation d'une semaine a permis de la faire baisser de 18 cps/j à 8 cps/j et elle a souhaité entamer une décroissance progressive d'un comprimé toutes les 2 semaines. Une reprise d'activité professionnelle était programmée 2 semaines après l'hospitalisation. Un pilulier hebdomadaire a été mis en place à la pharmacie avec remise en main propre avec diminution progressive de la posologie. Elle est désormais à 4 cps/j depuis plusieurs semaines, avec une bonne tolérance, et le pilulier a été arrêté car elle arrive à gérer toute seule.
Prise en charge / gravité	Hospitalisation ; Consultation
Précisions prise en charge	Hospitalisation de semaine en janvier
Evolution	Guérison en cours
Autres médicaments pris sans usage problématique	

Si vous avez identifié des conséquences sur la vie familiale, professionnelle ou sociale (arrêt de travail, gêne sociale, invalidité, incapacité, perte d'emploi, isolement, rupture, ...); veuillez préciser

Sa consommation abusive a entraîné un isolement, ainsi qu'un arrêt de travail

Autres informations

Joindre un document (exemples : comptes-rendus, résultats d'analyses, ...)

ADDICTOVIGILANCE_20230828153211099_P J-1.pdf

Joindre un document (exemples : comptes-rendus, résultats d'analyses, ...)

ADDICTOVIGILANCE_20230828153211099_P J-2.pdf

Commentaires

Votre signalement de ADDICTOVIGILANCE sera pris en charge par :

CEIP Nantes
9 Quai Moncoussu
44093 - NANTES CEDEX
+33240084073

Vous trouverez ci-dessous la signature électronique de votre signalement :
EC5F7B0E8AEE5604DDE63C1281164B61C085294013DE675435127809C3A6BFB5

Mésusage des médicaments : Application de l'addictovigilance en France dans le milieu officinal

RÉSUMÉ

Le mésusage des médicaments est souvent défini comme l'utilisation non conforme aux recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il s'agit aujourd'hui d'un problème majeur de santé publique, auquel le pharmacien d'officine est de plus en plus confronté dans sa pratique quotidienne.

Mon travail a pour objectif de faire une revue de la littérature afin, dans un premier temps, de définir et classer les différents notions concernant le mésusage. Dans un second temps, mon attention se porte sur trois exemples de médicaments identifiés comme étant à risque de détournement par les enquêtes du réseau d'addictovigilance et concernés par des changements de condition de prescription et de délivrance. Pour conclure, nous aborderons le rôle primordial du pharmacien d'officine dans le circuit d'addictovigilance en France et les pistes d'amélioration possibles.

Certains médicaments à risque important de mésusage font l'objet d'une surveillance accrue. Les trois exemples choisis ne sont qu'une partie visible de l'iceberg et le mésusage concerne bien évidemment un éventail plus large de substances. Les outils à disposition du pharmacien lui permettent de repérer et d'intervenir précocement en cas d'usage problématique.

Du fait de sa proximité avec le patient, et étant le dernier rempart séparant le médicament du patient, la place du pharmacien d'officine dans le circuit d'addictovigilance en France est primordiale et ne cesse de se renforcer.

Mots-clés : mésusage, santé publique, pharmacodépendance, addictovigilance

Misuse of medications : Addictovigilance application in French community pharmacies

ABSTRACT

The misuse of medications is often defined as a use not in accordance with the recommendations of the Summary of Product Characteristics (SPC). It is currently a major public health issue, increasingly encountered by community pharmacists in their daily practice.

My work aims to conduct a literature review to, firstly, define and classify various notions related to misuse. Secondly, my focus is on three examples of medications identified as at risk of diversion by investigations of the addictovigilance network and subject to changes in prescription and dispensing conditions. In conclusion, we will address the crucial role of community pharmacists in the addictovigilance system in France and potentials areas of improvements.

Several medications with a significant risk of misuse are under increased surveillance. The three chosen examples are just the tip of the iceberg, and misuse obviously involves a broader range of substances. The tools available to pharmacists enable them to identify and intervene early in case of problematic use.

Due to their proximity to the patient and being the last line of defense between the medication and the patient, the role of community pharmacists in the addictovigilance system in France is crucial and continues to strengthen.

Keywords : misuse, public health, pharmacodependence, addictovigilance