

Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 20 décembre 2019 à POITIERS

par Madame RICOU Julie

née le 06 octobre 1993

Les nouvelles réglementations émanant de l'arrêté du 12 juillet 2017 portant sur la fin de l'exonération de la codéine et d'autres dérivés de l'opium.

Enquête dans les pharmacies d'officine.

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités

Membres du jury : Madame HURON Alexandra et Madame FAZILLEAU Marjolaine, docteurs en pharmacie

Université de POITIERS

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

ANNEE 2019

Thèse n°

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 20 décembre 2019 à POITIERS

par Madame RICOU Julie

née le 06 octobre 1993

Les nouvelles réglementations émanant de l'arrêté du 12 juillet 2017 portant sur la fin de l'exonération de la codéine et d'autres dérivés de l'opium.

Enquête dans les pharmacies d'officine.

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences

Directeur de thèse : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités

Membres du jury : Madame HURON Alexandra et Madame FAZILLEAU Marjolaine, docteurs en pharmacie



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire

- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

### AHU

- BINSON Guillaume

### Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

### Professeur 2<sup>nd</sup> degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

### Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

## Remerciements

A ma présidente de thèse, Madame Stéphanie PAIN, pour l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements de qualité que j'ai pu suivre avec plaisir et intérêt tout au long de ces années, pour votre bienveillance et votre sympathie.

A mon directeur de thèse, Monsieur Bernard FAUCONNEAU, pour m'avoir guidé tout au long de la réalisation de ce travail, pour toutes les connaissances que vous savez si bien transmettre à vos étudiants, pour votre patience, votre disponibilité et votre gentillesse.

Au membre du jury, Madame HURON Alexandra, pour les bons moments (pas toujours studieux) et toutes les connaissances que tu m'as apportés pendant les 6 mois de stage en 6<sup>ème</sup> année toujours dans la bonne humeur.

Au membre du jury, Madame FAZILLEAU Marjolaine, pour avoir accepté de participer à ce jury et d'être là pour le point final de ces longues années. Merci d'être présente dans toutes les circonstances.

A ma famille, principalement à ma petite sœur et à mes parents. Merci pour votre soutien dans tous les moments clés de ma vie et pour avoir toujours cru en moi malgré mes nombreux moments de doute liés à mon éternel « optimisme » et pour avoir supporté mes baisses de moral. Je vous suis reconnaissante d'avoir contribué à faire de moi celle que je suis, avec mes qualités et mes défauts. Merci également d'avoir recueilli mon Nonal qui, grâce à vous, gambade dans la campagne, même s'il est un peu ingrat à votre égard.

Merci également à mes ami(e)s de pharmacie, tout particulièrement Alexia, Charly, Elodie, Emilie, Hélène, Leïla, Manu et Simon. Mes six années de pharma n'auraient pas été aussi belles sans vous. Malgré la fin de nos études, j'espère pouvoir continuer à vivre avec vous de bons moments comme nous en avons déjà passés.

A mes amis par « alliance » si l'on peut dire, JB, Jeudes, Marion G, Marion P, Pat, Thibaut et Valentin.

A mon plus vieil ami Mathieu, à qui je pense souvent malgré la distance qui nous sépare.

A mon Maître de stage de 6<sup>ème</sup> année, Anne-Bénédicte CARLIER-ROUET.

A mes chères collègues de travail et tout particulièrement Béa, Florence, Léa et Thérèse.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail et en particulier aux personnes ayant pris le temps de répondre à mon questionnaire et sans qui cette étude n'aurait pas été possible et merci à Mannick de m'avoir aidée pour les traductions en Anglais.

Je remercie également Sylvain GABORIAU, cadre commercial OCP Poitiers d'avoir permis la distribution de mon questionnaire dans les pharmacies du secteur.

Et enfin, merci à Philippe d'être présent tous les jours à mes côtés. Merci pour ton soutien lors de l'écriture de cette thèse, pour tes encouragements et surtout pour ta grande patience. Cette soutenance clôture notre vie à Poitiers, une page se tourne mais le livre reste ouvert pour les beaux projets que nous accomplirons ensemble. Love.

# Table des matières

Liste des tableaux.....	13
Liste des figures .....	14
Liste des abréviations.....	16
<b>Introduction.....</b>	<b>19</b>
<b>Première partie - Généralités .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Historique de l’opium .....</b>	<b>21</b>
1.1. Origine géographique du pavot somnifère .....	21
1.2. Circonstance de l’apparition du pavot somnifère .....	21
1.3. Extension géographique de l’opium .....	22
1.4. La culture du pavot somnifère de nos jours.....	22
<b>2. Les produits naturels de l’opium .....</b>	<b>24</b>
<b>3. Les dérivés de l’opium .....</b>	<b>25</b>
3.1. Dérivés hémisynthétiques.....	25
3.2. Dérivés synthétiques.....	26
<b>4. Description de la codéine .....</b>	<b>26</b>
4.1. Identification.....	26
4.2. Structure.....	27
<b>5. Obtention de la codéine .....</b>	<b>27</b>
5.1. Obtention par hémisynthèse .....	27
5.2. Obtention par extraction .....	28
5.2.1. Extraction à partir de l’opium.....	28
5.2.2. Extraction à partir de la paille de pavot.....	29
<b>6. Le message douloureux.....</b>	<b>30</b>
6.1. Définition de la douleur .....	30
6.2. Fonction physiologique de la douleur .....	30
6.3. Chronologie des évènements .....	30
6.4. Les nocicepteurs .....	30
6.5. Les substances algogènes .....	31
6.6. Neurotransmetteurs relargués aux extrémités périphériques des nocicepteurs .....	31
6.7. Classification des axones sensoriels .....	31
6.8. Les voies ascendantes de la douleur .....	32

6.8.1.	Voie spino-thalamique.....	32
6.8.2.	Voie trigéminal .....	32
6.8.3.	Voie paramédiane .....	34
6.9.	Modulation de la douleur.....	35
6.9.1.	Le gate control .....	35
6.9.2.	Le contrôle supra-spinal .....	36
<b>7.</b>	<b>Fonctionnement de la toux .....</b>	<b>38</b>
7.1.	Définition de la toux .....	38
7.1.1.	La toux sèche .....	38
7.1.2.	La toux grasse .....	38
7.2.	Chronologie des évènements provoquant la toux .....	38
7.3.	Le mécanisme de la toux .....	39
<b>8.</b>	<b>Système de récompense dopaminergique .....</b>	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>Propriétés de la codéine .....</b>	<b>40</b>
9.1.	Propriétés physico-chimiques.....	40
9.1.1.	Codéine base .....	40
9.1.2.	Chlorhydrate de codéine .....	41
9.1.3.	Phosphate de codéine.....	41
9.1.4.	Sulfate de codéine.....	41
9.1.5.	Codéine camphosulfonate.....	41
9.1.6.	Correspondance entre la codéine base et les sels de codéine .....	41
9.2.	Propriétés pharmacologiques.....	42
9.2.1.	Les opiacés .....	42
9.2.2.	Les opioïdes .....	42
9.2.3.	Les récepteurs opiacés .....	43
9.2.4.	Répartition anatomique des récepteurs opioïdes .....	45
9.2.5.	Action des opiacés sur les récepteurs opioïdes.....	45
9.3.	Effets thérapeutiques de la codéine .....	46
9.3.1.	Effet analgésique .....	46
9.3.2.	Effet antitussif.....	46
9.3.3.	Effet antidiarrhéique .....	47
9.4.	Effets indésirables des opioïdes à dose thérapeutique.....	47
9.4.1.	Effets sur le tractus digestif .....	47
9.4.2.	Somnolence .....	47
9.4.3.	Réactions allergiques .....	48
9.4.4.	Système cardio-vasculaire .....	48

9.4.5.	Appareil urinaire et les voies biliaires .....	48
9.5.	Toxicité des opioïdes à dose supratherapeutique .....	48
9.5.1.	Intoxication aigue .....	48
9.5.1.1.	Action sur le système psychomoteur .....	48
9.5.1.2.	Myosis serré .....	48
9.5.1.3.	Troubles cardiovasculaires.....	48
9.5.1.4.	Dépression respiratoire .....	49
9.5.2.	Intoxication chronique .....	49
9.5.2.1.	Phénomènes de tolérance .....	49
9.5.2.2.	Phénomène de dépendance et de sevrage .....	49
9.6.	Pharmacodynamie et pharmacocinétique .....	50
9.6.1.	Absorption .....	51
9.6.2.	Distribution.....	51
9.6.3.	Métabolisme .....	51
9.6.4.	Excrétion.....	52
9.6.5.	Demi-vie .....	53
<b>10.</b>	<b>Emploi et indications</b> .....	<b>53</b>
10.1.	Indications thérapeutiques.....	53
10.2.	Posologies.....	53
10.3.	Recommandations d'usage.....	54
10.3.1.	Restrictions de l'utilisation de la codéine chez l'enfant.....	54
10.3.2.	Classification de l'OMS des antalgiques par paliers.....	54
10.3.3.	Prise en charge de la douleur.....	55
10.3.4.	Evaluation de la douleur.....	55
10.4.	Contre-indications des analgésiques et antitussifs opioïdes.....	55
10.4.1.	Contre-indications absolues .....	55
10.4.2.	Contre-indications relatives.....	56
10.4.3.	Grossesse et allaitement .....	56
<b>11.</b>	<b>Détournements et accoutumance</b> .....	<b>57</b>
11.1.	Le détournement.....	57
11.1.1.	Le mésusage thérapeutique .....	57
11.1.2.	Le mésusage non thérapeutique .....	58
11.1.2.1.	Le Purple Drank .....	58
11.1.2.2.	Toxicomanies .....	59
11.1.2.3.	Dopage .....	59
11.1.3.	Le nomadisme médical et le nomadisme pharmaceutique.....	59

11.1.4.	Achats et dons dans le cercle familial ou amical .....	60
11.1.5.	Falsifications d'ordonnances .....	60
11.2.	De la consommation occasionnelle à la dépendance .....	60
11.2.1.	Phase expérimentale .....	60
11.2.2.	Usage récréatif.....	61
11.2.3.	Usage abusif .....	61
11.2.4.	Dépendance .....	61
11.2.5.	Définition de l'abus et de la dépendance selon l'article R5132-97 du CSP .....	61
11.2.6.	Définition de l'abus et de la dépendance selon le DSM-V .....	62
11.2.6.1.	Critères d'addiction aux opioïdes du DSM-V .....	62
11.2.7.	Définitions des troubles dus à l'utilisation des opioïdes et la dépendance selon la CIM-11 .....	63
11.2.7.1.	Les troubles résultants de l'usage des opioïdes selon le CIM-11 .....	64
11.2.7.2.	La dépendance aux opioïdes selon le CIM-11 .....	64
<b>12.</b>	<b>L'évaluation de la pharmacodépendance et l'addictovigilance .....</b>	<b>64</b>
12.1.	Définition de l'addictovigilance.....	64
12.2.	Que sont les CEIP-A ? .....	65
12.3.	Missions des CEIP-A .....	65
12.3.1.	Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives .....	65
12.3.1.1.	La notification spontanée ou NOTS .....	65
12.3.1.2.	Le dispositif OSIAP.....	66
12.3.1.3.	Le dispositif ASOS .....	66
12.3.1.4.	Le dispositif DRAMES.....	66
12.3.1.5.	Le dispositif DTA .....	67
12.3.1.6.	Les dispositifs TREND et SINTES.....	67
12.3.2.	Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus .....	67
12.3.3.	La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus .....	68
12.4.	Place des CEIP-A dans le réseau d'évaluation de la pharmacodépendance.....	68
<b>13.</b>	<b>Epidémiologie.....</b>	<b>70</b>
13.1.	La consommation d'antalgiques : place de la France dans l'Europe .....	70
13.2.	Profil des consommateurs .....	70
13.3.	Hospitalisations liées à l'usage des antalgiques opioïdes .....	71
13.4.	Décès liés à l'usage des antalgiques opioïdes .....	71
13.5.	Ordonnances falsifiées .....	72

**Deuxième partie - Spécialités à base de codéine, dextrométhorphan, noscapine et codéthyline en France, formes galéniques et réglementations..... 73**

<b>1. Les spécialités exonérées avant le 12/07/2017 .....</b>	<b>74</b>
1.1. Les spécialités antitussives .....	74
1.2. Les spécialités antalgiques.....	79
<b>2. Les spécialités non exonérées avant le 12/07/2017 .....</b>	<b>81</b>
2.1. Les spécialités antitussives .....	81
2.2. Les spécialités antalgiques.....	81
<b>3. Règlementation française .....</b>	<b>82</b>

**Troisième partie - Enquêtes auprès des pharmacies d'officine ..... 83**

<b>1. Contexte .....</b>	<b>84</b>
<b>2. Objectif.....</b>	<b>84</b>
<b>3. Méthode .....</b>	<b>84</b>
3.1. Première enquête .....	84
3.2. Deuxième enquête .....	85
<b>4. Résultats de la première enquête.....</b>	<b>85</b>
4.1. Nombre de participants.....	86
4.2. Analyse des réponses au questionnaire .....	86
4.2.1. <b>Question 1</b> : fonction dans l'officine .....	86
4.2.1.1. Réponses obtenues à la question 1 .....	86
4.2.1.2. Analyse des réponses obtenues à la question 1.....	86
4.2.2. <b>Question 2</b> : âge .....	87
4.2.2.1. Réponses obtenues à la question 2.....	87
4.2.2.2. Analyse des réponses obtenues à la question 2.....	88
4.2.3. <b>Question 3</b> : types de pharmacies représentées.....	88
4.2.3.1. Réponses obtenues à la question 3 .....	88
4.2.3.2. Analyse des réponses obtenues à la question 3.....	89
4.2.4. <b>Question 4</b> : indications de la codéine en vente libre avant le 12 juillet 2017 .....	89
4.2.4.1. Réponses obtenues à la question 4.....	90
4.2.4.2. Analyse des réponses obtenues à la question 4.....	90
4.2.5. <b>Question 4'</b> : nouveaux conseils depuis le 12 juillet 2017 .....	91
4.2.5.1. Réponses obtenues concernant les douleurs dentaires.....	91
4.2.5.1. Analyse des réponses obtenues concernant les douleurs dentaires.....	93

4.2.5.2.	Réponses obtenues concernant les maux de tête.....	95
4.2.5.1.	Analyse des réponses obtenues concernant les maux de tête .....	97
4.2.5.2.	Réponses obtenues concernant les maux de dos.....	98
4.2.5.1.	Analyse des réponses obtenues concernant les maux de dos.....	100
4.2.5.2.	Réponses obtenues concernant la toux sèche.....	102
4.2.5.1.	Analyse des réponses obtenues concernant la toux sèche .....	104
4.2.5.2.	Réponses obtenues concernant les règles douloureuses .....	105
4.2.5.1.	Analyse des réponses obtenues concernant les règles douloureuses .....	105
4.2.6.	<b>Question 5</b> : part de marché des antalgiques codéinés .....	106
4.2.6.1.	Réponses obtenues à la question 5.....	106
4.2.7.	<b>Question 5'</b> : part de marché des antitussifs codéinés .....	106
4.2.7.1.	Réponses obtenues à la question 5' .....	106
4.2.7.1.	Analyse des réponses obtenues aux question 5 et 5' .....	106
4.2.8.	<b>Question 6</b> : modes de dispensation de la codéine sans ordonnance.....	107
4.2.8.1.	Réponses obtenues à la question 6.....	107
4.2.8.1.	Analyse des réponses obtenues à la question 6.....	107
4.2.9.	<b>Question 7</b> : produits codéinés OTC les plus vendus avant l'arrêté .....	108
4.2.9.1.	Réponses obtenues concernant les douleurs .....	109
4.2.9.1.	Réponses obtenues concernant la toux sèche.....	109
4.2.9.1.	Analyse des réponses obtenues à la question 7.....	110
4.2.10.	<b>Question 8</b> : délivrance de spécialités à base de codéine après l'arrêté .....	111
4.2.10.1.	Réponses obtenues à la question 8.....	111
4.2.11.	<b>Question 8'</b> : raisons évoquées .....	111
4.2.11.1.	Réponses obtenues à la question 8' .....	111
4.2.11.1.	Analyse des réponses obtenues aux questions 8 et 8' .....	112
4.2.12.	<b>Question 8''</b> : signalement au médecin traitant.....	113
4.2.12.1.	Réponses obtenues à la question 8'' .....	113
4.2.12.2.	Analyse des réponses obtenues à la question 8'' .....	113
4.2.13.	<b>Question 9</b> : personne(s) ayant un comportement addictif à la codéine.....	113
4.2.13.1.	Réponses obtenues à la question 9.....	113
4.2.14.	<b>Question 9'</b> : délivrance de codéine aux personnes ayant une addiction .....	113
4.2.14.1.	Réponses obtenues à la question 9' .....	114
4.2.14.2.	Analyse des réponses obtenues aux questions 9 et 9' .....	114
4.2.15.	<b>Question 9''</b> : personnes qui présentaient une addiction à la codéine et qui sont aujourd'hui suivies par un médecin .....	114
4.2.15.1.	Réponses obtenues à la question 9'' .....	115

4.2.15.1.	Analyse des réponses obtenues à la question 9''	115
4.2.16.	<b>Question 10</b> : refus de délivrance produits codéinés sur ordonnance	116
4.2.16.1.	Réponses obtenues à la question 10	116
4.2.17.	<b>Question 10'</b> : refus de délivrance produits codéinés à la suite d'une demande spontanée du patient	116
4.2.17.1.	Réponses obtenues à la question 10'	116
4.2.18.	<b>Question 10''</b> : pourquoi ?	116
4.2.18.1.	Réponses obtenues à la question 10''	116
4.2.18.1.	Analyse des réponses obtenues aux questions 10, 10' et 10''	118
4.2.19.	<b>Question 11</b> : ordonnances suspectes détectées avant l'arrêté	119
4.2.19.1.	Réponses obtenues à la question 11	119
4.2.20.	<b>Question 11'</b> : signalement au prescripteur	119
4.2.20.1.	Réponses obtenues à la question 11'	119
4.2.21.	<b>Question 11''</b> : signalement aux autorités compétentes	120
4.2.21.1.	Réponses obtenues à la question 11''	120
4.2.22.	<b>Question 11'''</b> : délivrance des produits	120
4.2.22.1.	Réponses obtenues à la question 11'''	120
4.2.23.	<b>Question 11''''</b> : augmentation du nombre d'ordonnances suspectes à la suite de l'arrêté	120
4.2.23.1.	Réponses obtenues à la question 11''''	120
4.2.23.1.	Analyse des réponses obtenues aux questions 11, 11', 11'', 11''' et 11''''	120
4.2.24.	<b>Question 12</b> : avis des pharmaciens, préparateurs et étudiants sur les nouvelles réglementations	121
4.2.24.1.	Réponses obtenues contre les nouvelles réglementations	123
4.2.24.1.	Analyse des réponses obtenues contre les nouvelles réglementations	124
4.2.24.1.	Réponses obtenues en faveur des nouvelles réglementations	125
4.2.24.1.	Analyse des réponses données en faveur des nouvelles réglementations	126
<b>5.</b>	<b>Résultats de la deuxième enquête</b>	127
5.1.	Produits à base de codéine étudiés	127
5.2.	Nombre de pharmacies étudiées	127
5.3.	Types de pharmacies les plus représentées	127
5.4.	Nombre de ventes avant et après l'arrêté	128
5.4.1.	Ventes de Prontalgine	128
5.4.1.1.	Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17	128
5.4.1.1.	Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18	128
5.4.2.	Ventes de Codoliprane 400/20 mg	129
5.4.2.1.	Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17	129

5.4.2.1.	Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18 .....	129
5.4.3.	Ventes d'Euphon sirop .....	130
5.4.3.1.	Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17 .....	130
5.4.3.2.	Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18 .....	130
5.4.4.	Ventes de Néo-Codion sirop.....	131
5.4.4.1.	Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17 .....	131
5.4.4.2.	Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18 .....	131
5.4.5.	Ventes de Néo-Codion comprimés.....	132
5.4.5.1.	Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17 .....	132
5.4.5.2.	Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18 .....	132
5.5.	Analyse des résultats .....	133
5.5.1.	Nombre de ventes totales.....	133
5.5.1.	Nombre de ventes sans ordonnance.....	133
5.5.2.	Nombre de ventes sur ordonnance.....	134
5.5.3.	Analyse globale .....	134
<b>Conclusion</b>	.....	<b>136</b>
Annexes.....	.....	137
Sources .....	.....	142
Serment de Galien.....	.....	148

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principaux alcaloïdes naturels de l'opium

Tableau 2 : Les principaux dérivés hémisynthétiques des opiacés

Tableau 3 : Les principaux dérivés synthétiques de l'opium

Tableau 4 : Répartition anatomique des récepteurs opioïdes et leurs effets

Tableau 5 : Profil des patients consommateurs d'antalgiques opioïdes et leurs prescripteurs

Tableau 6 : Liste des spécialités antitussives désormais sur prescription médicale obligatoire

Tableau 7 : Liste des spécialités antalgiques et antipyrétiques désormais sur prescription médicale obligatoire

Tableau 8 : Liste des spécialités antalgiques et antipyrétiques qui étaient déjà sur prescription médicale obligatoire

Tableau 9 : Avis donnés par les participants contre les nouvelles réglementations

Tableau 10 : Avis donnés par les participants en faveur des nouvelles réglementations

Tableau 11 : Ventes de Prontalgine dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

Tableau 12 : Ventes de Prontalgine dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

Tableau 13 : Ventes de Codoliprane 400/20 mg dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

Tableau 14 : Ventes de Codoliprane 400/20 mg dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

Tableau 15 : Ventes de sirop Euphon dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

Tableau 16 : Ventes de sirop Euphon dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

Tableau 17 : Ventes de sirop Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

Tableau 18 : Ventes de sirop Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

Tableau 19 : Ventes de comprimés Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

Tableau 20 : Ventes de comprimés Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

## Liste des figures

Figure 1 : Papaver somniferum

Figure 2 : Représentation de Papaver somniferum

Figure 3 : Opium : production, stocks et usage au niveau mondial, en équivalent morphine de 1997 à 2016

Figure 4 : Morphine

Figure 5 : Codéine

Figure 6 : Thébaïne

Figure 7 : Opium s'écoulant d'une capsule de pavot incisée

Figure 8 : Extraction classique de l'opium : Technique de Gregory-Robertson

Figure 9 : Les voie ascendantes de la douleur

Figure 10 : La voie paramédiane de douleur

Figure 11 : Théorie du portillon de Melzak et Wall

Figure 12 : Modulation supra spinale de la douleur

Figure 13 : Les réflexes de la toux

Figure 14 : Mécanisme d'action des morphiniques

Figure 15 : Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G

Figure 16 : Les voies métaboliques de la codéine chez l'Homme

Figure 17 : Pictogrammes relatifs à la conduite et l'utilisation de machines figurants sur les spécialités françaises

Figure 18 : Purple Drank

Figure 19 : Réseau de pharmacodépendance et place des CEIP-A

Figure 20 : Statuts des participants à l'enquête

Figure 21 : Moyennes d'âge des participants à l'enquête

Figure 22 : Types de pharmacies les plus représentées

Figure 23 : Principales indications traitées par la codéine en OTC

Figure 24 : Types de produits conseillés pour traiter les douleurs dentaires

Figure 25 : Médicaments allopathiques cités pour traiter les douleurs dentaires

Figure 26 : Produits ayant une action locale cités pour traiter les douleurs dentaires

Figure 27 : Types de produits conseillés pour traiter les maux de tête

Figure 28 : Médicaments allopathiques cités pour traiter les maux de tête

Figure 29 : Types de produits conseillés pour traiter les maux de dos

Figure 30 : Médicaments allopathiques cités pour traiter les maux de dos

Figure 31 : Produits d'aromathérapie cités pour traiter les maux de dos

Figure 32 : Types de produits conseillés pour traiter la toux sèche

Figure 33 : Produits d'aromathérapie cités pour traiter la toux sèche

Figure 34 : Produits de phytothérapie cités pour traiter la toux sèche

Figure 35 : Modes de dispensation de la codéine sans ordonnance

Figure 36 : Les produits codéinés OTC indiqués dans le traitement de la douleur les plus vendus avant l'arrêté

Figure 37 : Les produits codéinés OTC indiqués dans le traitement de la toux sèche les plus vendus avant l'arrêté

Figure 38 : Raisons données pour délivrer de la codéine sans ordonnance

Figure 39 : Raisons principales de refus de délivrance à la suite d'une ordonnance

Figure 40 : Raisons principales de refus de délivrance à la suite d'une demande spontanée du patient

Figure 41 : Avis des pharmaciens, préparateurs et étudiants en pharmacie vis-à-vis de la nouvelle réglementation

## Liste des abréviations

°C : degrés Celsius

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANSP : agence nationale de santé publique

APA : american psychiatric association

ASOS : antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées

ATV : aire tegmentale ventrale

C° : concentration

CEIP-A : centres d'évaluation de d'information sur les pharmacodépendances et addictovigilance

CEPIDC : centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CI : contre-indication

CIM : classification internationale des maladies

CNSP : comité national des stupéfiants et des psychotropes

CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone

Cps : comprimés

CSAPA : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

CSP : code de la santé publique

DA : dopamine

DANTE : une décennie d'antalgiques en France

DMS : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DP : dossier pharmaceutique

DRAMES : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

DSQ : doctor shopping quantity

DTA : décès toxiques par antalgiques

ECPA : échelle comportementale d'évaluation de la douleur chez la personne âgée non communicante

EMA : agence européenne du médicament

EN : échelles numériques

EVA : échelles visuelles analogiques

EVS : échelles verbales simples

FDA : food drug agency  
G/mol : grammes par moles  
HE : huile essentielle  
HPST : hôpital, patients, santé, territoire  
HT : hypothalamus  
IMAO : inhibiteur de la mono-amine-oxydase  
ME : moelle épinière  
Mg : milligrammes  
Mg/kg : milligrammes par kilogrammes  
MILDECA : mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives  
MSO : médicaments substitutifs aux opioïdes  
NA : noradrénaline  
NotS : notifications spontanées  
NT : neurotransmetteur  
OEDT : observatoire européen des drogues et des toxicomanies  
OFDT : observatoire français des drogues et des toxicomanies  
OFMA : observatoire Français des médicaments antalgiques  
OMS : organisation mondiale de la santé  
ONU : organisation des nations unies  
OSIAP : ordonnances suspectes indicateur d'abus possibles  
OTC : over the counter  
PA : principe actif  
PMI : protection maternelle et infantile  
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information  
PotA : potentiel d'action  
PRAC : comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RCPG : récepteurs couplés à la protéine G  
Se : sérotonine  
SGPA : substance grise péri-aqueducule  
SINTES : système d'identification national des toxiques et substances

SNC : système nerveux central

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

SNP : système nerveux périphérique

Sps : sirops

TREND : tendances récentes et nouvelles drogues

## *Introduction*

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, le français Robiquet isole de l'opium la codéine, aux propriétés antitussives, analgésiques et antidiarrhéiques.

Jusqu'en 2017 plusieurs spécialités à base de codéine étaient disponibles dans les pharmacies d'officine sans ordonnance. Elles étaient indiquées dans les douleurs ne répondant pas aux antalgiques classiques comme le paracétamol et l'ibuprofène ainsi que dans les toux sèches. Son potentiel de dépendance associé à cette facilité d'accès ont alors entraîné au fil du temps un usage détourné très important ainsi que des mésusages.

En effet, en 2017, en France, deux jeunes sont décédés à la suite d'une overdose de codéine lors de la consommation du cocktail Purple Drank, Il s'agit d'un cocktail associant un sirop à base de codéine, un antihistaminique et du soda provoquant chez les usagers un effet relaxant, désinhibant et de possibles hallucinations à hautes doses. Les autorités sanitaires ont alors dû faire face et s'adapter pour mettre en place des plans d'actions afin de surveiller la consommation et promouvoir le bon usage du médicament. C'est pourquoi, la ministre de la santé Agnès Buzyn a décidé le 12 juillet 2017 d'inscrire la codéine, ainsi que d'autres dérivés de l'opium potentiellement détournés comme le dextrométhorphan, la noscapine et la codéthylène, sur la liste des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance afin de limiter les dérives.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux origines de la codéine, à ses propriétés, à son mécanisme d'action, ses emplois, ses indications et aux spécialités codéinées disponibles en France ainsi que celles qui ont été retirées du marché à la suite de l'arrêté. Nous aborderons également les différentes contre-indications ainsi que les effets indésirables induits par la codéine, tout particulièrement des risques de dépendance.

Dans une autre partie, j'ai effectué une enquête sous la forme d'un questionnaire distribué dans diverses officines afin de connaître principalement l'avis des pharmaciens, préparateurs et des étudiants en pharmacie vis-à-vis de l'arrêté, les différentes alternatives à la codéine proposées dans le traitement de la toux sèches et des douleurs et l'impact des nouvelles réglementations sur les ventes de médicaments codéinés. Par ailleurs, je voulais déterminer si ces nouvelles réglementations avaient augmenté ou non le nombre d'ordonnances falsifiées contenant des produits codéinés et ce qu'il advenait des patients qui présentaient une addiction à la codéine avant l'arrêté du 12 juillet 2017.

## Première partie - Généralités

# 1. Historique de l'opium

Le pavot somnifère ou *Papaver somniferum* (figures 1 et 2) est une plante annuelle de la famille des papavéracées qui produit un latex blanc laiteux : l'opium. L'opium contient des alcaloïdes et est connu depuis des millénaires pour ses propriétés psychotropes et sédatives.



Figure 1 : *Papaver somniferum* [1]

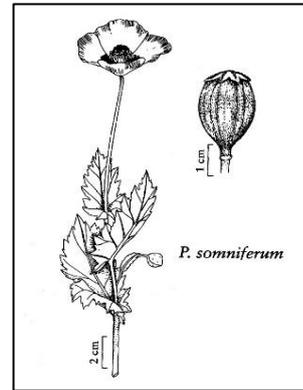


Figure 2 : Représentation de *Papaver somniferum* [2]

L'origine géographique du pavot à opium, les circonstances de son apparition ou sa nature sauvage ou cultivée restent encore controversées.

## 1.1. Origine géographique du pavot somnifère

Le pavot somnifère serait originaire des régions comprises entre la Méditerranée orientale et l'Asie mineure.

Des recherches archéologiques ont permis de déterminer son origine géographique plus précisément. Des tablettes ont été découvertes à l'extrême sud de la Mésopotamie antique. Elles comporteraient des prescriptions médicales gravées par des Sumériens à la fin du troisième millénaire avant Jésus Christ et faisant référence au pavot à opium. Au XIX<sup>ème</sup> siècle, la découverte d'un idéogramme *hul-Gil* ou « plante de la joie » gravé sur ces tablettes renforce cette théorie.

## 1.2. Circonstance de l'apparition du pavot somnifère

Le pavot somnifère proviendrait de plusieurs croisements entre des pavots sauvages et des pavots sélectionnés et cultivés par l'homme : la sélection serait donc issue d'un double processus de sélection artificielle et naturelle.

### 1.3. Extension géographique de l'opium

Les opiacés sont probablement les plus anciens médicaments que l'Homme ait pu connaître. En effet, dans l'Égypte antique les pharaons utilisaient l'opium à des fins thérapeutiques et comme psychotropes. Une substance contenant de la graisse végétale, du fer, et de la morphine, un alcaloïde de l'opium, a été découverte dans un tombeau datant du XV<sup>ème</sup> siècle avant Jésus Christ.

Le Papyrus d'Ebers découvert en 1862 à Louxor en Égypte, est l'un des plus anciens textes médicaux. Il aurait été rédigé au XVI<sup>ème</sup> siècle avant notre ère. Parmi plus de 700 remèdes figurant dans ce document, on trouve le « remède pour calmer les pleurs des enfants » consistant à mélanger les excréments des mouches récoltés sur les murs avec des capsules de pavot, passer le tout au tamis et faire absorber pendant quatre jours. [3]

A cause de ses propriétés, les Grecs dédiaient le pavot somnifère à Thanatos (Dieu de la mort), Hypnos (Dieu du sommeil) et à Morphée (Dieu des songes). Les médecins ont alors prescrit l'opium pour diverses indications : céphalées, épilepsie, vertige, asthme, coliques, fièvre, lèpre, mélancolie...

Par la suite, la réputation de l'opium s'étendit dans tout le monde. En 632 après Jésus Christ, l'opium était cultivé en Inde, en Malaisie et en Chine où il était utilisé pour calmer les diarrhées mais il était principalement utilisé fumé dans les pipes dans un but récréatif : euphorie et bien-être.

Au XVI<sup>ème</sup> siècle, Paracelse, médecin Suisse, introduisit la teinture d'opium safranée dans la pharmacopée, utilisée comme analgésique. C'est alors que les premiers symptômes d'accoutumance et de manque ont été détectés chez les patients qui en consommaient sur du long terme.

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, la consommation de tabac fut interdite en Chine. Afin de remplacer le tabac, la population chinoise a alors augmenté sa consommation d'opium et un quart de la population était considérée comme opiomane à la fin du siècle. La *British East India Company*, compagnie anglaise qui avait le monopole sur la production d'opium des Indes, a donc importé l'opium d'Inde en Chine. Cependant, les relations entre le Royaume-Uni et la Chine se dégradèrent ce qui déclencha la Guerre de l'opium de 1839 à 1842, la Chine refusant à tout prix les échanges commerciaux internationaux.

Jusqu'au XX<sup>ème</sup> siècle, le commerce de l'opium était légal et il était considéré comme un produit aussi banal que le thé ou le tabac. Les fumeries d'opium étaient très répandues à Londres mais les effets de la consommation de la drogue sur un long terme commencèrent à inquiéter les gouvernements. En 1914, 34 pays membres de la commission internationale de l'opium acceptèrent de restreindre la production et le commerce international de l'opium. En 1924, 62 pays signèrent ce protocole. Les pays signataires s'engagèrent à contrôler l'utilisation de l'opium, dont la consommation n'était autorisée qu'à des fins médicales. [4]

### 1.4. La culture du pavot somnifère de nos jours

La culture du pavot nécessite un climat tempéré chaud. Il se développe plus facilement sur un sol calcaire riche en azote et grandement ensoleillé. [5]

De nos jours, on peut considérer que la majeure partie de l'opium illégal mondial provient du Triangle d'Or. Il s'agit d'une région frontalière entre la Birmanie, le Laos et la Thaïlande en Asie du Sud-Est ainsi que du Croissant d'Or, centré principalement sur l'Afghanistan.

Le risque de production illicite ou de détournement de la production licite étant important, la culture du *Papaver somniferum* est limitée en 1953 à sept pays (Iran, Turquie, URSS, Yougoslavie, Grèce, Bulgarie, Inde) à la suite d'un « protocole visant à limiter et à réglementer la culture du pavot, ainsi que la production, le commerce international, le commerce de gros et l'emploi de l'opium » conclu à New-York le 23 juin 1953. [6]

La Convention unique de 1961, entrée en vigueur en 1964, vise à placer tous les stupéfiants, dont la morphine et la codéine extraites du pavot, sous contrôle national et international. [7]

Elle assure :

- Le contrôle au niveau national de la production, de la fabrication, de la distribution, de la détention et du commerce intérieur des stupéfiants ;
- Le contrôle de l'importation et du commerce international des stupéfiants ;
- La transmission des évaluations et des statistiques à l'Organe international de contrôle ;
- L'envoi de renseignements au Secrétaire général des Nations Unies.

La Convention unique stipule que la consommation de stupéfiants n'est autorisée que sur ordonnance médicale et interdit l'usage non médical de ces substances et leurs préparations.

Seules les personnes autorisées peuvent en détenir et seuls certains Etats peuvent détenir, acheter et vendre, distribuer, importer, exporter, fabriquer des stupéfiants et éventuellement cultiver les plantes dont ils sont tirés.

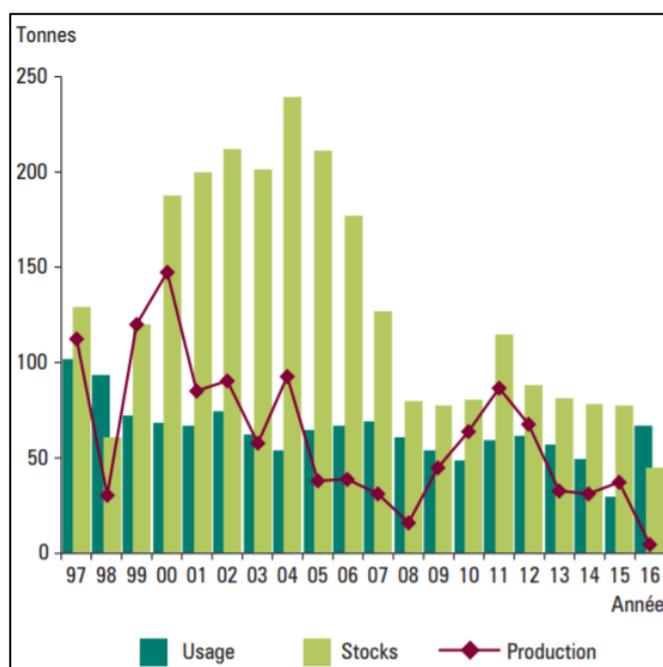
De nos jours, la production d'opium brut par incision des capsules de pavot à opium a considérablement diminué au profit de la paille de pavot.

La paille de pavot comprend toutes les parties de la plante de pavot à opium après fauchage, à l'exception des graines. La morphine est le principal alcaloïde tiré des variétés de pavot à opium cultivées dans la plupart des pays producteurs.

Concernant la paille de pavot, elle ne fait pas l'objet d'une limitation internationale équivalente à celle de l'opium, c'est pourquoi certains pays dont la France ont commencé à produire de la paille de pavot dans les années 70. En 2016, c'est l'Australie, la France, la Turquie et l'Espagne qui sont les principaux exportateurs de paille de pavot. [8]

Sur la figure 3, les données relatives à l'opium sont exprimées en équivalent morphine afin de permettre la comparaison entre l'opium et la paille de pavot. Cette figure présente la production, les stocks et l'usage (consommation et utilisation) licites de l'opium au cours de la période 1997-2016. Depuis toujours, l'Inde est le principal pays exportateur d'opium brut pour l'industrie pharmaceutique, la Chine se place en 2<sup>ème</sup> position. [8]

Figure 3 : Opium : production, stocks et usage au niveau mondial, en équivalent morphine de 1997 à 2016 [8]



## 2. Les produits naturels de l'opium

L'opium contient une vingtaine d'alcaloïdes naturels différents qui sont classés en deux catégories chimiques distinctes (tableau 1) :

- Les dérivés du phénanthrène (morphine, codéine et thébaïne) ;
- Les dérivés benzylisoquinoléine (noscapine, papavérine et narcéine), qui n'ont pas d'action analgésique. [9]

Alcaloïde	C° dans l'opium	Activités	Découverte	Spécialités disponibles	Liste
<b>Morphine</b>	5 et 20%	Responsable des activités analgésiques et sédatives de l'opium. C'est le PA (principe actif) principal d'une bonne partie des opiacés.	Isolée en 1806 par Freiederich Wilhelm Sertürner (pharmacien allemand).	Skenan LP Actiskenan Oramorph	Stupéfiants
<b>Codéine</b>	0.3 à 3%	Faible activité analgésique qui provient de sa conversion partielle en morphine. Propriétés antitussives → inhibe le centre bulbaire de la toux.	Isolée en 1832 de l'opium par Pierre-Jean Robiquet (chimiste français).	Dicodin Klipal Antarène Claradol codéiné Dafalgan codéiné Codoliprane Lindilane Prontalgine	Liste I
				Euphon Néo-Codion Tussipax	Liste II
<b>Thébaïne</b>	0.2 à 0.5%	Utilisée principalement pour créer des dérivés synthétiques de la morphine comme la buprénorphine, la naloxone ou l'oxycodone.	Isolée en 1835 par Pierre-Joseph Pelletier, (pharmacien et chimiste français), et Thiboumery.		
<b>Noscapine</b>	4 à 10%	Pas d'action analgésique mais seulement antitussive.	Isolée en 1803 par Jean-François Derosnes, (chimiste et pharmacien français).	Tussisedal	Liste I
<b>Papaverine</b>	1%	Antispasmodique qui induit une relaxation des muscles lisses.	Isolée en 1848 par Georg Merck (chimiste allemand).	Acticarbine Papaverine Renaudin	Non listés
<b>Narcéine</b>	0.2%	Effets antitussifs similaires à ceux de la codéine mais pas d'action analgésique.	Isolée par Pierre-Joseph Pelletier (pharmacien et chimiste français) en 1832.		

Tableau 1 : Les principaux alcaloïdes naturels de l'opium. [9]

### 3. Les dérivés de l'opium

#### 3.1. Dérivés hémisynthétiques

Afin de diminuer la dépendance psychique et physique à la morphine, des modifications de sa structure ont été effectuées. Une hémisynthèse est la synthèse chimique d'une nouvelle molécule à partir de composés naturels.

Cela a permis la synthèse de nombreux dérivés tels que (tableau 2) :

Dérivé hémisynthétique	Détails	Principales spécialités disponibles	Liste
<b>Héroïne</b>	Synthétisée par Dreiser (chimiste allemand) en 1898 afin d'améliorer l'action analgésique de la morphine tout en réduisant le risque de dépendance. Cependant, son action analgésique n'était pas supérieure à celle de la morphine. En revanche, la rapidité d'action et le degré d'euphorie étaient plus importants c'est pourquoi l'héroïne a rapidement été retirée de la pharmacopée car le risque de pharmacodépendance était évident.		
<b>Ethylmorphine ou codéthylène</b>	Retrouvée dans les spécialités antitussives. Ce dérivé, précurseur de la morphine, a une action analgésique.	Tussipax	Liste II
<b>Pholcodine</b>	Retrouvée dans des spécialités antitussives, c'est un dérivé morphine d'action centrale. Très faible activité analgésique.	Biocalyptol Dimetane Hexapneumine Polery enfants	Liste I  Liste II
<b>Hydrocodone</b>	Synthétisée à partir de la codéine et retrouvée dans des préparations antitussives ou antalgiques.	Vicodin (non disponible en France)	
<b>Oxycodone</b>	Dérivée de la thébaïne utilisée comme analgésique fort.	Oxycontin LP Oxynorm Oxynormoro	Stupéfiants
<b>Buprénorphine</b>	C'est un agoniste partiel de la morphine dérivé de la thébaïne qui a des propriétés analgésiques. La buprénorphine « haut dosage » est utilisée comme produit de substitution à la dépendance majeure aux opiacés depuis 1996 en France et la forme « faible dosage » est réservée au traitement de la douleur.	Subutex Suboxone (associée à la naloxone) Temgesic	Liste I assimilés stupéfiants
<b>Naloxone</b>	Dérivé synthétique antagoniste pur aux récepteurs aux opiacés utilisé comme antidote aux intoxications par des opiacés.	Nalscue Narcan Suboxone	Non listé Liste I Liste I assimilé stupéfiant
<b>Naltrexone</b>	Antagoniste synthétique spécifique aux récepteurs aux opiacés indiqué comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants.	Revia	Liste I

Tableau 2 : Les principaux dérivés hémisynthétiques des opiacés. [9]

## 3.2. Dérivés synthétiques

Les dérivés synthétiques de l'opium ont des structures semblables à celles des alcaloïdes naturels mais ils sont obtenus par synthèse chimique.

Ils sont listés dans le tableau 3 suivant :

Dérivé synthétique	Détails	Principales spécialités disponibles	Liste
<b>Dextrométhorpane</b>	Analogue de la codéine qui a des propriétés analgésiques mais il est utilisé presque essentiellement comme antitussif.	Tussidane	Liste I
<b>Fentanyl</b>	Dérivé synthétique avec une action analgésique très puissante mais de courte durée d'action.	Durogésic Abstral Actiq Breakyl Effentora Instanyl Pecfent Recivit	Stupéfiants
<b>Tramadol</b>	Agoniste synthétique des récepteurs opioïdes, il est utilisé seul ou en association avec le paracétamol dans la prise en charge de douleurs modérées à intenses depuis 1977.	Topalgic Monocrixo Contramal Zamudol Orozamudol Takadol Monoalgic Ixprim Zaldiar	Liste I
<b>Méthadone</b>	C'est le plus ancien dérivé de synthèse de l'opium. C'est un analgésique aussi puissant que la morphine lorsqu'il est utilisé par la voie parentérale. Depuis 1995, en France, la méthadone est prescrite comme produit de substitution de la dépendance majeure aux opiacés.	Méthadone AP-HP	Stupéfiants

Tableau 3 : Les principaux dérivés synthétiques de l'opium. [9]

## 4. Description de la codéine

### 4.1. Identification

La codéine est un alcaloïde (molécule organique, qui contient un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène, hétérocyclique azotée ayant une activité pharmacologique) morphinique présent sous forme de base dans l'opium. Cependant, dans les spécialités officinales, elle est principalement utilisée sous forme de sels (phosphate principalement).

Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche ou de cristaux incolores ou faiblement colorés, inodores, et de saveur amère.

## 4.2. Structure

La structure morphinique est composée de 4 cycles accolés notés A B C E et d'un cycle D ponté sur le cycle B (figures 4 à 6). Les cycles sont respectivement :

- Cycle A : phényle ;
- Cycle B : cyclohexane ;
- Cycle C : cyclohexène ;
- Cycle D : pipéridine N-méthylée ;
- Cycle E : 2,3-dihydrofurane.

La morphine est souvent utilisée sous forme de sel afin de permettre une meilleure absorption dans les formes non injectables (le sulfate et le chlorhydrate de morphine).

La codéine est l'éther méthylique de la morphine, c'est-à-dire que le groupement en position 3 est un hydroxy (-OH) pour la morphine (figure 4) et un méthoxy (O-CH<sub>3</sub>) pour la codéine (figure 5). L'activité analgésique de la codéine est alors 5 à 6 fois moins élevée que celle de la morphine.

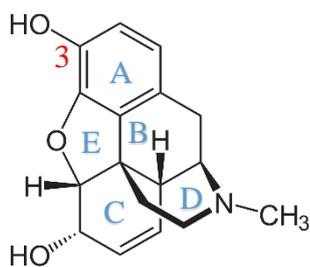


Figure 4 : Morphine [10]

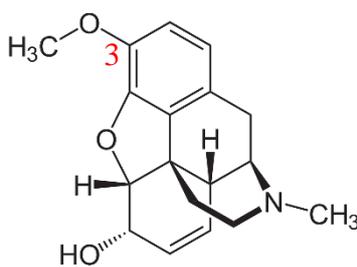


Figure 5 : Codéine [10]

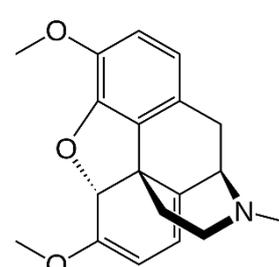


Figure 6 : Thébaine [10]

## 5. Obtention de la codéine

### 5.1. Obtention par hémisynthèse

La codéine est un alcaloïde naturel de l'opium. Cependant, elle est principalement obtenue à partir de la morphine ou à partir de la thébaine par une hémisynthèse.

A partir de la morphine, on obtient la codéine par méthylation de son hydroxyde phénolique (figures 4 et 5).

En revanche, à partir de la thébaine qui est précurseur de la codéine, on obtient la codéine par déméthylation (figures 5 et 6).

## 5.2. Obtention par extraction

L'opium et la paille de pavot sont les matières premières obtenues à partir de la plante de pavot à opium (*Papaver somniferum*), dont sont extraits des alcaloïdes comme la morphine, la thébaine ainsi que la codéine. Le concentré de paille de pavot est un produit obtenu lors du processus d'extraction d'alcaloïdes de la paille de pavot.

### 5.2.1. Extraction à partir de l'opium

L'opium est récolté en incisant d'une profondeur d'un à deux centimètres le péricarpe des capsules vertes de pavot à opium lorsqu'il a perdu ses pétales.

Le latex blanc sort alors de l'entaille puis en séchant il devient plus épais et brun-foncé (figure 7). Ce latex est alors récupéré quotidiennement en raclant la capsule jusqu'à épuisement. En moyenne, une tête de pavot peut fournir 0,2 à 2 grammes d'opium soit environ 10 à 50 kilogrammes par hectare.



Figure 7 : Opium s'écoulant d'une capsule de pavot incisée [11]

L'opium est utilisé pour la préparation de formes galéniques comme par exemple la poudre d'opium, la teinture d'opium ou encore le sirop d'opium fort. Néanmoins, il sert principalement à la production de morphine et ses dérivés. [12]

La technique de Gregory-Robertson (figure 8) consiste à faire macérer l'opium dans de l'eau tiède. Les alcaloïdes sont sous forme de sels de base faible et d'acide faible dans l'opium, l'eau tiède va alors dissoudre la majeure partie de ces sels d'alcaloïdes.

On obtient par filtration une solution de sels d'alcaloïdes avec des acides organiques et dans les marcs il y a la noscapine.

Lorsqu'on ajoute du chlorure de calcium dans la solution de sels d'alcaloïdes, les acides organiques et les alcaloïdes comme la morphine ou la codéine vont précipiter.

On effectue une concentration douce et on obtient un précipité avec formation de chlorhydrate de morphine et de codéine : ce sont les « sels de Gregory » ainsi qu'une solution concentrée.

Par adjonction d'eau et d'ammoniaque à la solution aqueuse des « sels de Gregory », on aura un précipité de morphine base. Si on ajoute de la potasse, on aura un précipité de codéine.

Par adjonction d'ammoniaque à la solution concentrée, on obtiendra la narcéine, la papavérine et la thébaïne.

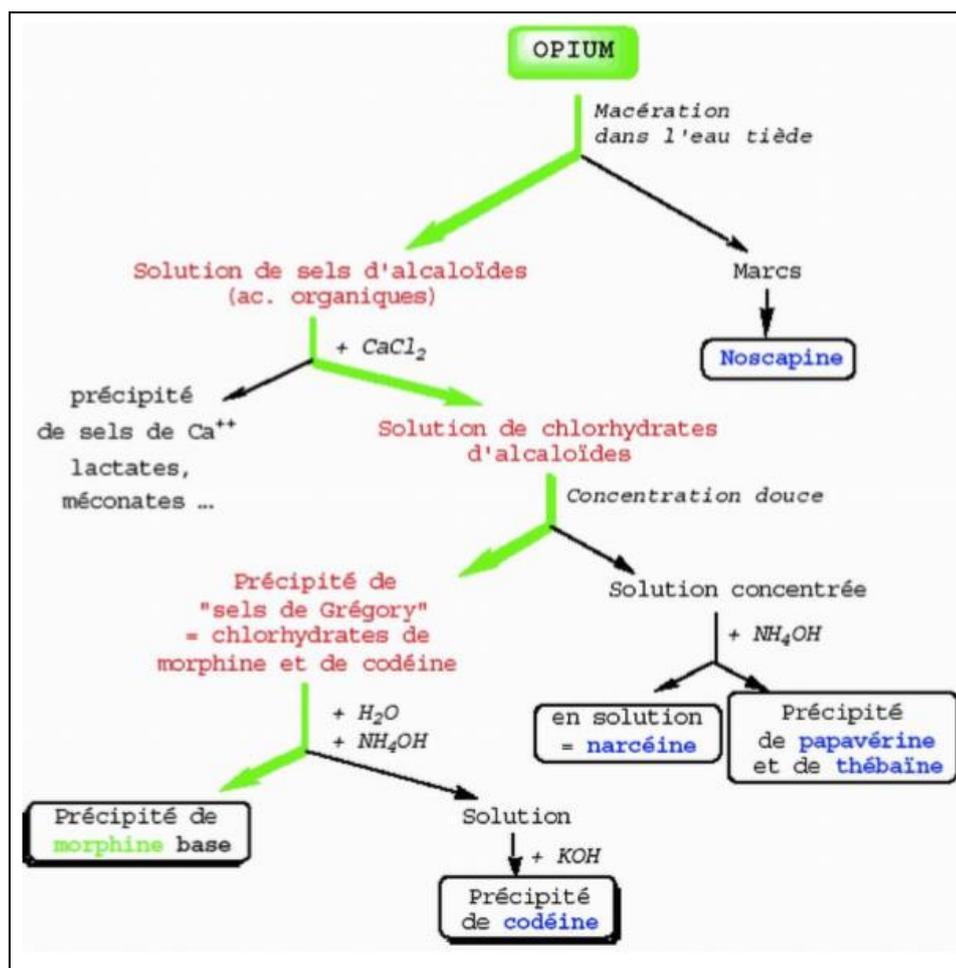


Figure 8 : Extraction classique de l'opium : Technique de Gregory-Robertson [13]

### 5.2.2. Extraction à partir de la paille de pavot

La production et la récolte de la paille de pavot sont bien moins coûteuses que la récolte d'opium brut à la main en incisant les capsules de pavot.

Cependant, son principal inconvénient est sa faible teneur en morphine. En effet, le pavot est récolté avant que sa capsule n'arrive à maturation. C'est pourquoi, afin d'obtenir la même teneur en morphine, il faut en moyenne 10 fois plus de paille de pavot que d'opium brut, un plus grand volume de stockage est alors nécessaire et cela pose des problèmes pour le transport.

La culture commerciale du pavot à opium à forte teneur en thébaïne a commencé au cours de la seconde moitié des années 90.

La France fait partie des principaux pays producteurs de paille de pavot destinée à l'industrie pharmaceutique. Les emplacements sont tenus secrets et les activités sont règlementées par le ministère de l'intérieur et la gendarmerie nationale. Les parcelles se trouveraient principalement en Champagne-Ardenne et dans le Poitou-Charentes et couvriraient 12000 hectares du territoire en 2013. La culture de la paille de pavot en France est gérée par le laboratoire Francopia, une filiale de Sanofi.

## 6. Le message douloureux

### 6.1. Définition de la douleur [14]

L'association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain) définit la douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes ».

### 6.2. Fonction physiologique de la douleur [15]

La perception de la douleur ou nociception (de *nocer* nuire) est une réaction physiologique qui va permettre à l'organisme d'éviter une situation potentiellement nocive ou dangereuse pour ses tissus.

### 6.3. Chronologie des évènements [15]

Entre la stimulation due à une lésion tissulaire et l'expérience subjective de la douleur il existe toute une série de phénomènes qui peuvent être définis en 4 opérations :

- Transduction : transformation du stimulus douleur en potentiel d'action (PotA) ;
- Transmission du PotA ;
- Modulation (propre à la douleur) : modulation de l'activité des neurones transmettant l'information douloureuse, cette modulation se fait au niveau spinal et à des niveaux supra-spinaux ;
- Perception (propre à la douleur) : production d'un corréla subjectif.

La douleur est divisée en 3 catégories :

- La nociception : c'est la douleur la plus fréquente. Elle est somatique ou viscérale et elle résulte de la stimulation directe (lésion tissulaire) ou indirecte par des médiateurs libérés par les tissus lésés (bradykinine, prostaglandines, histamine...) ;
- La douleur inflammatoire aiguë (hyperalgésie) ;
- Douleur neuropathique : elle se manifeste en l'absence de stimulus, elle résulte d'une lésion du SNC ou SNP (neuropathies diabétiques, fibromyalgie).

### 6.4. Les nocicepteurs [15]

Ce sont des neurones afférents primaires avec des terminaisons périphériques libres. Ces nocicepteurs remplissent deux fonctions :

- La transduction du signal ;
- La transmission des PotA vers la moelle épinière (ME) avec mise en jeu des activités réflexes et transmission des PotA vers les centres supra-spinaux.

## 6.5. Les substances algogènes [15] [16]

Il existe de nombreuses substances algogènes endogènes libérées lors d'une lésion douloureuse :

- La bradykinine : elle est synthétisée à partir du kininogène plasmatique transformé par la kalllicréine en badykinine ;
- Les protons H<sup>+</sup> libérés par les cellules en cas de lésions ;
- L'ATP (adénosine triphosphate) libérée par les cellules lésées ;
- NGF : facteur de croissance des nerfs ;
- L'histamine : libérée par les mastocytes, elle stimule les extrémités périphériques des nocicepteurs ;
- La sérotonine (5-HT) : libérée par les plaquettes, elle stimule les extrémités périphériques des nocicepteurs. Elle fait également varier le diamètre des vaisseaux sanguins et leur perméabilité ;
- Les lipides : produits à partir de l'acide arachidonique, ils conduisent à la formation de prostaglandines de type 1 ou 2 (PGE1, PGE2) par action des cyclo-oxygénases. Par l'action de la lipoxigénase, il peut y avoir production de leucotriènes. Ce sont de puissants médiateurs de l'inflammation.

## 6.6. Neurotransmetteurs relargués aux extrémités périphériques des nocicepteurs [15] [16]

Les neurotransmetteurs relargués aux extrémités périphériques des nocicepteurs sont :

- La substance P : vasodilatateur puissant qui provoque un œdème et qui stimule les mastocytes ;
- Le CGRP (peptide apparenté aux produits du gène de la calcitonine) : vasodilatateur puissant ;
- La nociceptine : 10 000 fois plus active que la substance P et 1000 fois plus active que la bradykinine. Elle stimule les récepteurs ORL-1 à la périphérie des nocicepteurs et stimule la libération de la substance P.

## 6.7. Classification des axones sensoriels [15]

Les messages nerveux liés à la douleur passent par deux voies de transmission périphérique :

- Les fibres A-δ qui sont myélinisées, de gros calibre et qui permettent un transfert rapide de l'information. On retrouve les thermorécepteurs sensibles aux températures élevées, et les mécanorécepteurs qui répondent à des stimuli mécaniques d'intensité dangereuse → sensation de douleur précoce. [15]
- Les fibres C qui ne sont pas myélinisées, plus fines et dix fois plus lentes que les fibres myélinisées. Elles répondent à des stimuli thermiques, mécaniques ou chimiques → sensation de douleur tardive. [16]

## 6.8. Les voies ascendantes de la douleur [15]

Au niveau de la ME, les voies responsables de la composante sensorielle de la douleur :

- Les voies spinothalamiques permettent de transmettre des signaux douloureux des territoires cutanés (en dehors du cou et de la tête).
- Les voies trigéminales permettent de véhiculer les informations douloureuses provenant du cou et de la face.

On retrouve également au niveau de la ME la voie responsable de la transmission de la douleur : la voie paramédiane.

### 6.8.1. Voie spino-thalamique

En bas de la figure 9, l'extrémité centrale du nocicepteur fait synapse avec un neurone secondaire au niveau de la corne dorsale de la substance grise de la ME.

L'axone du neurone sensoriel secondaire va se retrouver au niveau du cadran antéro-latéral de la ME. Cet axone remonte au niveau de la ME de façon à faire synapse au niveau du noyau VPL (ventro postero latéral) dans le thalamus du cerveau avec un troisième neurone.

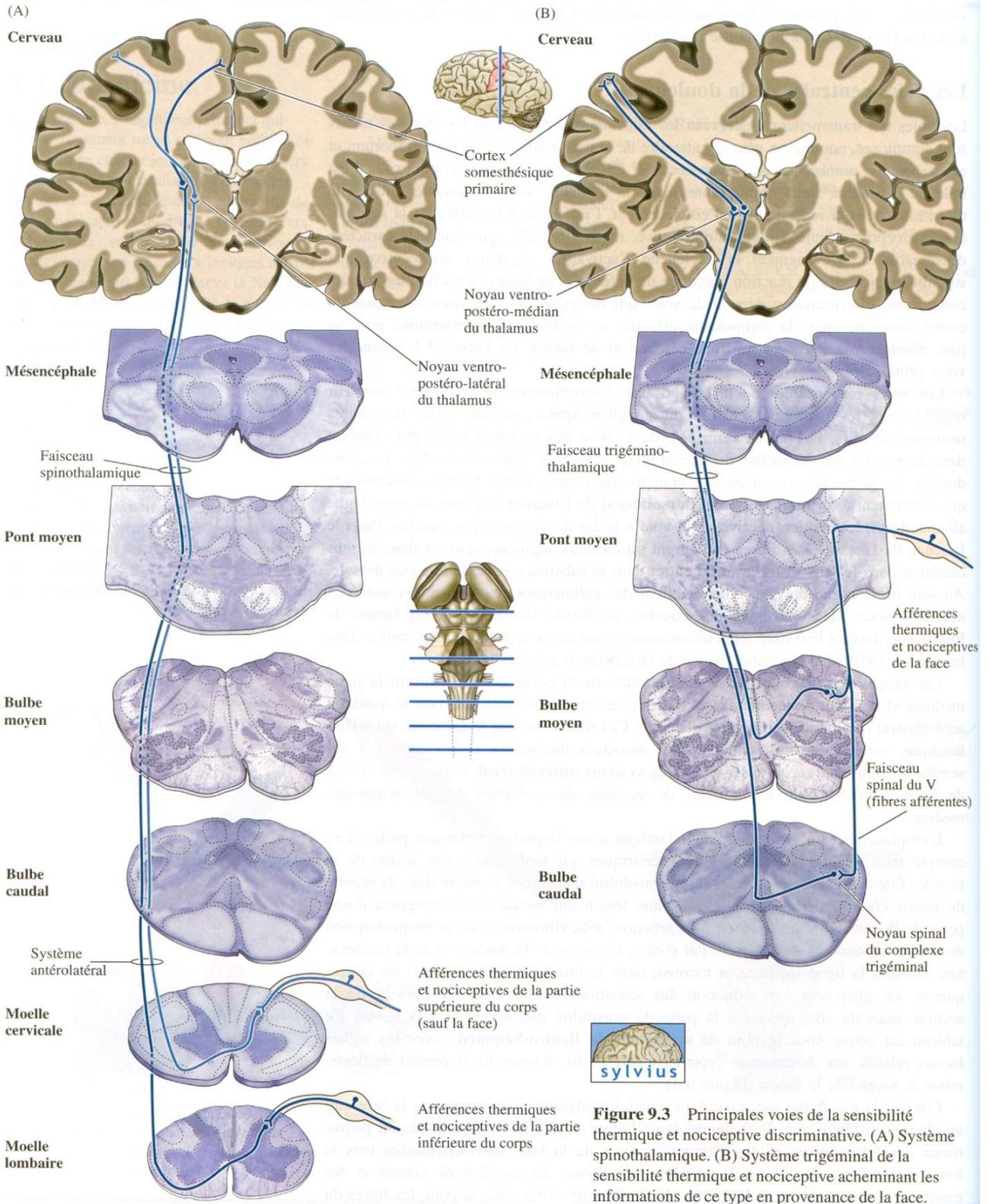
Ce troisième neurone se projette vers le cortex somesthésique primaire.

Cette voie est discriminative, elle permet de localiser, d'identifier la douleur ainsi que l'intensité du stimulus.

### 6.8.2. Voie trigéminal

Sur la figure 9, les axones des nocicepteurs primaires pénètrent au niveau du tronc cérébral, ils font synapse au niveau des noyaux trigéminaux avec des neurones secondaires.

L'axone du neurone sensoriel secondaire remonte ensuite la ME jusqu'au noyau VPM (ventro-postero-médian). Ensuite les neurones du VPM se projettent vers le cortex somesthésique primaire.



**Figure 9.3** Principales voies de la sensibilité thermique et nociceptive discriminative. (A) Système spinothalamique. (B) Système trigéminal de la sensibilité thermique et nociceptive acheminant les informations de ce type en provenance de la face.

**Figure 9 :** Les voie ascendantes de la douleur [17]  
 A gauche : voie spinothalamique  
 A droite : voie trigéminal de la face

### 6.8.3. Voie paramédiane

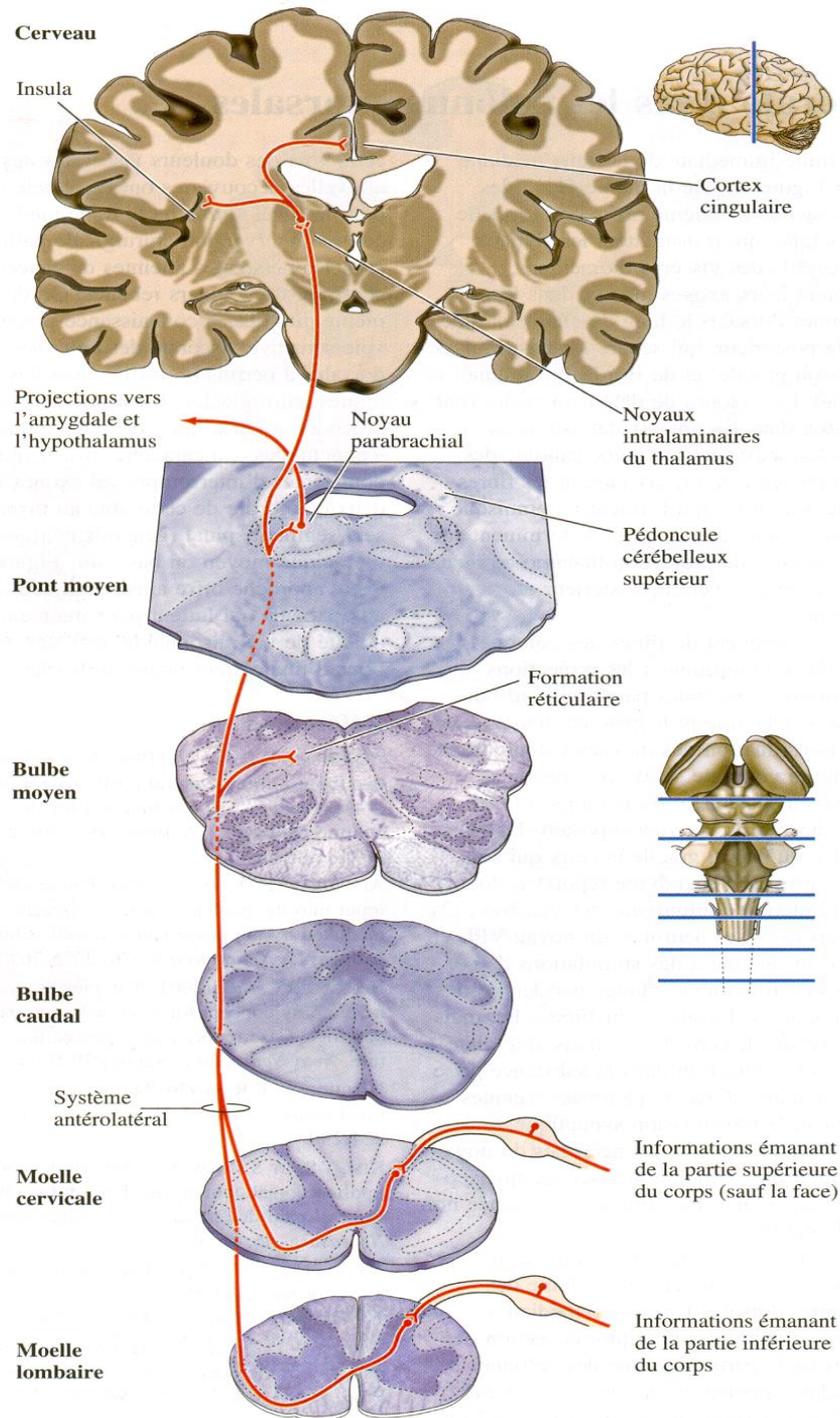


Figure 10 : La voie paramédiane de douleur [17]

La voie paramédiane de la douleur englobe la composante affective de la douleur. En effet, elle est responsable de la prise en charge des aspects affectifs mais aussi motivationnels de la douleur.

Les axones de la voie paramédiane sont issus d'une population différente de neurones de la corne dorsale de la substance grise de la ME que pour la voie spinothalamique ou trigéminal (figure 10).

Leurs axones cheminent parallèlement à la voie précédente. Cependant, les projections au niveau du tronc cérébral sont particulières :

- Projections vers le noyau para-brachial qui projettent également vers l'hypothalamus (HT) et l'amygdale, cela permet de connecter la voie paramédiane aux structures responsables des émotions et de la motivation. Le noyau para-brachial se connecte aussi à une structure du mésencéphale SGPA (substance grise péri-aqueducale) et avec la formation réticulée du bulbe. La SGPA et la formation réticulée du bulbe sont toutes deux impliquées dans la modulation de la douleur.
- Projections vers le thalamus diffus et vers les noyaux intralaminaires du thalamus. Elles se projettent vers le lobe frontal, vers le cortex singulaire, et vers le lobe insulaire. L'activité du lobe insulaire est fortement corrélée avec le retentissement subjectif d'un stimulus douloureux.

## 6.9. Modulation de la douleur [15]

La sensation de douleur peut être modifiée soit par des informations sensorielles non douloureuses : gate control, soit par des contrôles supra-spinaux.

### 6.9.1. Le gate control

C'est la théorie du portillon proposée par Melzak et Wall (figure 11).

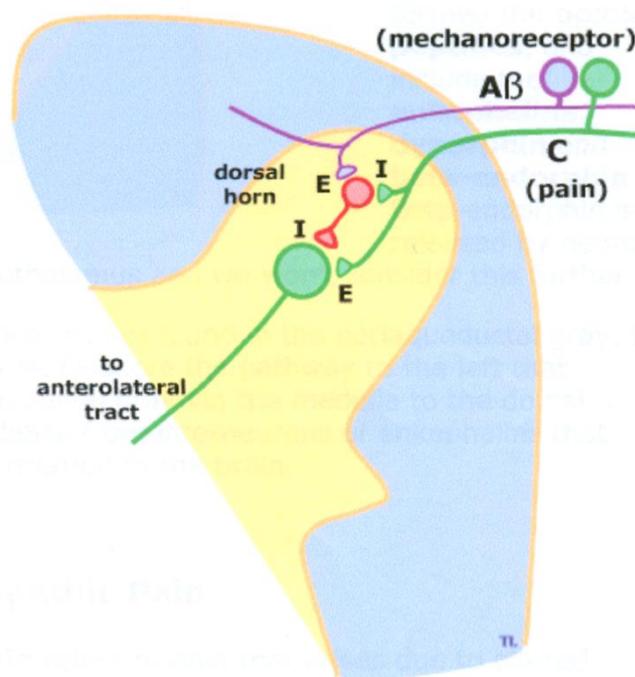


Figure 11 : Théorie du portillon de Melzak et Wall [18]

La figure 11 schématise une des cornes dorsales de la substance grise de la ME avec :

- En **vert** un nocicepteur ayant une action de **type C**, qui arrive au niveau d'un neurone secondaire.
- En **rouge** un **interneurone inhibiteur** à **enképhaline**.  
Définition : Les enképhalines sont de agonistes endogènes des récepteurs de la morphine. Elles sont sélectives des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Elles sont présentes dans le bulbe et la ME et sont impliquées dans la transmission du message nociceptif et elles interviennent dans le processus d'analgésie. Elles sont également présentes dans les structures limbiques [16].
- En **violet**, l'axone d'un neurone affectif primaire de type **A $\beta$** , il s'agit d'un neurone qu'on assimile à un mécanorécepteur (stimulus cutané type pression ou contact).

La douleur transmise par les **fibres C** et **A $\delta$**  peut être atténuée par l'activation simultanée de fibres à bas seuil (c'est-à-dire **A $\beta$**  sur la figure 11 mais aussi **A $\alpha$** ).

Il existe au niveau de la corne dorsale de la substance grise de la ME, un **interneurone inhibiteur** qui utilise comme neurotransmetteur un opioïde endogène : l'**enképhaline**.

Quand l'information douloureuse arrive avec la **fibre C**, elle stimule un neurone qui envoie une information au cortex, en même temps, l'**interneurone** est inhibé. Ce qui entraîne une sensation douloureuse.

Quand l'**interneurone** est fonctionnel, il y a inhibition du **neurone secondaire** donc pas de sensation douloureuse.

Lorsqu'on percute involontairement une structure dure, on se fait mal. Le réflexe que nous avons est de se frictionner le bras, ce qui soulage la douleur. En se frictionnant le bras, on active les neurones afférents des axones de **type A $\alpha$**  et **A $\beta$** . Étant donné qu'ils ont un diamètre plus important, ils véhiculent l'information plus vite que les **fibres C**.

L'information arrive donc rapidement au niveau de la corne dorsale. Il y a une partie de l'axone qui va se diriger vers le cortex cérébral et une partie terminale qui va stimuler le l'**interneurone a enképhaline**. L'**interneurone** activé, il va inhiber le neurone secondaire qui transmet l'information douloureuse ce qui atténuera la douleur transmise par les **fibres C** et **A $\delta$** .

### 6.9.2. Le contrôle supra-spinal

Il existe également un contrôle supra-spinal de la douleur.

Sur la figure 12, on retrouve toutes les structures qui peuvent intervenir dans la douleur.

Les émotions fortes, le stress, et la détermination, peuvent agir en modifiant la sensation douloureuse.

Le point de départ est le cortex cérébral avec en particulier le cortex somesthésique, il agit directement ou indirectement par l'intermédiaire de l'HT et de l'amygdale, sur la substance grise périphérique du mésencéphale.

Il y a un grand centre d'intégration des processus émotionnels au niveau de la SGPA. Elle exerce des effets analgésiques par l'intermédiaire de différentes structures nerveuses.

Les informations douloureuses sont envoyées au niveau de la corne dorsale de la substance grise de la ME par l'intermédiaire d'un ensemble de structures :

- Le noyau para brachial ;
- La formation réticulaire bulbaire ;
- Le locus coeruleus (qui libère la noradrénaline NA qui inhibe les interneurons simulateurs via des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques) ;
- Les noyaux du raphé (ils libèrent la Se qui stimule les interneurons inhibiteurs via les récepteurs 5HT3). [16]

Ces voies modulatrices descendantes agissent sur un neurone à enképhaline (ce n'est pas le même que pour le portillon du Gate control). Ce neurone à enképhaline module l'activité du neurone afférent primaire, celui-ci va être inhibé, il y a alors une moins grande propagation de l'information douloureuse et donc une modulation de l'information douloureuse.

Il existe d'autres opioïdes endogènes que l'enképhaline, comme les endorphines, les dynorphines par exemple. Les neurones sensibles à ces opioïdes endogènes sont retrouvés au niveau de plusieurs structures nerveuses impliquées dans les voies de la douleur : au niveau de la SGPA et de la formation réticulée du bulbe rachidien. Il est donc vraisemblable que c'est en agissant sur différentes régions du système nerveux, que les opioïdes endogènes exercent leur action analgésique.

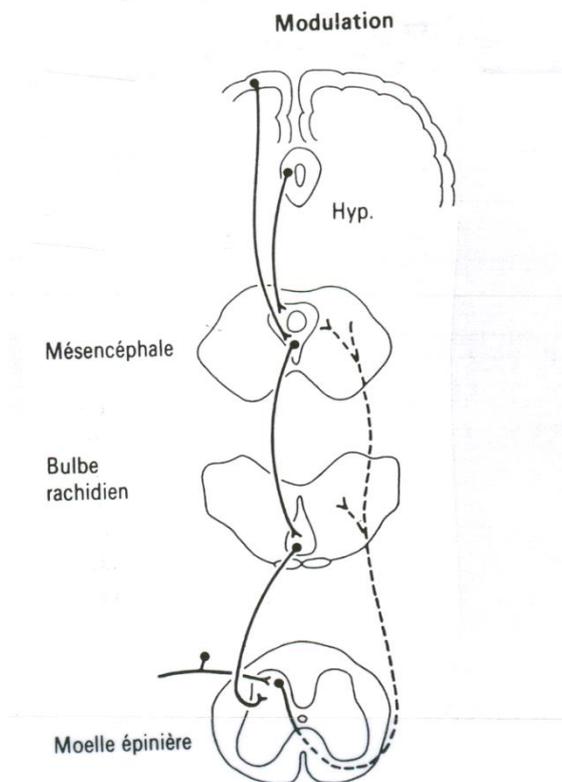


Figure 12 : Modulation supra spinale de la douleur [19]

## 7. Fonctionnement de la toux

### 7.1. Définition de la toux [20]

La toux est un mécanisme physiologique permettant d'évacuer les excès de sécrétion et les corps étrangers de l'arbre trachéo-bronchique. Le réflexe de la toux est un phénomène complexe impliquant le SNC et le SNP. Diverses molécules sont susceptibles d'interagir avec les voies de ce réflexe. La toux est dite productive ou grasse si elle s'accompagne de l'expulsion de mucus, sinon elles sont non-productive ou sèche.

La codéine et d'autres agonistes opioïdes traitent la toux sèche.

#### 7.1.1. La toux sèche [21]

On retrouve des stimuli variés susceptibles de déclencher une toux sèche : les virus, les bactéries, les produits polluants comme tabac ou certains corps étrangers.

Si la toux sèche devient chronique, il faut penser à la coqueluche, la sinusite, les reflux gastro-œsophagiens ou les effets indésirables de certains médicaments (par exemple les anti-hypertenseurs inhibiteurs de l'enzyme de conversion)

#### 7.1.2. La toux grasse [21]

Elle permet d'évacuer le mucus des voies respiratoires induite généralement par des infections de type bactérienne avec fièvre. Elle peut également être induite par un corps étranger non expulsé qui va entraîner une inflammation.

La toux grasse peut devenir chronique dans des cas tuberculose, de bronchite chronique, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et en cas d'infection des poumons.

### 7.2. Chronologie des évènements provoquant la toux [21]

Chronologiquement, la toux commence par :

- Une inspiration profonde ;
  - Suivie d'une fermeture de la glotte ;
  - Un effort d'expiration qui augmente la pression intrapleurale et la pression alvéolaire ;
  - S'en suit une ouverture brutale de la glotte et l'air s'en sort de façon explosive (vitesse de l'ordre de plusieurs centaines de kilomètre/heure).
- ➔ Il s'agit du système de défense le plus rapide et le plus efficace de l'appareil respiratoire.

### 7.3. Le mécanisme de la toux [21]

Les récepteurs à la base du réflexe de la toux sont situés dans la paroi des voies aériennes, entre les cellules épithéliales. Ils sont situés dans le larynx, la trachée et les grosses bronches (figure 13).

On retrouve deux types de récepteurs impliqués dans le réflexe de la toux :

- Les RAR (récepteurs à l'irritation d'adaptation rapide) : axones avec des fibres de type A $\delta$  (myélinisés, propagation rapide). L'adaptation correspond à la modulation de l'activité du neurone en fonction du stimulus. Quand le stimulus est présent en continu, le neurone présente une augmentation d'activité qui diminue par la suite. Les RAR ont une adaptation rapide et donc la diminution de leur activité se fait plus rapidement. Les RAR du larynx sont surtout sensibles à des stimuli mécaniques comme des corps étrangers. Les RAR bronchiques sont plutôt sensibles à des stimuli chimiques comme la nicotine.
- Les RFC (récepteurs des fibres de type C) : les axones sont non myélinisés, de faible diamètre, et à propagation lente. Ils cheminent le long du nerf vague. Les RFC répondent à des stimuli chimiques comme la nicotine et à des stimuli systémiques liés aux substances algogènes (bradykinine, histamine) capables de stimuler les fibres de type C.

Les informations sont ensuite acheminées vers :

- Le centre présomptif de la toux qui serait le complexe Pré-Boezinger. Il est localisé au niveau du tronc cérébral et du bulbe rachidien (figure 13). Il commande la chronologie des événements de la toux, il envoie les informations vers :
  - o Les muscles respiratoires  $\rightarrow$  inspiration profonde ;
  - o La glotte  $\rightarrow$  elle se ferme dans un premier temps ;
  - o Les muscles lisses de la paroi de certaines bronches  $\rightarrow$  contraction, bronchoconstriction et augmentation de la pression ;
  - o La glotte  $\rightarrow$  ouverture et évacuation de l'air ;
  - o Les cellules caliciformes sécrétrices de mucus dans la paroi de la cavité  $\rightarrow$  expulsion de volumes importants de mucosité ayant parfois emprisonné des corps étrangers (pour la toux grasse).

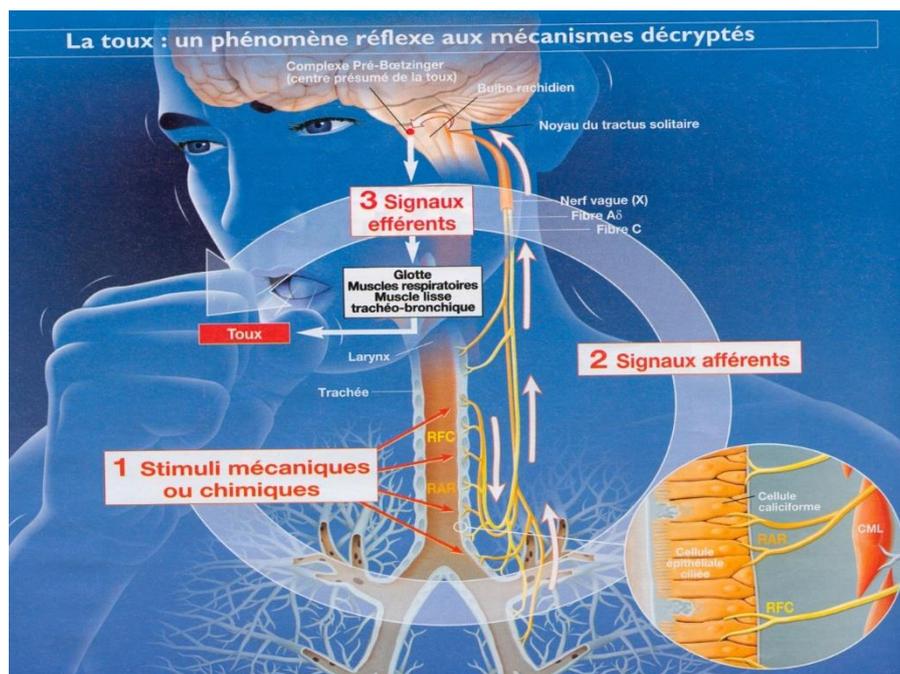


Figure 13 : Les réflexes de la toux [21]

## 8. Système de récompense dopaminergique

Les substances psychoactives à risque de dépendance agissent sur un circuit du cerveau dont la fonction est de favoriser les fonctions vitales, c'est le système de récompense. Ce système provoque ainsi un « plaisir cérébral » en récompense de comportements liés à la nutrition, aux relations sexuelles et aux interactions sociales. Il participe ainsi à la satisfaction de vivre.

Plus la récompense associée à une activité est importante, plus l'organisme la met en mémoire et plus il cherchera à renouveler cette activité.

Les substances psychoactives sollicitent anormalement ce circuit naturel et engendrent à terme son déséquilibre permanent, on parle alors de dépendance psychique. Toutes les substances (notamment la cocaïne, l'ecstasy, le tabac, l'alcool, l'héroïne ou les médicaments psychoactifs) ou les comportements (comme le jeu, le sport, les achats compulsifs, le travail ou le sexe) qui peuvent déclencher une dépendance chez l'homme ont en commun une propriété : ils augmentent la quantité de dopamine (DA) dans un ensemble de zones du cerveau, dans le circuit de la récompense.

La codéine a longtemps été utilisée comme moyen d'auto substitution à la dépendance aux opiacés ou pour pallier les effets de manque chez les héroïnomanes ou morphinomanes d'autant plus lorsqu'elle était disponible sans ordonnance dans les pharmacies de ville.

Aujourd'hui les traitements substitutifs de la dépendance majeure aux opiacés (dont la buprénorphine et la méthadone) permettent d'apporter de manière régulière des opioïdes de qualité pharmaceutique afin d'éviter les effets de manque chez les toxicomanes. Ils suppriment les besoins d'héroïne ou morphine sans induire d'effet récompense.

## 9. Propriétés de la codéine

### 9.1. Propriétés physico-chimiques [22] [23]

Dans l'opium, la codéine se retrouve sous forme de base.

Dans la thérapeutique, elle est utilisée principalement sous forme de sels mais également sous forme de base. Néanmoins, la majorité des médicaments contiennent du phosphate de codéine.

#### 9.1.1. Codéine base

Formule moléculaire :  $C_{18}H_{21}NO_3$ ,  $H_2O$

Poids moléculaire : 317 g/mol

Point de fusion : 157,5 °C (degré Celcius)

Aspect : Poudres ou cristaux blanchâtres ou incolores, inodores.

Solubilité : Soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'eau mais très soluble dans l'éthanol.

### 9.1.2. Chlorhydrate de codéine

Formule moléculaire :  $C_{18}H_{21}NO_3, HCl, 2H_2O$

Poids moléculaire : 371 g/mol

Point de fusion : 280 °C

Aspect : Petits cristaux incolores, ou poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

Solubilité : Soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

### 9.1.3. Phosphate de codéine

Formule moléculaire :  $C_{18}H_{21}NO_3, H_3PO_4, H_2O$

Poids moléculaire : 414 g/mol

Aspect : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, ou petits cristaux incolores.

Point de fusion : entre 220 et 235 °C

Solubilité : Facilement soluble dans l'eau, peu soluble ou très peu soluble dans l'éthanol.

### 9.1.4. Sulfate de codéine

Formule moléculaire :  $(C_{18}H_{21}NO_3)_2, H_2SO_4, 3H_2O$

Poids moléculaire : 750 g/mol

Aspect : Cristaux blancs en forme d'aiguille, ou poudre blanche cristalline.

Solubilité : Soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol et insoluble dans le chloroforme et l'éther.

### 9.1.5. Codéine camphosulfonate

Formule moléculaire :  $C_{10}H_{16}O_4S$

Poids moléculaire : 232 g/mol

Aspect : cristaux prismatiques, hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau.

### 9.1.6. Correspondance entre la codéine base et les sels de codéine

La codéine est présente sous forme de base dans l'opium.

Dans l'antalgie, le phosphate de codéine est majoritairement utilisé. Il permet notamment une action plus rapide.

Comme antitussif, la codéine est souvent utilisée sous forme de base (absorption plus lente), de phosphate de codéine (action plus rapide) ou sous forme de codéine camphosulfonate.

Chlorhydrate, phosphate, sulfate et codéine base ont des poids moléculaires différents. Afin de connaître la dose de codéine présente dans un médicament, il est nécessaire de calculer la correspondance entre ces sels et la codéine base.

D'après les poids moléculaires :

- 1 mg de codéine base correspond à 1,17 mg de chlorhydrate de codéine ;
- 1 mg de codéine base correspond à 1,31 mg de phosphate de codéine ;
- 1 mg de codéine base correspond à 2,36 mg de sulfate de codéine ;
- 1 mg de codéine base correspond à 1,67 mg de codéine camphosulfonate.

## 9.2. Propriétés pharmacologiques

### 9.2.1. Les opiacés

Définition : un **opiacé** est une substance naturelle dérivée de l'opium ou obtenue par hémisynthèse et qui agit sur les récepteurs opiacés.

On distingue :

Les substances naturellement présentes dans l'opium : la morphine, la codéine, la thébaine, la papavérine, la noscapine, la narcéine [Tableau 1].

Les substances obtenues par hémisynthèse : l'héroïne, l'éthylmorphine, la pholcodine, l'hydrocodone, l'oxycodone, la buprénorphine, la naloxone [Tableau 2].

### 9.2.2. Les opioïdes

Définition : Un **opioïde** est une substance pouvant se lier aux récepteurs opiacés.

- La liaison entre l'opioïde et le récepteur peut entraîner une action comparable à celle d'un opiacé avec une stimulation des 3 sous-types de récepteurs → **agonistes purs** (exemple : morphine) (figure 14) ;
- Cette liaison peut entraîner un effet moins important qu'une liaison avec un agoniste entier → **agonistes partiels** ;
- Cette liaison peut être agoniste d'un type de récepteurs et antagonistes d'autres → **agonistes/antagonistes** (exemple : buprénorphine) ;
- Cette liaison peut bloquer les récepteurs aux opiacés → **antagonistes** (exemple : naloxone).

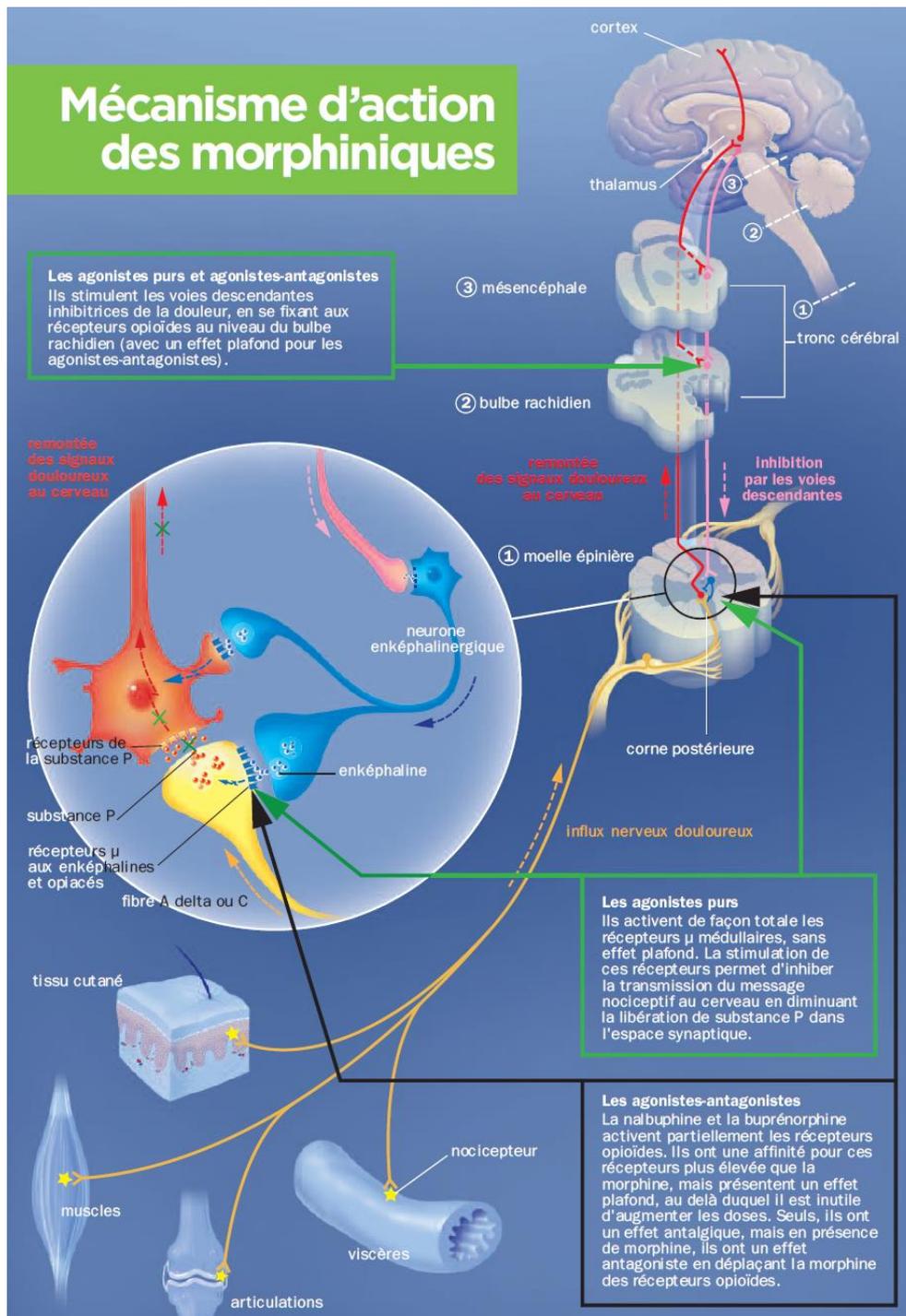


Figure 14 : Mécanisme d'action des morphiniques [24]

### 9.2.3. Les récepteurs opiacés

**Définition** : Un récepteur est une structure présente à la surface d'une cellule et qui permet à des molécules de s'y fixer. Cette fixation induit une action spécifique sur la cellule.

Il existe trois types de récepteurs aux opiacés :

- Les récepteurs *mu* ( $\mu$ ) ou OP3  $\rightarrow$  ligand endogène  $\beta$  endorphines ;
- Les récepteurs *kappa* ( $\kappa$ ) ou OP2  $\rightarrow$  ligand endogène dynorphines A ;
- Les récepteurs *delta* ( $\delta$ ) ou OP1  $\rightarrow$  ligands endogènes  $\beta$  endorphines et enképhalines.

Ils appartiennent tous à la famille des RCPG (récepteurs couplés à la protéine G représentés en figure 15), dont l'activation induit dans les cellules des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  voltage-dépendant et ouverture de canaux  $\text{K}^+$ . [25]

Ces trois récepteurs ont la même structure générale (figure 15) : une région extracellulaire possédant un N-terminal, sept domaines transmembranaires et une région intracellulaire possédant un C-terminale. [26]

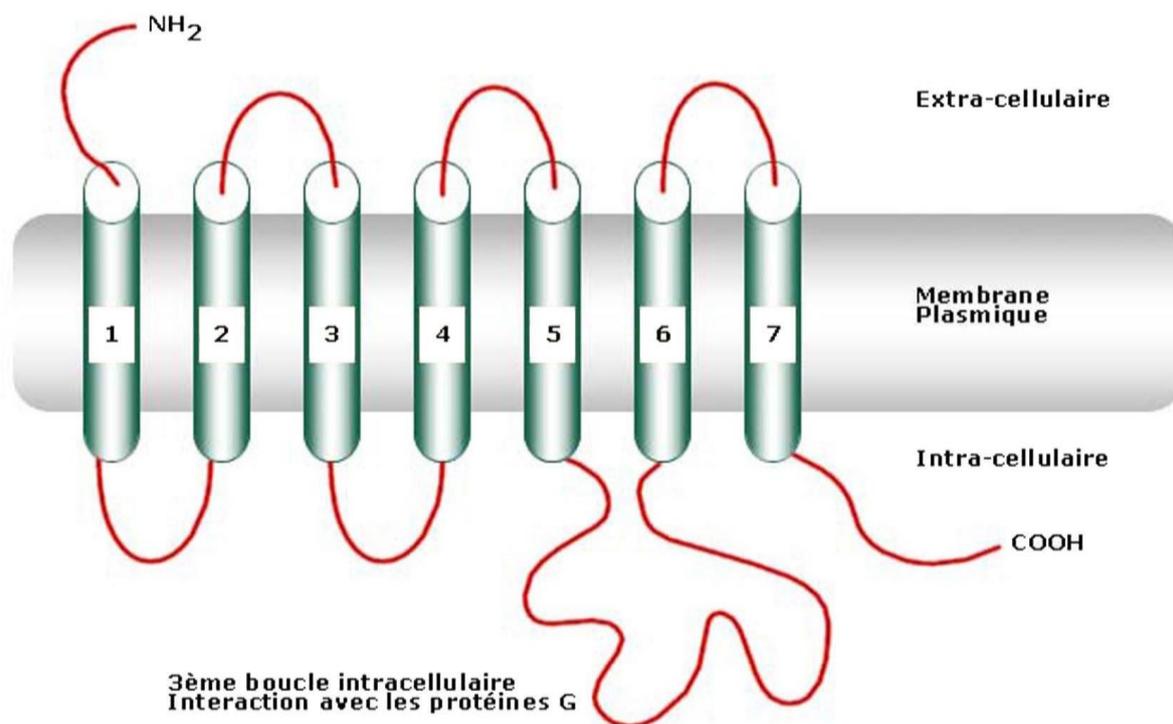


Figure 15 : Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G [27]

Les agonistes opioïdes comme la morphine ou la codéine agissent principalement sur les récepteurs  $\mu$  et dans une moindre mesure sur les récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$ .

#### Les souris Knock-Out pour le récepteur $\mu$

Les souris Knock-Out sont des souris qui ont été génétiquement modifiées afin d'inactiver un ou plusieurs gènes dans les cellules souches embryonnaires dont elles sont issues.

Le récepteur  $\mu$  est codé par le gène MOR.

Les souris génétiquement déficientes pour le gène MOR ne présentent donc plus de récepteur  $\mu$ .

Les études menées par Kieffer et Gavériaux-Ruff en 2002 [28] montrent que chez ces souris où le récepteur  $\mu$  est absent, tous les effets de la morphine tels que l'analgésie, la dépression respiratoire, la dépendance physique, et le ralentissement du tractus digestif sont abolis.

Ces résultats prouvent que les effets analgésiques ainsi que les principaux effets indésirables de la morphine tels que l'addiction, la dépression respiratoire ou le ralentissement du tractus digestif sont tous médiés par le récepteur  $\mu$ . On ne peut donc pas dissocier les effets anti-douleur des effets indésirables en ciblant le récepteur  $\mu$  au niveau pharmacologique.

#### 9.2.4. Répartition anatomique des récepteurs opioïdes [25]

Les récepteurs aux opiacés sont localisés dans diverses zones du SNC (Système Nerveux Central) et du SNP (Système Nerveux Périphérique). Ils sont détaillés dans le tableau 4 suivant :

	$\mu$	$\kappa$	$\delta$
<b>Localisation SNC</b>	Thalamus, striatum, locus coeruleus, noyau du tractus solitaire	HT, noyau accumbens, substance noire, aire tegmentale ventrale ATV, noyau du tractus solitaire	Cortex, striatum, noyaux du pont
<b>Localisation SNP</b>	Ramifications nerveuses de la musculature lisse du tube digestif	Moelle épinière	Moelle épinière Tube digestif
<b>Effets thérapeutiques</b>	Analgésie	Analgésie spinale	Analgésie faible Antidépresseur Anxiolytique
<b>Effets indésirables</b>	Dépression respiratoire Sédation Constipation Nausées Myosis Euphorie Dépendance Récompense	Dépression respiratoire Myosis Dysphorie, hallucinations Effets psychomimétiques	Constipation

Tableau 4 : Répartition anatomique des récepteurs opioïdes et leurs effets [25].

Les récepteurs aux opioïdes se situent majoritairement :

- Au niveau du **système de récompense** (cortex préfrontal, noyau accumbens, HT, ATV) ;
- Au niveau du **système de transmission de la douleur** (cortex, thalamus, moelle épinière) ;
- Au niveau du **système limbique** (amygdale, hippocampe, HT) → ce système joue un rôle dans le contrôle des émotions comme : la peur, l'agressivité ou le plaisir qui dépendent elles-mêmes des états de récompense et de punition. Le système limbique est également impliqué dans la formation de la mémoire, le comportement sexuel, le comportement alimentaire et l'appétit.

#### 9.2.5. Action des opiacés sur les récepteurs opioïdes

- Action au niveau de la moelle épinière

L'action anti-douleur des opiacés s'exerce au niveau du relais médullaire : la fixation des opiacés sur les récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  entraîne une inhibition des neurones sur lesquels ils sont fixés, c'est alors que la libération de substance P et de glutamate va être bloquée. En conséquence, une faible quantité de neurotransmetteurs pourra se fixer sur les récepteurs spécifiques, ainsi le message nociceptif post-synaptique sera moins intense et la sensation de douleur diminuée voire nulle.

- Action au niveau du cerveau et activation du système de récompense

Le "circuit de récompense" (Cf *Première partie 8*) est en permanence freiné par des neurones inhibiteurs qui réduisent la libération de dopamine : le neurotransmetteur GABA permet le contrôle de la dopamine.

Cependant, ces neurones inhibiteurs portent sur leurs membranes des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Ainsi lors d'un contact avec des opiacés, l'inhibition est levée ce qui conduit à l'inhibition de la recapture de la dopamine dans la fente synaptique, la diminution de sa dégradation et l'augmentation de sa libération. Cela favorise alors la sensation de plaisir et d'euphorie.

### 9.3. Effets thérapeutiques de la codéine

La codéine est un agoniste entier des récepteurs opioïdes avec des activités principalement analgésiques, antitussives et antidiarrhéiques.

Elle n'est utilisée que par voie orale. Sa durée d'action est de 4 heures seulement, c'est pourquoi il sera nécessaire de renouveler les prises dans la journée.

#### 9.3.1. Effet analgésique

La codéine est un dérivé de la morphine, son activité analgésique provient donc de sa fixation aux récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  sur les différents sites du SNC. Cependant, son activité analgésique est cinq à dix fois moins importante que celle de la morphine.

La codéine est considérée comme un analgésique de palier II selon la classification de l'OMS (organisation mondiale de la santé).

#### 9.3.2. Effet antitussif

L'activité antitussive de la codéine est régulée par une action sur le centre de la toux dans la médulla.

L'activation des récepteurs aux opioïdes  $\mu$  par la codéine, déclenche une voie de signalisation intracellulaire qui entraîne une baisse de la sensibilité des centres respiratoires à la pression partielle en CO<sub>2</sub> (dioxyde de carbone) dans le sang. La codéine empêche alors la formation d'une réponse motrice adaptative à une augmentation de la pression partielle en CO<sub>2</sub> dans le sang, notamment l'augmentation de l'amplitude respiratoire et le réflexe de toux. La codéine est donc un antitussif central qui inhibe le stimulus tussigène.

La pholcodine et le dextrométhorphan, qui n'ont pas d'action analgésique, sont les plus souvent utilisés pour le traitement des toux sèches.

Parmi les opioïdes analgésiques, c'est la codéine qui est la plus couramment utilisée.

### 9.3.3. Effet antidiarrhéique

Le traitement d'une diarrhée par réhydratation orale prévient la déshydratation, mais ne réduit pas la durée de la maladie. Des préparations à base d'opiacés ont donc été utilisées pour leur action sur la motilité intestinale, ils ont une action de ralentisseurs du transit et ils diminuent les sécrétions digestives.

Parmi les préparations, on retrouve la poudre d'opium qui a été utilisée sous le nom d'élixir parégorique.

Cependant, cette utilisation n'a qu'un intérêt limité au vu des alternatives thérapeutiques, elle reste donc exceptionnelle.

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants pour traiter des diarrhées. De plus, elle ne doit pas être administrée en cas de diarrhées infectieuses car elle prolonge la durée de vie des germes pathogènes dans le tube digestif, ni dans les cas de distension abdominale, de colite ulcéreuse, ou d'association à des antibiotiques.

## 9.4. Effets indésirables des opioïdes à dose thérapeutique [29]

A dose thérapeutique, les morphiniques en général dont la codéine présentent de nombreux effets indésirables.

A titre d'exemple, une étude DANTE (une Décennie d'AnTalgiques En France), 222 questionnaires sur la codéine ont été analysés. Il était demandé aux consommateurs réguliers (95 patients sur 222 consomment de la codéine tous les jours ou plusieurs fois par semaine) s'ils ressentaient des effets indésirables. 33 patients sur 95 ont répondu que oui : somnolence (pour 10 d'entre eux), nausées (5), constipation (5), douleurs abdominales (5) et dépendance (3). [30]

### 9.4.1. Effets sur le tractus digestif

Constipation → les agonistes opioïdes sont capables de réduire l'activité propulsatile des intestins et de réduire les sécrétions intestinales ce qui peut entraîner une augmentation de la viscosité des matières fécales par réduction de l'apport d'eau. A cela s'ajoute une réduction du stimulus de défécation et une augmentation du tonus du sphincter anal. De plus, les opioïdes contractent le muscle lisse des voies biliaires, ce qui peut provoquer une colique hépatique et des spasmes biliaires.

Nausées → les analgésiques opioïdes activent la zone gâchette chémoréceptrice au niveau de l'area postrema et peuvent avoir un effet sur l'appareil vestibulaire, provoquant ainsi des nausées et des vomissements à faible dose. A l'inverse, à forte dose, ils peuvent avoir un effet antiémétique par dépression du centre de vomissement.

### 9.4.2. Somnolence

Une somnolence et un obscurcissement de l'état de conscience vont souvent de pair avec l'action d'un opioïde. Il y a peu ou pas d'amnésie. Ces effets sont fréquents chez les sujets âgés.

#### 9.4.3. Réactions allergiques

Dans de rares cas, les réactions cutanées de type allergie (urticaire) peuvent survenir à la suite d'une prise de codéine. En ce qui concerne le tramadol, on peut noter, dans de rares cas également, des réactions allergiques plus grave de type urticaire, œdème de Quincke, bronchospasmes voire choc anaphylactique.

#### 9.4.4. Système cardio-vasculaire

Baisse tensionnelle et hypotension orthostatique.

#### 9.4.5. Appareil urinaire et les voies biliaires

Les opioïdes augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et diminuent la tonicité et l'activité des fibres longitudinales par voie médullaire. Ils favorisent donc la rétention urinaire. Il existe aussi un effet périphérique induisant une hyperpression des voies excrétrices biliaires.

### 9.5. Toxicité des opioïdes à dose supratherapeutique [29]

#### 9.5.1. Intoxication aigue

On parle de surdosage aigu à partir de 2mg/kg de codéine base en une prise. Les effets sont sur le court terme.

Un surdosage important (overdose) peut conduire à un syndrome d'intoxication aux opiacés. Ce syndrome associe un trouble de la conscience avec une bradycardie, une bradypnée et un myosis bilatéral serré. Dans les cas les plus grave, il peut aller jusqu'au coma, aux convulsions et rhabdomyolyse. [31]

##### 9.5.1.1. Action sur le système psychomoteur

Action psychodysleptique, sensation de bien-être, excitation, euphorie et hallucinations dans un premier temps, puis apparition de cauchemars, d'épilepsies voire convulsions.

##### 9.5.1.2. Myosis serré

Les opioïdes stimulent le noyau parasymphatique du nerf moteur oculaire commun ce qui confère une action myotique bilatérale non réactif. [31]

##### 9.5.1.3. Troubles cardiovasculaires

Une bradycardie sinusale avec une forte hypotension peut apparaitre lors d'une intoxication aigüe aux morphiniques. [31]

#### 9.5.1.4. Dépression respiratoire

On remarque une diminution de la sensibilité des centres respiratoires du tronc cérébral, par diminution de leur sensibilité au taux sanguin de CO<sub>2</sub> causant la dépression de toutes les phases de la respiration (amplitude, rythme (< 6-8 cycles/minute) et volume). Cet effet a un intérêt pour l'action antitussive de la codéine utilisée en thérapeutique.

La dépression respiratoire peut conduire à l'arrêt respiratoire. Elle constitue la cause primaire de morbidité sous traitement par les opioïdes et une cause majeure de mortalité par intoxication.

##### *Prise en charge d'une intoxication aigüe [31]*

Dans un premier temps, lors d'une intoxication aigüe aux morphiniques, on met en place un traitement évacuateur :

- Libération des voies aériennes supérieures ;
- Intubation trachéale si nécessaire ;
- Oxygénation à fort débit.

Puis un traitement symptomatique est instauré suivant les circonstances :

- Une réanimation si dépression du SNC ou dépression respiratoire ;
- Un remplissage vasculaire en cas de choc ;
- Un réchauffement si hypothermie ;
- Des injections d'adrénaline si défaillances myocardiques.

Enfin, un antidote spécifique est utilisé en cas de dépression respiratoire : la naloxone, antagoniste spécifique pur, spécifique et compétitif des opioïdes. Elle peut être administrée par voie intranasale (Nalscue) ou par voie intraveineuse (Narcan) pour les cas les plus graves.

#### 9.5.2. Intoxication chronique

La toxicité chronique est la conséquence d'expositions répétées à de faibles doses, insuffisantes pour provoquer un effet immédiat mais dont la sommation aboutit à des effets toxiques sur le long terme.

##### 9.5.2.1. Phénomènes de tolérance

Lors d'un usage abusif avec des surdosages réitérés ou des renouvellements trop rapides de prises, il s'installe un phénomène de **tolérance** (ou d'accoutumance). C'est un phénomène qui conduit à augmenter les doses pour obtenir des effets d'amplitude similaire.

##### 9.5.2.2. Phénomène de dépendance et de sevrage

Ensuite une **dépendance psychique** s'installe. Elle est caractérisée par un désir, et non une obligation, de réitérer la prise de drogue, mais sans trouble physique à l'arrêt des prises.

Si la consommation est répétée, et comme pour tous les opiacés, la codéine entraîne une **dépendance physique** qui se caractérise par l'apparition de signes cliniques graves constituant "l'état de manque" ou syndrome de sevrage lorsque la consommation de la drogue est interrompue brutalement.

Les signes cliniques du syndrome de sevrage :

- Troubles neurologiques : troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, photophobie, mydriase, céphalées, tremblements, vertiges, convulsions, hyperthermie, dépression nerveuse, risque suicidaire et parfois hallucinations ;
- Troubles cardio-respiratoires : tachypnée, polypnée et hypertension artérielle ;
- Troubles digestifs : nausées, vomissements avec sueurs, constipation, sur le long terme amaigrissement.

#### Prise en charge d'une intoxication chronique [31]

Un traitement substitutif à la dépendance majeure aux opiacés peut être mis en place chez les personnes dépendantes. Il en existe plusieurs :

- La **buprénorphine hauts dosages**, agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ . Médicament assimilé stupéfiants.  
Posologie initiale de 4 à 8 mg en une prise par jour par voie sublinguale (posologie maximum 24 mg/jour).  
Prescription par tout prescripteur sur ordonnance sécurisée, chevauchement interdit sauf mention du prescripteur, pas de délais de carence de 3 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention du prescripteur. Durée maximale de prescription : 28 jours. [32]
- La **méthadone**, agoniste pur des récepteurs  $\mu$ . Médicament stupéfiant sous forme sirop ou gélules.  
Prescription sur ordonnance sécurisée établie par un médecin exerçant dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou par un médecin exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Chevauchement interdit sauf mention du prescripteur. Délais de carence de 3 jours suivant sa date d'établissement ou suivant la date de fin de fraction de la dose précédente. Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention du prescripteur. Durée maximale de prescription : 14 jours pour la forme sirop et 28 jours pour la forme gélules. [32]

## 9.6. Pharmacodynamie et pharmacocinétique

### Définitions :

- La pharmacocinétique c'est l'ensemble des phénomènes et réactions qui se produisent dans l'organisme après l'administration d'un médicament. C'est l'étude en fonction du temps des différentes propriétés qualitatives et quantitatives des phases d'absorption, de distribution, et de d'élimination d'un médicament et de son devenir dans l'organisme. L'élimination est un paramètre mixte, elle comprend la phase de métabolisme et d'excrétion rénale.
- La pharmacodynamie est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. C'est l'étude entre la relation de l'effet du médicament en fonction de sa concentration.

Les spécialités à base de codéine sont uniquement destinées à la voie orale, nous ne nous intéresseront pas aux autres voies d'administrations.

#### 9.6.1. Absorption

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.

Par voie orale, 70% de la résorption de la codéine se fait au niveau intestinal. Cette résorption est rapide, l'effet analgésique se ressent 20 minutes après l'ingestion et le pic plasmatique est obtenu une heure après l'administration [33].

#### 9.6.2. Distribution

La distribution d'un médicament correspond au processus de transfert réversible d'un PA à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et des organes. Le PA est présent sous deux formes dans le sang : une forme libre active et une forme liée aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre pourra passer les membranes biologiques et exercer un effet pharmacodynamique. La forme liée est une forme de stockage et de transport progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale pour être éliminées.

La distribution de la codéine se fait majoritairement vers le SNC. Elle passe la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La codéine se lie faiblement aux protéines plasmatiques (environ 25%).

#### 9.6.3. Métabolisme

Le métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique.

Le métabolisme de la codéine est rapide au niveau hépatique. Il existe 3 voies métaboliques possibles (figure 16) :

- La Glucuroconjugaison → 60 à 70% de la codéine administrée se transforme en codéine 6-glucuronide par glucuroconjugaison.
- La N-Déméthylation → 20% de la codéine administrée subit une N-Déméthylation par le cytochrome 3A4 et se transforme en norcodéine.
- La O-Déméthylation → 10% de la codéine administrée subit une O-Déméthylation via le cytochrome 2D6 et se transforme en morphine. La codéine, qui a très faible activité sur les récepteurs  $\mu$ , doit ses propriétés antalgiques à sa transformation en morphine.

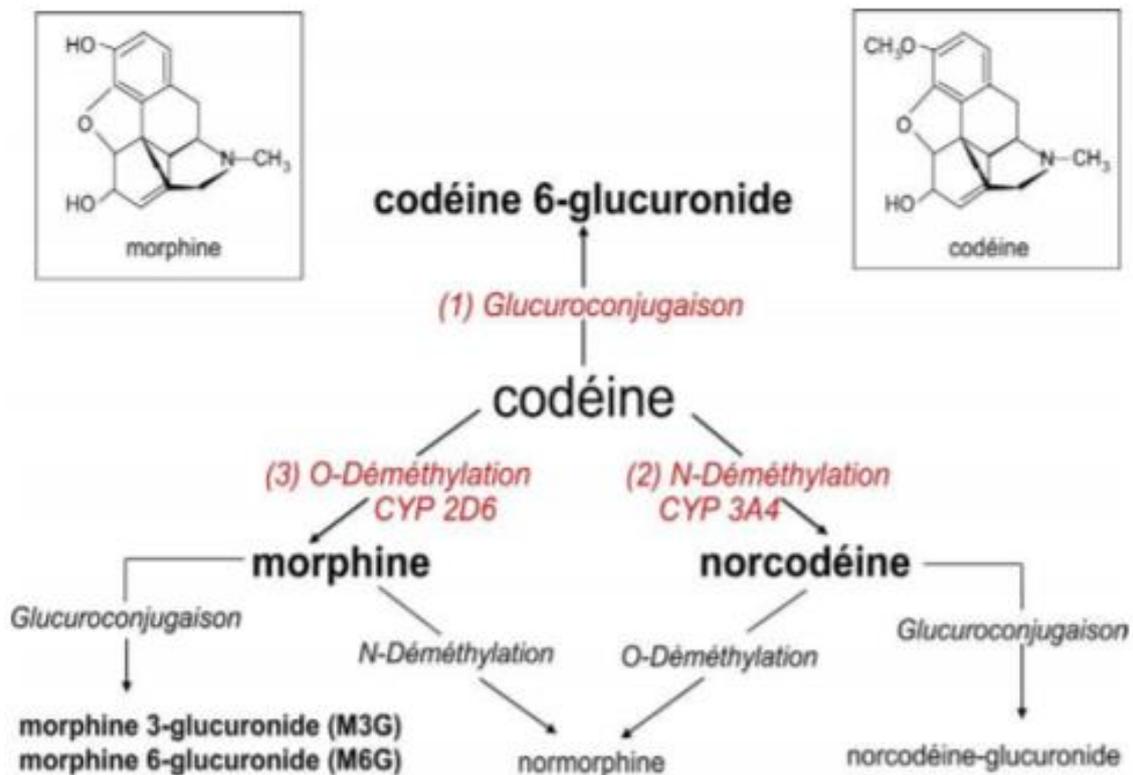


Figure 16 : Les voies métaboliques de la codéine chez l'Homme [34].

On constate que cette voie métabolique est perturbée chez 10% des sujets, expliquant des variations interindividuelles.

En effet, 5 à 10% de la population caucasienne et 1 à 3% de la population orientale et africaine sont porteurs d'une mutation responsable d'une perte d'activité du cytochrome 2D6, ils sont dits métaboliseurs lents. La codéine administrée ne sera pas ou très peu métabolisée en morphine, c'est pourquoi il n'y aura pas l'effet analgésique attendu. [35]

Au contraire 7 à 10% des caucasiens sont porteurs d'une mutation responsable d'une perte d'activité du cytochrome 2D6 sur les deux allèles. Ces métaboliseurs lents n'auront que peu ou pas de production de morphine, et de ce fait l'administration de codéine n'aura pas l'effet analgésique ou antitussif attendu.

#### 9.6.4. Excrétion

L'excrétion d'une substance médicamenteuse c'est son élimination hors de l'organisme. Elle est assurée majoritairement par les reins, le foie et les poumons. Certains médicaments se retrouvent également dans la salive, la sueur ou le lait maternel.

L'ensemble des métabolites de la codéine est retrouvé dans les urines sous forme de conjugués glucuroniques (figure 16). On considère qu'en 24 heures, 86% de la codéine est éliminée et 95% en 48 heures.

### 9.6.5. Demi-vie

La demi-vie d'élimination d'un médicament est le temps nécessaire pour que sa concentration sanguine dans l'organisme diminue de moitié. Il est considéré que la quasi-totalité d'un médicament est éliminée après 5 demi-vies.

La demi-vie d'élimination de la codéine est de 2,5 à 3 heures et sa durée d'action antalgique est de 4 à 6 heures.

## 10. Emploi et indications

### 10.1. Indications thérapeutiques

La codéine est utilisée uniquement par voie orale dans le traitement de la toux non productive ou sèche et des douleurs modérées. Dans de très rares cas, elle est également utilisée dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës non infectieuses (*Cf Première partie 9.3.3*).

### 10.2. Posologies [36]

- **Chez l'adulte** : les doses maximales peuvent être augmentées tant que les effets indésirables sont contrôlés.

Doses usuelles chez l'adulte par voie orale :

- Pour une dose : 20 à 60 mg
- Sur 24 heures : 60 à 120 mg

Doses maximales usuelles chez l'adulte par voie orale :

- Pour une dose : 100 mg
- Sur 24 heures : 300 mg

- **Chez l'enfant** : la codéine est contre-indiquée avant 12 ans. Les prises seront espacées de 6 heures au minimum.

Doses usuelles chez l'enfant par voie orale, à répartir sur 24 heures :

- De 12 à 15 ans (entre 40 et 50 kg) : 1 mg/kg/jour en 4 prises par jour

## 10.3. Recommandations d'usage

### 10.3.1. Restrictions de l'utilisation de la codéine chez l'enfant

De 1969 à 2015, la Food Drug Agency (FDA) aux Etats-Unis a mené une enquête sur des incidents graves signalés ou publiés, concernant la codéine administrée à des enfants. L'étude a révélé des cas de problèmes respiratoires graves, dont des décès chez des enfants ayant reçu de la codéine pour une douleur après une opération des végétations ou des amygdales, pour une infection des voies aériennes, ou dans le cadre d'une transmission de la mère à l'enfant chez des nouveau-nés allaités dont la mère prenait de la codéine. [37] La majorité des décès sont survenus après une opération des amygdales ou des végétations pour cause d'apnée obstructive du sommeil.

L'Agence européenne du médicament (EMA) s'est alors intéressée au sujet et a mis en place en 2012 le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC). Ce comité européen a un rôle majeur dans la surveillance des médicaments au sein de l'Union Européenne en renforçant le dispositif de pharmacovigilance.

Le PRAC a initié une réévaluation des médicaments à base de codéine utilisés comme antalgiques chez l'enfant et a conclu que plusieurs mesures de minimisation des risques sont nécessaires pour s'assurer que seuls les enfants pour lesquels les bénéfices sont supérieurs aux risques reçoivent le médicament pour soulager la douleur. Le PRAC a alors proposé les recommandations suivantes [38] :

- De ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans ;
- De n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- De ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie ;
- De ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite.

L'EMA a par la suite publié les conclusions du PRAC recommandant en juin 2013 la restriction d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants, et en mars 2015, la restriction de l'utilisation de la codéine pour la toux et le rhume chez les enfants.

En France, la commercialisation de la spécialité Codenfan®, sirop antalgique destiné à la population pédiatrique a été retiré du marché, le 10 mars 2015.

### 10.3.2. Classification de l'OMS des antalgiques par paliers

La classification des antalgiques par paliers permet d'avoir une attitude rationnelle sur la prise en charge de la douleur. Cette classification permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leurs puissances et du rapport bénéfice-risque.

- Palier I : ce sont les analgésiques non opioïdes à action faible. On retrouve le paracétamol, l'aspirine et les AINS.
- Palier II : ce sont les analgésiques agonistes morphiniques à action modérée utilisés seuls (codéine et le tramadol) ou en association avec un analgésique de palier I (paracétamol/codéiné, tramadol/codéine). Ce palier comprend aussi le Néfopam [29], analgésique non morphinique et également les opioïdes agonistes/antagonistes (la buprénorphine et la nalbuphine) [29].
- Palier III : il comprend les agonistes morphiniques puissants comme par exemples la morphine, le fentanyl, l'oxycodone et l'hydromorphone.

### 10.3.3. Prise en charge de la douleur

De I à III, les paliers de la classification des antalgiques par l'OMS correspondent à une efficacité croissante.

Afin de soulager les douleurs peu intenses à modérées, le traitement de première intention est le paracétamol.

En cas de douleurs modérées à intenses, on privilégiera les AINS par voie orale en cure courte ou des antalgiques de palier II (principalement l'association tramadol/paracétamol ou l'association codéine/paracétamol).

Enfin, pour les douleurs intenses à très intenses et pour les douleurs cancéreuses, des antalgiques de palier III seront utilisés (principalement la morphine, le fentanyl transdermique et l'oxycodone).

Les médicaments de palier II et ceux de palier III ne doivent pas être associés.

### 10.3.4. Evaluation de la douleur

La personne qui souffre est la mieux placée pour localiser et évaluer l'intensité de sa douleur et pour dire si le traitement est efficace ou non. Il faut donc privilégier l'auto-évaluation de la douleur. Les outils d'auto évaluation sont sous forme d'échelles numériques (EN), d'échelles verbales simples (EVS) ou d'échelles visuelles analogiques (EVA). Par exemple, l'EN de la douleur permet au patient de donner une note de 0 à 10 à sa douleur (10 étant la plus forte douleur imaginable).

Si l'auto-évaluation se révèle impossible, non fiable ou discordante, comme chez la personne âgée ayant des troubles de la communication verbale ou des troubles cognitifs altérant ses facultés de compréhension ou de jugement, il faut réaliser une hétéro-évaluation de la douleur avec l'échelle Algoplus ou l'échelle comportementale d'évaluation de la douleur chez la personne âgée non communicante (ECPA). [39]

## 10.4. Contre-indications des analgésiques et antitussifs opioïdes

### 10.4.1. Contre-indications absolues [29] [33]

- Hypersensibilité : en cas d'allergie connue à un composé analgésique ou antitussif opioïde, il est contre-indiqué de le réadministrer.
- Insuffisance respiratoire : en principe, les opioïdes sont contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire, mais en cas de douleur intense, en évaluant le bénéfice/risque, un antalgique opioïde fort pourra être administré sous surveillance médicale.  
La codéine doit être évitée chez les asthmatiques et ne doit en aucun cas être utilisée pour traiter la toux de l'asthmatique.
- Insuffisance hépatocellulaire grave : cela concerne la buprénorphine, la morphine et le tramadol. En effet, en cas d'insuffisance hépatique, l'élimination du PA est trop faible.
- Toxicomanes : les opioïdes sont en général contre-indiqués chez les toxicomanes, sauf les produits substitutifs de la dépendance aux opiacés (Buprénorphine, Méthadone, Suboxone).
- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques, en effet cela risque de diminuer les effets de la codéine et entraîner un syndrome de sevrage.

- Suite d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie.
- Enfants : les analgésiques à base de codéine sont contre-indiqués avant 15 ans.  
Les antitussifs à base de codéine ou codéthyline sont contre-indiqués avant 12 ans.  
Le dextrométhorphan, la noscapine et la pholcodine sont contre-indiqués avant 30 mois.
- Les antitussifs opioïdes sont contre-indiqués pour le traitement d'une toux grasse ou productive.
- Contre-indications du Dicodin : grossesse, allaitement, insuffisance rénale grave (à cause d'un retard d'élimination), association à un inhibiteur de la mono-amine-oxydase (IMAO).

#### 10.4.2. Contre-indications relatives [29] [33]

- L'association des opioïdes avec l'alcool majore la sédation. De plus, la plupart des sirops à base de codéine, dextrométhorphan, noscapine ou codéthyline contiennent de l'alcool.
- L'association avec différents dépresseurs du système nerveux central, par exemple : les benzodiazépines, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H1, le baclofène et les neuroleptiques.
- La baisse de la vigilance induite par la consommation de la codéine ou encore par l'association de la codéine aux différents dépresseurs du SNC rend dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. C'est pourquoi, afin de sensibiliser et responsabiliser les patients, il existe des pictogrammes reconnaissables sur les boites des médicaments concernés [40] :
  - Dose codéine < 20 mg par prise, la pholcodine et le dextrométhorphan → la spécialité possède un pictogramme de niveau 1 (figure 17) ;
  - Dose codéine ≥ 20 mg par prise et la dihydrocodéine → la spécialité possède un pictogramme de niveau 2 (figure 17).



Figure 17 : Pictogrammes relatifs à la conduite et l'utilisation de machines figurants sur les spécialités françaises [40].

#### 10.4.3. Grossesse et allaitement

- Grossesse : les opioïdes doivent être évités en fin de grossesse en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né. Un syndrome de sevrage en cas de traitement chronique peut apparaître chez l'enfant avec convulsions, irritabilité et vomissements. Seules les administrations ponctuelles sont possibles en cas d'absolue nécessité. [41]
- Allaitement : les opioïdes passent dans le lait maternel et sont contre-indiqués en cas d'allaitement. En effet, en raison de l'immaturation du métabolisme hépatique du nouveau-né, il risque d'accumuler la morphine dans son organisme. [41]

## 11. Détournements et accoutumance

### 11.1. Le détournement

Il est nécessaire de prendre en compte plusieurs dimensions afin de définir le détournement. Par exemple, le mode d'obtention du médicament, sa destination, l'intentionnalité de l'usage, la manière dont le médicament est consommé et sa voie d'administration.

On peut considérer qu'il y a un usage détourné dès que l'usager de médicaments est « hors cadre » dans l'une ou plusieurs de ces dimensions : par exemple, le patient consomme un médicament qui ne lui a pas été prescrit (dépendance, addictions), il utilise le médicament qui lui a été prescrit pour le revendre/le donner ou il a d'autres objectifs que le soin (usage récréatif, toxicomanies, suicide).

Quand le patient utilise d'une façon inappropriée un médicament ou un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, c'est du mésusage. Par exemple, il ne respecte pas les doses ou les rythmes des prises ou alors il injecte un médicament qui doit être administré par voie sublinguale.

On peut alors différencier le mésusage thérapeutique et le mésusage non thérapeutique.

#### 11.1.1. Le mésusage thérapeutique

Le mésusage thérapeutique de la codéine comprend toute forme d'utilisation ayant un intérêt thérapeutique mais pour des indications, des posologies ou des durées de traitement qui ne correspondent pas aux AMM de la codéine.

Les personnes souffrant de douleurs chroniques sont les principaux usagers des antalgiques codéinés en automédication. Cela était particulièrement problématique lorsque certains antalgiques codéinés associés au paracétamol étaient disponibles sans prescription et donc sans avis médical.

Une étude nationale de 2016 du réseau d'addictovigilance [30] illustre bien cette problématique. Un auto-questionnaire anonyme a été remis aux patients majeurs se présentant à l'officine pour une demande spontanée d'un antalgique précis dans des pharmacies de ville, afin de soulager une douleur. 4 médicaments à prescription médicale facultative ont été étudiés : le paracétamol, l'aspirine, l'ibuprofène et enfin la codéine. Cette étude s'est déroulée sur une semaine en octobre 2016.

En tout, 251 questionnaires « paracétamol » ont été renseignés, 239 « aspirine » et 237 « ibuprofène ». La codéine a fait l'objet de 220 questionnaires pour l'association codéine/paracétamol.

En ce qui concerne la codéine, 67,6% des consommateurs sont des femmes et la moyenne d'âge est de 45,6 ans.

74,3% des patients ont déclaré que la codéine est le traitement qu'ils utilisent le plus fréquemment en cas de douleur : céphalées/migraines (46,4%), dorsalgies (21,2%) et douleurs dentaires (11,7%).

Parmi les patients ayant répondu à la question sur le début de leur consommation (188 sur 220), 35,6% consomment de la codéine depuis plus de 3 ans et 29,7% entre 3 mois et 3 ans.

Parmi les 194 patients ayant répondu à la question sur la fréquence des prises, 21,6% ont déclaré prendre de la codéine tous les jours, 27,3% plusieurs fois par semaine et 51% moins d'une fois par semaine.

64% des patients consomment 40 mg de codéine par prise, 22,8% consomment 20 mg/prise. On remarque également que 12,3% prennent 50 mg ou plus de codéine par prise. En tout, dans l'étude de 2016, 13,3% des patients en automédication avec de la codéine consomment une dose totale supérieure à celle recommandée, soit en prenant une dose plus forte, soit un nombre de prise plus élevé, soit des prises trop rapprochées.

Aujourd'hui la codéine est sur prescription médicale obligatoire, cependant quelques problématiques restent encore à régler comme le nomadisme médical ou pharmaceutique, les falsifications d'ordonnances ou encore les échanges fait dans le cercle familial et/ou amical.

### 11.1.2. Le mésusage non thérapeutique

Nous avons vu que la codéine pouvait être détournée dans un but thérapeutique principalement afin de soulager des douleurs. Cependant, il existe une autre forme de mésusage à des fins non thérapeutiques. On peut citer notamment l'usage récréatif avec le Purple Drank, la toxicomanie dans le cadre des addictions aux morphiniques, le dopage et le suicide.

#### 11.1.2.1. Le Purple Drank

L'usage de la codéine à des fin récréatives est problématique chez les jeunes.

Le Purple Drank ou « Lean » est une boisson composée de sirop à base de codéine (Néo-Codion, Euphon), d'un antihistaminique sédatif (la prométhazine Phénergan) et de soda (en général du Sprite®) dont la consommation est devenue populaire aux Etats-Unis dans les années 1990. Son nom vient du fait que ces mélanges donnent une couleur violette au sirop (figure 18). [30]



Figure 18 : Purple Drank [42].

Il existe de nombreuses variantes à la recette originale : la codéine peut être remplacée par du dextrométhorphan et la prométhazine par d'autres antihistaminiques H1 de première génération. De l'alcool et des sodas différents du Sprite® peuvent également être ajoutés au mélange.

La consommation de Purple Drank induit un état de « défonce » lié aux propriétés sédatives de la codéine et de la prométhazine. L'abus de codéine induit dans un premier temps une euphorie puis une somnolence et la prométhazine renforce les propriétés sédatives de la codéine. De plus, le Purple Drank étant consommé dans des environnements festifs, les associations avec de l'alcool, du cannabis ou autres drogues potentialisent les effets psychotropes et les risques d'intoxications liés à cette consommation (détresse respiratoire, coma voire décès). [43]

En France, les premiers signalements de consommations de Purple Drank ont été rapportés au réseau d'addictovigilance en 2013. Compte tenu de l'augmentation rapide des signalements de l'usage détourné de ces médicaments par une population jeune, l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a diffusé en 2016 une mise en garde aux pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, urgentistes, pédiatres, médecins exerçant dans des centres de planning familial et en centre de protection maternelle et infantile (PMI), services de médecine scolaire et universitaire ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention d'usage de drogues et de prise en charge pour les jeunes. [44] (Annexe 1).

Malgré les mises en garde de l'ANSM, la persistance de cas graves d'abus a conduit à 2 décès d'adolescents en France début 2017. Ainsi tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de la noscapine et de la codéthyline ont été inscrits sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance par l'arrêté du 12 juillet 2017.

#### 11.1.2.2. Toxicomanies

La codéine est utilisée par certains anciens et actuels consommateurs d'opiacés pour gérer leur consommation en héroïne ou morphine. La codéine peut pallier des syndromes de sevrage, ou alors elle peut être détournée en produit de substitution. Lorsque la codéine était en vente libre, la spécialité Néo-Codion® en comprimés était la plus détournée comme produits de substitution aux opiacés.

#### 11.1.2.3. Dopage

La codéine n'est pas une substance interdite chez les sportifs de haut niveau. Cependant, chez les métaboliseurs ultra-rapides, la codéine peut se métaboliser en morphine à des doses élevées, cela peut entraîner un résultat anormal lors d'un contrôle antidopage.

La posologie des médicaments codéinés doit alors être strictement respectée. Même si elle n'est pas interdite, la consommation de ce médicament doit être signalée lors des contrôles antidopage. [45]

#### 11.1.3. Le nomadisme médical et le nomadisme pharmaceutique

Le nomadisme médical et le nomadisme pharmaceutique sont des indicateurs de mésusage. L'indicateur de nomadisme médical (Doctor Shopping Quantity DSQ) correspond à la part de médicaments obtenus avec des prescriptions qui se chevauchent et qui proviennent de médecins différents. Cet indicateur est calculé d'après les données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM ou Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie). Un indice supérieur à 1

indique un nomadisme médical. Sur la période 2004-2014, l'étude a rapporté un nomadisme médical de 4,03% pour la codéine. [30]

Les patients qui pratiquent le nomadisme médical obtiennent des polyprescriptions de médecins différents et ils se voient délivrer les médicaments dans des pharmacies différentes, c'est le nomadisme pharmaceutique. Si le patient présente sa carte vitale, il est très important dans les officines de ville de consulter le dossier pharmaceutique (DP) s'il est activé afin de vérifier si le patient n'a pas eu de délivrance de produits codéinés récemment dans une autre pharmacie. Là où le problème se pose, c'est quand le dossier pharmaceutique n'est pas activé pour le patient ou s'il ne présente pas sa carte vitale, il est alors impossible de vérifier si ce patient a eu une délivrance récente de produits codéinés.

La polyprescription concerne aussi bien les sujets nécessitant de grandes quantités de médicaments pour leur propre consommation, que ceux dont l'objectif est de les revendre au marché noir, ou de les échanger contre d'autres substances.

#### 11.1.4. Achats et dons dans le cercle familial ou amical

Le cercle familial et amical reste un moyen de détournement majeur des produits codéinés. En effet, les patients qui pratiquent le mésusage thérapeutique peuvent se fournir (dons ou ventes) d'antalgiques codéinés dans le cercle amical ou familial.

#### 11.1.5. Falsifications d'ordonnances

Un moyen de détournement de la prescription médicale consiste au recours à la falsification d'ordonnance, soit en modifiant une prescription déjà établie (le sujet modifie la posologie et/ou la durée de la prescription, ou rajoute une ou plusieurs lignes correspondant à des médicaments non prescrits par le médecin), soit en réalisant lui-même la prescription sur une ordonnance volée ou sur un support fabriqué par ses soins.

Deux fois par an, le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspectes – Indicateurs d'Abus Possibles) recueille des ordonnances suspectes présentées dans des pharmacies de ville et identifie quels sont les médicaments les plus détournés au niveau régional et national. (*Cf Première partie 12.3.1.2*)

## 11.2. De la consommation occasionnelle à la dépendance

### 11.2.1. Phase expérimentale

La phase expérimentale est la première rencontre avec la drogue, qui ne se pratique généralement pas par un individu seul. Pour de nombreuses raisons (curiosité, pression, environnementale) une personne essaie un nouveau produit et en ressent les effets.

Si les conséquences lui déplaisent réellement, il aura tendance à ne pas renouveler l'expérience.

### 11.2.2. Usage récréatif

L'usage récréatif est l'étape suivante dans l'escalade de la consommation d'une drogue.

La prise de drogue est alors occasionnelle (milieu festif, parfois associée à certaines activités ou certaines personnes de l'entourage).

De nombreuses personnes consomment des drogues en certaines occasions mais sans forcément tomber dans la dépendance.

### 11.2.3. Usage abusif

A la suite d'usages récréatifs répétés, des individus perdent le contrôle et tombent dans un usage abusif, la fréquence des prises est de plus en plus élevée et hors contexte social, c'est le point de départ de l'utilisation solitaire de la drogue.

Ce niveau atteint mène alors progressivement à la dépendance à proprement parler.

### 11.2.4. Dépendance

Quelle que soit la drogue, la dépendance se caractérise par une perte de contrôle progressive qui oriente la majorité de la vie du toxicomane autour de la recherche et de la consommation du produit (*craving*), au détriment du reste de sa vie professionnelle, sociale et personnelle.

### 11.2.5. Définition de l'abus et de la dépendance selon l'article R5132-97 du CSP (code de la santé publique)

« On entend par :

1° Pharmacodépendance, l'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 ;

2° Abus de substance psychoactive, l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ;

3° Pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive, la pharmacodépendance ou l'abus de substance psychoactive, soit léthal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale ;

4° Usage détourné, 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. » [46]

### 11.2.6. Définition de l'abus et de la dépendance selon le DSM-V

Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) est un manuel de référence, publié par l'American Psychiatric Association (APA). Le but de cet ouvrage est de fournir des descriptions claires de catégories diagnostiques pour que les cliniciens puissent poser un diagnostic, étudier et traiter les divers troubles mentaux.

La 5<sup>ème</sup> version est sortie aux Etats-Unis en mai 2013. Elle remplace la 4<sup>ème</sup> version qui datait de 2000.

Le DSM-IV distinguait d'un côté les critères diagnostics de l'usage abusif et ceux de la dépendance. Le DSM-V, combine en un seul diagnostic de trouble d'utilisation de substance, les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance du DSM-IV. Pour chaque substance, il décrit des critères pour l'intoxication, le sevrage et les troubles induits par la substance.

#### 11.2.6.1. Critères d'addiction aux opioïdes du DSM-V [47]

« Mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu ;
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes ;
3. De nombreuses heures sont réservées à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets ;
4. Craving ou une envie intense de consommer des opioïdes ;
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes personnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes ;
7. Des activités sociales, professionnelles ou récréatives sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes ;
8. Utilisation répétée d'opioïdes malgré des situations ou cela peut être physiquement dangereux ;
9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne ait conscience d'avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance ;
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - a. besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
  - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes ;

11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a. syndrome de sevrage aux opioïdes ;
- b. les opioïdes (ou une substance proche) sont consommés pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE ;

Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE ;

Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE. »

Légende des couleurs :

- Les points en **bleu** (5, 6 et 8) : correspondent aux critères diagnostics de l'abus déjà présents dans le DSM-IV.
- Les points en **orange** (point 1, 2, 3, 7, 9, 10 et 11) : correspondent aux critères diagnostics de la dépendance déjà présents dans le DSM-IV.

Les critères diagnostics de troubles d'utilisation de substances sont presque identiques à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV. Ils sont alors combinés en une seule et même liste, à deux exceptions près :

- Le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré ;
- Un nouveau critère de fort désir ou besoin (*craving*) d'utiliser la substance a été ajouté (point 4 du DSM-V).

Le seuil pour le diagnostic de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-V est fixé à deux critères ou plus (comparativement à un critère ou plus pour celui d'abus de substance et trois ou plus pour celui de la dépendance du DSM-IV).

La sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés : 2-3 critères indiquent un trouble léger, 4-5 critères un trouble modéré, et 6 ou plus un trouble sévère.

La rémission récente d'un trouble est définie comme consistant en au moins 3 mois (et moins que 12) sans que des critères du trouble soient applicables (sauf celui de l'envie de consommer) alors que la rémission durable consiste en au moins 12 mois sans critères applicables (sauf l'envie ou *craving*).

11.2.7. Définitions des troubles dus à l'utilisation des opioïdes et la dépendance selon la CIM-11

La CIM-11 (Classification Internationale des Maladies) de l'OMS a été publiée en juin 2018 et adoptée officiellement en mai 2019. Elle rentrera en application à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2022. La révision de la CIM-10 a notamment eu pour objectif d'harmoniser la structure du chapitre sur les troubles mentaux et comportementaux avec celle du DSM-V (*Cf Première partie 11.2.6.1*).

### 11.2.7.1. Les troubles résultants de l'usage des opioïdes selon le CIM-11 [59]

*(Traduit de l'anglais)* Les affections liées à l'usage des opioïdes se caractérisent par les schémas de prises ainsi que les conséquences induites par cette consommation. En plus d'une intoxication aiguë, les opioïdes peuvent provoquer une dépendance chez certaines personnes et un syndrome de manque quand leur prise est ralentie ou si la consommation se fait de manière non régulière.

Les opioïdes sont impliqués dans de nombreux problèmes qui affectent la plupart des organes et les systèmes du corps humain. On peut retrouver ces problèmes chez les primo-utilisateurs et chez les consommateurs réguliers d'opioïdes. Parmi eux figure le danger que l'on peut représenter pour autrui à cause d'un comportement anormal dû à l'intoxication.

Il est reconnu que plusieurs affections mentales sont occasionnées par la prise d'opioïdes.

### 11.2.7.2. La dépendance aux opioïdes selon le CIM-11 [48]

*(Traduit de l'anglais)* La dépendance aux opioïdes est le résultat du trouble qui survient lors de l'usage répété ou continu de ces produits. Le trait le plus marqué est un très fort besoin interne qui se manifeste par une incapacité à en contrôler la consommation et qui domine tout et qui devient la priorité absolue sur toutes les autres activités et ce, malgré le mal que l'on se fait et les conséquences négatives que l'on connaît. Les suites sont souvent accompagnées d'une sensation subjective d'urgence et d'envie irrésistible de consommer les drogues.

Les traits physiologiques de la dépendance peuvent aussi être présents comme la tolérance et les symptômes de sevrage qui surviennent à la suite d'une diminution de l'usage des opioïdes ou lors d'un arrêt brutal de la consommation. Les médicaments substitutifs de la dépendance peuvent prévenir ou soulager les symptômes de manque.

Les caractéristiques de la dépendance deviennent évidentes, au-delà d'une période d'au moins 12 mois mais un diagnostic peut déjà être posé si la consommation d'opioïdes est habituelle (tous les jours ou presque) pendant au moins une période d'un mois.

## 12. L'évaluation de la pharmacodépendance et l'addictovigilance

### 12.1. Définition de l'addictovigilance

Selon l'article L5133-1 du CSP :

« L'addictovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de tout produit, substance ou plante ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. » [49]

Cette surveillance repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer les différents cas : les CEIP-A (Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances et Addictovigilance).

Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique et d'informer les autorités sanitaires, les professionnels de santé et le grand public.

## 12.2. Que sont les CEIP-A ?

Les CEIP-A ont été créés en 1990 et ils ont été officialisés par la parution du décret n° 99-2 49 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de la pharmacodépendance. [50]

Les CEIP-A recueillent les cas de pharmacodépendances, d'abus et d'usages détournés liés à la prise de substances psychoactives médicamenteuses ou non et notifiés par les professionnels de santé ou des particuliers. Ils les évaluent grâce à des outils adaptés (*Cf Première partie 12.3.1*).

Aujourd'hui, la France est le seul pays européen à posséder un réseau qui évalue le potentiel de dépendance et d'abus à des substances psychoactives, médicamenteuses ou non.

## 12.3. Missions des CEIP-A

Les principales missions de l'addictovigilance peuvent être regroupées en 3 grands thèmes : [50]

- Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives ;
- Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus ;
- La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus.

### 12.3.1. Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives

Afin d'identifier et de quantifier les phénomènes d'abus et de pharmacodépendance, le réseau des CEIP-A a développé et créé ses propres outils. Ainsi, les CEIP-A utilisent des notifications de plusieurs ordres : les notifications spontanées (NOTS) ou motivées par des enquêtes annuelles.

#### 12.3.1.1. La notification spontanée ou NOTS

À tout moment, tout professionnel de santé doit réaliser une notification spontanée, s'il détecte une anomalie dans la consommation de psychotropes, l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et de nouvelles associations potentiellement dangereuses.

D'après l'*article R5132-114 du CSP*, le médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme ou tout autre professionnel de santé ayant constaté un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné d'une substance, plante, médicament doit faire la déclaration immédiate au CEIP-A sur le territoire duquel ce cas a été constaté. [51]

Afin de signaler les cas de pharmacodépendance ou d'abus, les professionnels peuvent compléter la feuille de notification prévue à cet effet ou par tout autre moyen : papier libre, appel téléphonique, courriel ou fax au CEIP-A du département concerné. Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de

santé ou les usagers peuvent également signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr).

L'anonymat des patients est garanti puisque seules les trois premières lettres du nom et la première lettre du prénom sont notifiées et ceci uniquement afin de ne pas avoir de doublon qui pourrait fausser les évaluations. [52]

#### 12.3.1.2. Le dispositif OSIAP

Le dispositif OSIAP est un système qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national.

Un recueil est effectué en mai et en novembre tous les ans.

Les indicateurs d'abus possibles sont les vols d'ordonnances, les falsifications (photocopies, ordonnances fabriquées sur un ordinateur, rajouts de médicaments sur l'ordonnance), une prescription non conforme à la législation, une écriture suspecte, une ordonnance de complaisance, une faute d'orthographe, une posologie anormale, une modification/rature (modification du nombre de boîtes, de la durée de traitement, de posologie), un chevauchement d'ordonnance ou encore un patient suspect qui ne veut pas présenter sa carte vitale.

Les pharmaciens sollicités par le réseau français des CEIP-A enregistrent ces ordonnances suspectes de façon systématique à partir d'un questionnaire collectant les caractéristiques démographiques, les médicaments concernés et les critères de suspicion de l'ordonnance. Les ordonnances collectées en dehors de ces périodes d'enquête sont également enregistrées. [52]

#### 12.3.1.3. Le dispositif ASOS

ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) est une étude transversale annuelle, réalisée pendant une semaine auprès d'un échantillon national tiré au sort de 1500 pharmacies d'officine (métropole et départements d'Outre-Mer) sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Les informations collectées sont recueillies par les réseaux des CEIP-A.

Les objectifs sont de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants (âge, sexe) et les modalités de leur prescription (indication, prescripteurs, médicaments prescrits), d'évaluer le respect des règles de prescription (ordonnance sécurisée, carré de prescription, posologie en lettres, espace étroit entre la dernière ligne de prescription et la signature) et de suivre l'évolution dans le temps de ces données. [52]

#### 12.3.1.4. Le dispositif DRAMES

L'enquête annuelle DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a été mise en place en 2002 et recueille les cas de décès survenant chez les toxicomanes auprès des toxicologues, analystes volontaires, médecins légistes et les CEIP-A.

Les substances en cause (médicaments et drogues illicites) sont identifiées et quantifiées afin d'évaluer leurs dangers. Cette enquête permet d'obtenir une estimation plus précise de l'évolution du nombre de décès liés à la drogue en France. [52]

#### 12.3.1.5. Le dispositif DTA

L'enquête annuelle DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès. Cette étude a été mise en place en 2013 après l'annonce du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009, et en raison d'un risque de report vers d'autres substances antalgiques (en particulier le tramadol).

Ces décès sont notifiés par des toxicologues analystes volontaires et experts judiciaires ainsi que par les CEIP-A, dont le CEIP-A de Grenoble, chargé de l'enquête. [52]

#### 12.3.1.6. Les dispositifs TREND et SINTES

TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) est un dispositif national de collecte d'informations mis en place par l'OFDT en 1999 et visant à détecter des problèmes émergents sur les nouvelles drogues, décrire et comprendre les évolutions des pratiques, assurer une veille sur les substances dangereuses et sur les nouvelles drogues et mener des investigations spécifiques.

Ce système SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) est un des composants du dispositif TREND qui vise à apporter une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites circulantes.

Ce dispositif comprend deux volets :

- Un volet observation avec la synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis (dosages, nouvelles molécules sur le marché, logos), et mise en œuvre de recueils spécifiques auprès d'usagers (prix, forme, voie d'administration, fréquence, effets recherchés et ressentis, sexe et âges des usagers) ;
- Un volet veille avec l'analyse toxicologique de nouveaux produits ou de produits à l'origine d'effets inattendus. [53]

#### 12.3.2. Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus

Les CEIP-A ont comme mission de contribuer à l'information sur le risque d'abus et de pharmacodépendance. Ils apportent des réponses aux professionnels de santé et au public qui les interrogent sur ces risques.

La communication des CEIP-A passe également par la rédaction de bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance, l'organisation de réunions régionales et également nationales avec les partenaires de santé et le site Internet des CEIP-A.

De plus, les CEIP-A participent à la formation des différents partenaires de santé et des étudiants (notamment les médecins, pharmaciens, infirmiers et personnels des centres de soins aux toxicomanes et services d'addictologie) et ils ont un rôle d'expertise et de conseil près du Ministère de la Santé.

### 12.3.3. La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus

Ces travaux peuvent être des travaux de recherche fondamentale ou des travaux de recherche appliquée (comme le développement de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance ou des enquêtes épidémiologiques).

### 12.4. Place des CEIP-A dans le réseau d'évaluation de la pharmacodépendance

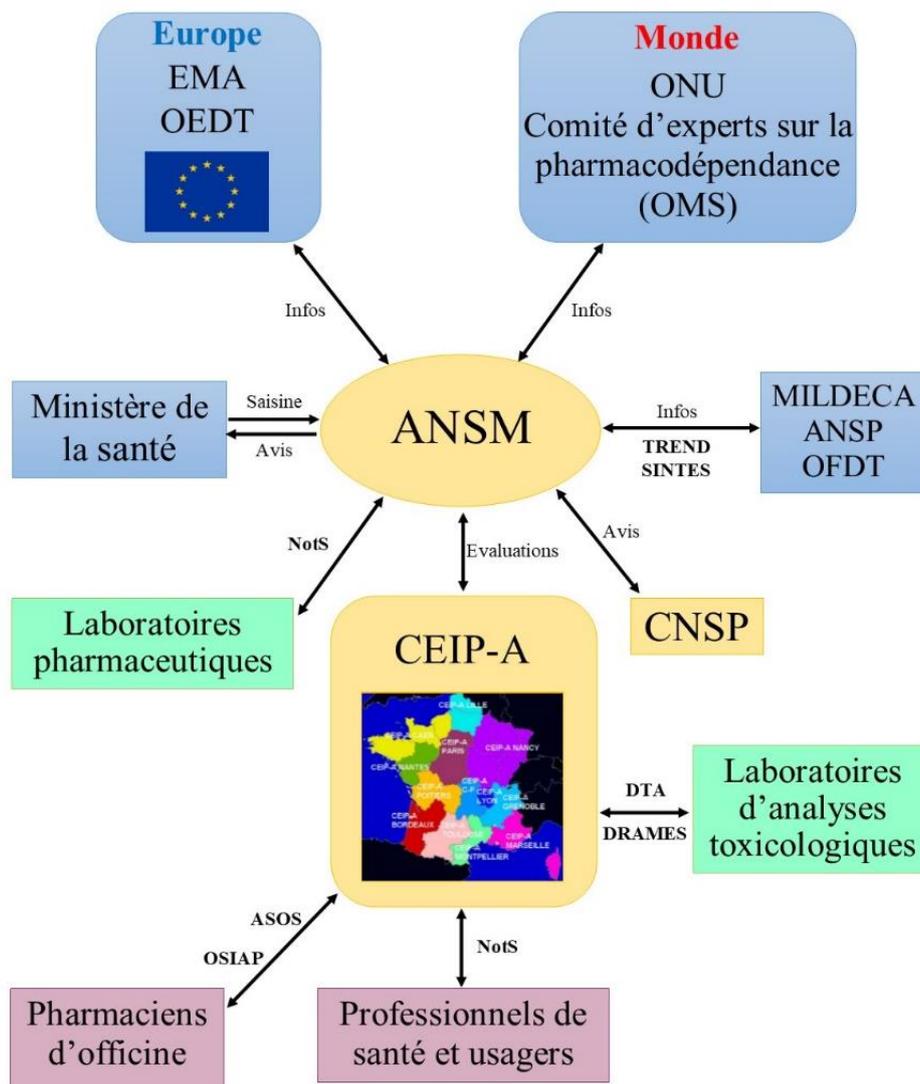


Figure 19 : Réseau de pharmacodépendance et place des CEIP-A

#### Sigles de la figure 19 :

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

ANSP : Agence Nationale de Santé Publique

ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

CEIP-A : Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances et Addictovigilance

CNSP : Comité National des Stupéfiants et des Psychotropes

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances  
DTA : Décès Toxiques par Antalgiques  
EMA : Agence Européenne du Médicament  
MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives  
NotS : Notifications Spontanées  
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies  
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONU : Organisation des Nations Unies  
OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possibles  
SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances  
TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

En France, on compte 13 CEIP-A qui travaillent en réseau et qui sont implantés dans les centres hospitalo-universitaires : Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Paris, Marseille, Montpellier, Nancy, Poitiers, Bordeaux, Lyon, Nantes, et Toulouse.

Les départements concernés par le CEIP-A de POITIERS sont la Charente, la Charente-Maritime, la Corrèze, la Creuse, les Deux-Sèvres, la Vienne et la Haute-Vienne. [50]

Les résultats des évaluations des CEIP-A permettent d'apprécier le potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances en cause et de les signaler pour permettre aux pouvoirs publics de prendre les mesures appropriées.

Les différentes mailles du réseau de pharmacodépendance sont illustrées sur la figure 19.

Le réseau de pharmacodépendance par l'intermédiaire de l'ANSM transmet également des données à l'OFDT notamment dans le cadre du dispositif TREND-SINTES et à l'ANSP. Ce réseau participe également à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la MILDECA.

Au niveau européen, l'ANSM transmet à l'OEDT des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP-A.

Elle transmet également à l'Agence Européenne du médicament, les cas d'abus concernant les spécialités pharmaceutiques. Elle évalue également le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne. [50]

Au niveau international, l'ANSM transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives réalisés par les CEIP-A.

Ainsi, la France occupe une position privilégiée qui lui permet de jouer un rôle actif au niveau de la commission des stupéfiants des nations unies en initiant ou soutenant des résolutions portant, par exemple, sur la promotion des échanges d'information entre les états signataires des conventions de l'ONU, sur les drogues et nouveaux comportements. [50]

## 13. Epidémiologie

### 13.1. La consommation d'antalgiques : place de la France dans l'Europe

En 2015, parmi 7 pays européens dont l'Allemagne, la Grande-Bretagne, l'Italie, l'Espagne, la Suède et le Danemark, la France est le 2<sup>ème</sup> plus gros consommateur d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, AINS et aspirine) derrière le Danemark. Elle est au 3<sup>ème</sup> rang concernant les antalgiques opioïdes faibles, le plus consommé est le tramadol, l'association paracétamol/codéine se place en deuxième position. Enfin, concernant la consommation des opioïdes forts (fentanyl, morphine et oxycodone) la France se place avant dernière. [54] Les données sur les ventes annuelles des médicaments ont été extraites par l'ISM Health MIDAS et par les bases de données nationales.

Entre 2006 et 2017, la consommation d'antalgiques non opioïdes en France n'a cessé d'augmenter. La consommation de paracétamol a particulièrement augmenté en 2011 suite au retrait de l'association paracétamol/dextropropoxyphène dans toute l'Europe (rapport bénéfice/risque défavorable).

En ce qui concerne les antalgiques opioïdes faibles, la consommation de la codéine en association a augmenté entre 2006 et 2014 puis elle a chuté de 30% entre 2016 et 2017 suite à la mesure réglementaire rendant sa prescription obligatoire. A côté de cela, la consommation de tramadol est en constante augmentation.

Sur la période 2006-2017, même si elle reste bien plus faible que celle des autres antalgiques, la consommation d'opioïdes fort a augmenté de 45% en 11 ans, l'oxycodone ayant eu la plus forte progression. [30]

### 13.2. Profil des consommateurs

En 2015, 17,1% des français ont obtenu un remboursement par la sécurité sociale d'un antalgique opioïde soit presque 10 millions de français. Les données sont issues de l'enquête DANTE réalisée par le réseau d'addictovigilance sous la coordination du CEIP-A de Bordeaux. [30]

Une analyse des délivrances résultant d'une prescription médicale a été réalisée d'une part chez les patients recevant au moins une prescription d'antalgiques opioïdes par an et d'autre part, chez les nouveaux patients débutant un traitement antalgique.

Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 5 suivant. [30]

		Sexe	Âge médian des patients	Principaux prescripteurs
<b>Sujets recevant au moins une délivrance d'antalgique par an</b>	Antalgiques opioïdes faibles	Femmes (57,7%)	52 ans	86,3% médecins généralistes 2,8% dentistes
	Antalgiques opioïdes forts	Femmes (60,5%)	64 ans	88,7% médecins généralistes 0,3% dentistes
<b>Sujets débutant un traitement antalgique</b>	Antalgiques opioïdes faibles	Femmes (55,1%)	48 ans	59,1% médecins généralistes 20,1% médecin hospitalier
	Antalgiques opioïdes forts	Femmes (58,7%)	63 ans	62,9% médecins généralistes 21% médecin hospitalier

Tableau 5 : Profil des patients consommateurs d'antalgiques opioïdes et leurs prescripteurs

En synthèse, on constate que ce sont les femmes qui consomment le plus d'antalgiques opioïdes qu'ils soient faibles ou forts, que ce soit une primo-prescription ou non. En général, les patients qui consomment des antalgiques opioïdes forts sont plus âgés que ceux qui consomment des antalgiques opioïdes faibles. Les plus gros prescripteurs d'antalgiques opioïdes sont les médecins généralistes.

Parmi les antalgiques opioïdes faibles, la codéine est majoritairement consommée par des femmes (58%) et l'âge moyen est de 40 ans. Le motif initial de la consommation est le traitement de la douleur (82%), l'usage récréatif (7%), les troubles anxiodépressifs (6%) et la dépendance aux opioïdes (3%). [30]

### 13.3. Hospitalisations liées à l'usage des antalgiques opioïdes

Les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permettent d'extraire le nombre d'hospitalisations en lien avec une intoxication accidentelle aux antalgiques opioïdes. Entre 2000 et 2017, le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques opioïdes a augmenté de 167% passant de 15 à 40 hospitalisations pour 1 000 000 d'habitants. [30]

### 13.4. Décès liés à l'usage des antalgiques opioïdes

Entre 2000 et 2017, l'OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques) a réalisé une analyse des données du CEPIDC (Centre d'Épidémiologie sur les causes médicales de Décès) qui donne des résultats annuels de la statistique des causes médicales de décès en France.

Les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146% passant de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitant. [55]

Afin d'évaluer quels sont les médicaments opioïdes qui sont les plus impliqués dans des décès il faut prendre en compte les résultats de l'enquête DTA. C'est une enquête annuelle d'addictovigilance qui en 2016 a établi un palmarès des médicaments antalgiques impliqués dans des décès. En 2016, le tramadol a été responsable de 37 décès, la morphine de 22 décès, la codéine de 16 décès, l'oxycodone de 8 décès et le paracétamol de 5 décès. [30]

Ces décès concernent 53% d'hommes et l'âge moyen est de 50,5 ans. Une pathologie est associée dans 63% des décès (maladie psychiatrique, douleur ou cancer) et 37% des décès sont donc liés directement au produit dont 24% sont survenus dans un contexte suicidaire.

L'enquête DRAMES porte sur les décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances. C'est une enquête annuelle coordonnée par le CEIP-A de Grenoble. En 2016, les décès directs, directement liés aux produits consommés, sont principalement causés par des substances illicites (cocaïne, héroïne) alors que jusqu'en 2014, les MSO (médicaments substitutifs aux opioïdes) étaient les plus impliqués. En 2016, dans 14% des cas, les décès sont liés à l'abus de médicaments opioïdes licites hors MSO (principalement la morphine avec 25 décès et la codéine avec 12 décès).

Ces décès concernent majoritairement des hommes (86%) et l'âge moyen est de 37,4 ans. [56]

### 13.5. Ordonnances falsifiées

L'OSIAP permet de recueillir et d'analyser les ordonnances suspectes présentées auprès d'un réseau de pharmacies de ville sentinelles.

En 2016, le zolpidem est le principal médicament falsifié, il concerne 37,4% des ordonnances falsifiées. En 2017 on remarque une baisse avec 24% d'ordonnances falsifiées et en 2018 seulement 8,6% des ordonnances falsifiées (rappelons que le zolpidem doit être prescrit sur ordonnance sécurisée depuis le 10/04/2017).

Le tramadol concernait 9,7% des ordonnances falsifiées en 2016 (3<sup>ème</sup> position). On remarque une augmentation en 2017 avec 12,3% (2<sup>ème</sup> position) et en 2018 12,2% (3<sup>ème</sup> position).

Enfin la codéine en association avec le paracétamol représentait 6% des ordonnances falsifiées en 2016 (8<sup>ème</sup> position) contre 8,4% en 2017 (5<sup>ème</sup> position) et 13,5% en 2018 (2<sup>ème</sup> position). La codéine antitussive était représentée 5% des ordonnances falsifiées en 2018, elle se classait à la 10<sup>ème</sup> position. Mais en 2018, elle se classe à la 1<sup>ère</sup> position car elle est citée dans 16,3% des ordonnances falsifiées. [52] [57] [58].

Entre 2010 et 2017, les ordonnances suspectes ont été majoritairement présentées par les femmes en ce qui concerne la codéine en association et dans 14% des cas, en 2017, les patients sont des habitués de la pharmacie. Les ordonnances sont majoritairement simples et la plupart des OSIAP sont falsifiées (c'est-à-dire fabriquées sur ordinateur, photocopiées, scannées), ou alors sont identifiées par un élément de contexte suspect (par exemple un patient qui refuse de montrer la carte vitale).

En revanche, en 2018, les ordonnances suspectes qui concernaient la codéine antitussive ont été très majoritairement présentées par des hommes (81,6%), âgés en moyenne de 23 ans et qui étaient connus de la pharmacie seulement dans 1,6% des cas. [58]

Deuxième partie - Spécialités à base de codéine,  
dextrométhorphan, noscapine et codéthyline en France, formes  
galéniques et réglementations

À la suite de la décision de la ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn et par l'arrêté en date du 12 juillet 2017, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de codéthyline, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées. C'est pourquoi, les médicaments contenant ces substances ne sont désormais disponibles que sur ordonnance. [59]

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- Pour les médicaments à base de codéine ou de codéthyline sous forme de sirop : liste II ;
- Pour les médicaments à base de codéine ou de codéthyline sous une forme pharmaceutique autre que sirop : liste I ;
- Pour les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique : liste I ;
- La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes.

## 1. Les spécialités exonérées avant le 12/07/2017 [59] [60] [61]

Les médicaments, listés dans les tableaux 6 et 7 ci-dessous, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitent à présent une ordonnance.

Les spécialités sont classées en deux catégories : les spécialités antitussives et les spécialités antalgiques et antipyrétiques.

### 1.1. Les spécialités antitussives

<b>Spécialités contenant de la codéine seule</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
CODEDRILL sans sucre 0,1% solution buvable (phosphate de codéine)		200 mg pour 200 mL	Arrêt de commercialisation le 01/08/2017
NEO-CODION ADULTES sirop (camphosulfonate de codéine)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (15 mg 4 fois par jour)	184,86 mg pour 180 mL	Liste II
PADERYL 19,5 mg comprimés (phosphate de codéine)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 1 à 2 comprimés 4 fois par jour (30 mg 4 fois par jour)	20 comprimés dosés à 15,22 mg de codéine base soit 304,4 mg par boîte	Liste I
PADERYL 0,1% sirop (phosphate de codéine)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 15 à 30 mL 4 fois par jour (32 mg 4 fois par jour)	161,25 mg dans 150 mL	Liste II

<b>Spécialités contenant de la codéine + expectorant</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
EUPHON sirop (codéine + érysimum)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 15 à 30 mL 4 fois par jour (30 mg 4 fois par jour) <b>Enfants &gt; 12 ans :</b> 10 mL 4 fois par jour (10 mg 4 fois par jour)	300 mg pour 300 mL	Liste II
NEO-CODION ENFANTS sirop (camphosulfonate de codéine + benzoate de sodium)		82,125 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 31/07/2017
POLERY ADULTES sirop (codéine + érysimum)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (11,8 mg 4 fois par jour)	157,3 mg pour 200 mL	Liste II
POLERY ADULTES SANS SUCRE sirop (codéine + érysimum)	Idem POLERY ADULTES sirop	Idem POLERY ADULTES sirop	Liste II
PULMOSERUM solution buvable (codéine + gäiäcol)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 15 à 30 mL 4 fois par jour (24 mg 4 fois par jour)	160 mg pour 200 mL	Liste I
THIOPECTOL ADULTES sirop (codéine + élixir de terpine)		150 mg pour 150 mL	Arrêt de commercialisation le 13/10/2017
<b>Spécialités contenant de la codéine + antiseptique des voies respiratoires</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
EUCALYPTINE LE BRUN sirop (codéine + eucalyptol)		244 mg pour 200 mL	Arrêt de commercialisation le 14/06/2018
<b>Spécialités contenant de la codéine + antiseptique des voies respiratoires + expectorant</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
DINACODE sirop (codéine + teinture de serpolet et benzoate de sodium)		228 mg pour 180 mL	Arrêt de commercialisation le 30/06/2017
NEO-CODION comprimés enrobés (camphosulfonate de codéine + sulfogäiäcol + grindélia)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 1 comprimé 4 fois par jour (14,93 mg 4 fois par jour)	20 comprimés de 14,93 mg de codéine soit 298,6 mg dans 1 boîte	Liste I

<b>Spécialités contenant de la codéine + un autre opioïde</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base + chlorhydrate de codéthyline par boîte</b>	<b>Liste</b>
TUSSIPAX comprimés (codéine + chlorhydrate de codéthyline)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 1 comprimé 4 fois par jour (10 mg de codéine et 10 mg de codéthyline 4 fois par jour)	15 comprimés dosés à 10 mg de codéine base et 10 mg de codéthyline soit 150 mg de codéine base et de codéthyline par boîte	Liste I
TUSSIPAX sirop (codéine + chlorhydrate de codéthyline)	<b>Adultes + de 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (9 mg de codéine et 9 mg de codéthyline 4 fois par jour) <b>Enfants 12 à 15 ans :</b> 5 mL 4 fois par jour (3 mg de codéine et 3 mg de codéthyline 4 fois par jour)	120 mg de codéine et 120 mg de codéthyline dans 200 mL	Liste II
<b>Spécialités contenant du dextrométhorpane</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de bromhydrate de dextrométhorpane par boîte</b>	<b>Liste</b>
ATUXANE sirop		250 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 17/08/2017
BIOCADEXTRO 1mg/mL ENFANTS sirop		100 mg pour 100 mL	Arrêt de commercialisation le 12/10/2018
CLARIX TOUX SECHE dextrométhorpane 15mg/5mL solution buvable en sachets		225 mg par boîte de 15 sachets de 5 mL	Arrêt de commercialisation le 12/07/2017
DEXTROCIDINE 0,3% sirop	<b>Adultes + 15 ans :</b> 5 mL toutes les 4 heures max 6 prises par jour (max 15 mg 6 fois par jour)	450 mg pour 150 mL	Liste I
DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5mg/mL sirop	<b>Adultes + 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (22,5 mg 4 fois par jour)	187,5 mg pour 125 mL	Liste I
DEXTUSSIL 0,2% sirop		390 mg pour 195 mL	Arrêt de commercialisation le 01/09/2017
DRILL TOUX SECHE dextrométhorpane Adultes 15mg/5mL sirop		375 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 04/05/2017

DRILL TOUX SECHE dextrométhorphan Enfants 5mg/5mL sirop		225 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 04/05/2017
ERGIX 20mg TOUX SECHE gélules		20 gélules de 20 mg soit 400 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 16/08/2017
ERGIX ADULTES sirop		375 mg pour 150 mL	Arrêt de commercialisation le 09/06/2017
EUPHONYLL TOUX SECHE dextrométhorphan 15mg/5mL		375 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 12/07/2017
FLUIMUCIL TOUX SECHE dextrométhorphan 2mg/mL solution buvable		400 mg pour 200 mL	Arrêt de commercialisation le 30/10/2017
FLUIMUCIL TOUX SECHE dextrométhorphan 15mg/5mL solution buvable en sachets		15 sachets de 5 mL contenant 15 mg de codéine soit 225 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 30/10/2017
HUMEX ADULTES TOUX SECHE dextrométhorphan 15mg/5mL solution buvable en sachets		15 sachets de 5 mL contenant 15 mg de codéine soit 225 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 18/07/2017
HUMEX ADULTES TOUX SECHE dextrométhorphan sirop		266 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 18/07/2017
HUMEX ENFANTS TOUX SECHE dextrométhorphan sirop		125 mg pour 125 mL	Arrêt de commercialisation le 18/07/2017
NODEX sirop en sachets-doses	<b>Adultes + 15 ans :</b> 10 mL par jour (25 mg 4 fois par jour)	10 sachets de 10 mL contenant 25 mg de dextrométhorphan soit 250 mg par boîte	Liste I
PULMODEXANE 30mg comprimés	<b>Adultes + 15 ans :</b> 1 comprimé 4 fois par jour (30 mg 4 fois par jour)	12 comprimés dosés à 30 mg soit 360 mg par boîte	Liste I
PULMODEXANE 300mg/100mL sirop	<b>Adultes + 15 ans :</b> 5 à 10 mL 4 fois par jour (30 mg 4 fois par jour) <b>Enfants &gt; 30 kg :</b> 2,5 mL 4 fois par jour (7,5 mg 4 fois par jour)	450 mg pour 150 mL	Liste I
SURBRONC TOUX SECHE dextrométhorphan 15mg/5mL solution buvable en sachets		15 sachets dosés à 15 mg soit 225 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 31/07/2017

<p>TUSSIDANE 30mg comprimés</p>	<p><b>Adultes + 15 ans :</b> ½ à 1 comprimé 4 fois par jour (30 mg 4 fois par jour)</p>	<p>12 comprimés dosés à 30 mg soit 360 mg par boîte</p>	<p>Liste I</p>
<p>TUSSIDANE 1,5mg/mL sirop</p>	<p><b>Adultes + 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (22,5 mg 4 fois par jour) <b>Enfants &gt; 30 mois :</b> Enfants 30 mois à 6 ans : 2,5 mL 4 fois par jour (3,75 mg 4 fois par jour) Enfants 6 à 12 ans : 5 mL 4 fois par jour (7,5 mg 4 fois par jour) Enfants 12 à 15 ans : 5 mL 6 fois par jour (7,5 mg 6 fois par jour)</p>	<p>187,5 pour 125 mL 375 mg pour 250 mL</p>	<p>Liste I</p>
<p>TUSSIDANE 1,5mg/mL SANS SUCRE solution buvable (et générique du laboratoire BIOGARAN commercialisé le 4 décembre 2018)</p>	<p><b>Adultes + 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (22,5 mg 4 fois par jour) <b>Enfants &gt; 30 mois :</b> Enfants 30 mois à 6 ans : 2,5 mL 4 fois par jour (3,75 mg 4 fois par jour) Enfants 6 à 12 ans : 5 mL 4 fois par jour (7,5 mg 4 fois par jour) Enfants 12 à 15 ans : 5 mL 6 fois par jour (7,5 mg 6 fois par jour)</p>	<p>187,5 pour 125 mL 375 mg pour 250 mL</p>	<p>Liste I</p>
<p>VICKS TOUX SECHE dextrométhorphan 7,33mg pastilles</p>		<p>12 pastilles dosées à 7,33 mg soit 87,96 mg par boîte</p>	<p>Arrêt de commercialisation le 31/10/2017</p>
<p>VICKS TOUX SECHE dextrométhorphan 0,133% sirop</p>		<p>159,6 mg dans 120 mL</p>	<p>Arrêt de commercialisation le 16/01/2018</p>

#### Spécialités contenant du dextrométhorphan + un antihistaminique

Posologie	Quantité de bromhydrate de dextrométhorphan par boîte	Liste
<p>CLARIX TOUX SECHE dextrométhorphan mépyramine sirop</p>	<p>250 mg dans 125 mL</p>	<p>Arrêt de commercialisation le 12/07/2017</p>

#### Spécialités contenant de la codéthyline

Posologie	Quantité de chlorhydrate de codéthyline par boîte	Liste
<p>CLARIX TOUX SECHE codéthyline 0,1% solution buvable</p>	<p>250 mg pour 250 mL</p>	<p>Arrêt de commercialisation le 12/07/2017</p>
<p>SIROP PETER'S 0,049% sirop</p>	<p>122,5 mg pour 250 mL</p>	<p>Arrêt de commercialisation le 17/08/2017</p>

<b>Spécialités contenant de la codéthyline et un antiseptique des voies respiratoires</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de chlorhydrate de codéthyline par boîte</b>	<b>Liste</b>
VEGETOSERUM sirop (chlorhydrate de codéthyline + grindélia)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 15 à 30 mL 4 fois par jour (20 mg 4 fois par jour)	100,05 mg pour 150 mL	Liste I
<b>Spécialités contenant de la noscapine + un antihistaminique</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de noscapine par boîte</b>	<b>Liste</b>
TUSSISEDAL sirop (noscapine + prométhazine)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 15 mL 4 fois par jour (15 mg 4 fois par jour) <b>Enfants &gt; 30 mois :</b> 2,5 mL/kg/jour à répartir en 2 à 4 prises	125 mg pour 125 mL	Liste I

**Tableau 6 :** Liste des spécialités antitussives désormais sur prescription médicale obligatoire.

## 1.2. Les spécialités antalgiques

<b>Spécialités contenant une association de paracétamol et de codéine</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
ALGISEDAL 400mg/25mg Comprimés (codéine phosphate hémidraté)		16 comprimés dosés à 18,4 mg soit 294 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 17/01/2019
ALGICALM 400mg/25mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)		16 comprimés dosés à 18,4 mg soit 294 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 12/07/2017
CLARADOL CODEINE 500mg/20mg comprimés (codéine phosphate)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (33,6 mg 3 fois par jour)	16 comprimés dosés à 16,8 mg soit 268 mg par boîte	Liste I
CODOLIPRANE ADULTES 400mg/20mg comprimés sécables (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 1 à 2 comprimés 4 fois par jour (31,24 mg 4 fois par jour) <b>Enfants de 15 à 18 ans :</b> Enfants de 31 à 50 kg : 1 comprimé 4 fois par jour (15,62 mg 4 fois par jour) Enfant > 50 kg : 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (31,24 mg 3 fois par jour)	16 comprimés dosés à 15,62 mg soit 250 mg par boîte	Liste I

PARACETAMOL CODEINE ARROW 400mg/20mg comprimés sécables (codéine phosphate hémidraté)	Idem CODOLIPRANE ADULTES 400mg/20mg comprimés sécables	Idem CODOLIPRANE ADULTES 400mg/20mg comprimés sécables	Liste I
COMPRALGYL 400mg/20mg comprimés sécables (codéine phosphate hémidraté)		Idem CODOLIPRANE ADULTES 400mg/20mg comprimés sécables	Arrêt de commercialisation le 13/10/2017
GAOSEDAL 500mg/20mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)		12 comprimés dosés à 14,73 mg soit 177 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 22/11/2016
KLIPAL CODEINE 300mg/25mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 1 à 2 comprimés 4 fois par jour (36,8 mg 4 fois par jour) <b>Enfants de 15 à 18 ans :</b> Enfants de 31 à 50 kg : 1 comprimé 4 fois par jour (18,4 mg 4 fois par jour) Enfant > 50 kg : 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (36,8 mg 3 fois par jour)	16 comprimés dosés à 18,4 mg soit 294 mg par boîte	Liste I
LINDILANE 400mg/25mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 18 ans :</b> 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (36,8 mg 3 fois par jour)	16 comprimés dosés à 18,4 mg soit 294 mg par boîte	Liste I
<b>Spécialités contenant une association codéine, paracétamol et de caféine</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
PRONTALGINE 400mg/50mg/20mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 18 ans :</b> 1 à 2 comprimés 4 fois par jour (31,24 mg 4 fois par jour)	18 comprimés dosés à 15,62 mg soit 281 mg par boîte	Liste I
MIGRALGINE 400mg/62,5mg/20mg gélules (codéine phosphate hémidraté)		18 gélules dosées à 15,62 mg soit 281 mg par boîte 12 gélules dosées à 15,62 mg soit 187 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 12/10/2017
<b>Spécialités contenant une association de codéine, de paracétamol et d'acide acétylsalicylique</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
NOVACETOL 300mg/250mg/10mg comprimés (chlorhydrate de codéine)	<b>Adultes + 18 ans :</b> 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (16 mg 3 fois par jour)	24 comprimés dosés à 8 mg soit 192 mg par boîte	Liste I

<b>Spécialités contenant une association de codéine, d'acide acétylsalicylique et de caféine</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
SEDASPIR 500mg/50mg/20mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)		20 comprimés dosés à 15,62 mg soit 312 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 15/02/2018

Tableau 7 : Liste des spécialités antalgiques et antipyrétiques désormais sur prescription médicale obligatoire.

## 2. Les spécialités non exonérées avant le 12/07/2017

Les médicaments suivants, listés dans le tableau 8 et contenant de la codéine, nécessitaient déjà une ordonnance avant l'arrêté du 12 juillet 2017.

### 2.1. Les spécialités antitussives

Aucune spécialité antitussive contenant de la codéine n'était sur ordonnance avant le 12 juillet 2017. Seules quelques spécialités antalgiques sont concernées.

### 2.2. Les spécialités antalgiques

<b>Spécialités contenant une association de codéine et de paracétamol</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 18 ans :</b> 1 à 2 comprimés 4 fois par jour (44,16 mg 4 fois par jour) <b>Enfants de 12 à 18 ans :</b> Enfants de 31 à 50 kg : 1 comprimé 4 fois par jour (22,08 mg 4 fois par jour) Enfant > 50 kg : 1 à 2 comprimés 3 fois par jour (44,16 mg 3 fois par jour)	16 comprimés dosés à 22,08 mg soit 353 mg par boîte	Liste I
CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés effervescents sécables (codéine phosphate hémidraté)	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Liste I
DAFALGAN CODEINE 500mg/30mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Liste I

DAFALGAN CODEINE 500mg/30mg comprimés effervescents sécables (codéine phosphate hémidraté)	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Liste I
PARACETAMOL CODEINE 500mg/30mg comprimés effervescents sécables (génériques des laboratoires Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz) (codéine phosphate hémidraté)	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Idem CODOLIPRANE 500mg/30mg comprimés	Liste I
DOLIPRANE CODEINE 400mg/20mg comprimés sécables (codéine phosphate hémidraté)		16 comprimés dosés à 15,62 mg soit 250 mg par boîte	Arrêt de commercialisation le 18/07/2017
KLIPAL CODEINE 600mg/50mg comprimés (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 15 ans &gt; 50 kg :</b> 1 comprimé 4 fois par jour (36,8 mg 4 fois par jour)	12 comprimés dosés à 36,8 mg soit 441 mg par boîte	Liste I

<b>Spécialités contenant une association de codéine et d'ibuprofène</b>			
	<b>Posologie</b>	<b>Quantité de codéine base par boîte</b>	<b>Liste</b>
ANTARENE CODEINE 200mg/30mg (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 1 à 2 comprimé(s) la première prise puis 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures au maximum 6/jour	20 comprimés dosés à 22,08 mg soit 442 mg par boîte	Liste I
ANTARENE CODEINE 400mg/60mg (codéine phosphate hémidraté)	<b>Adultes + 15 ans :</b> 1 comprimé 3 fois par jour soit 3 comprimés par jour au maximum	10 comprimés dosés à 44,16 mg soit 442 mg par boîte	Liste I

Tableau 8 : Liste des spécialités antalgiques et antipyrétiques qui étaient déjà sur prescription médicale obligatoire

### 3. Règlementation française

Comme on a vu précédemment, la codéine, la codéthylène, la noscapine et le dextrométhorphan sont des substances qui entrent dans la composition de nombreux médicaments antalgiques et antitussifs.

Ces quatre substances appartiennent toutes à la famille des substances vénéneuses.

Suite à l'arrêté en date du 12 juillet 2017, ces 4 substances appartiennent désormais aux listes de substances vénéneuses I et/ou II.

## Troisième partie - Enquêtes auprès des pharmacies d'officine

## 1. Contexte

La codéine a longtemps été disponible dans les pharmacies d'officine sans ordonnance et utilisée pour ces propriétés antitussives ou antalgiques. Cette facilité d'accès était la source de nombreuses dérives notamment les usages détournés comme dans la fabrication du Purple Drank induisant des dépendances à la suite de mésusages répétés. Ainsi, depuis le 12 juillet 2017, tous les produits codéinés ainsi que le dextrométhorphan, la noscapine et la codéthyline ne sont désormais délivrés que sur ordonnance. Le panel de médicaments « conseils » délivrables en pharmacie s'est vu alors diminué.

## 2. Objectif

Une enquête auprès des pharmacies d'officine me semblait intéressante afin d'estimer quels impacts avait eu cette nouvelle réglementation concernant la fin de l'exonération des produits codéinés sur les conseils en pharmacie, le nombre de ventes des produits désormais listés, leurs dispensations et surtout sur le ressenti de l'équipe officinale vis-à-vis de cette réglementation.

Par ailleurs, je voulais déterminer si ces nouvelles réglementations avaient augmenté ou non le nombre d'ordonnances falsifiées contenant des produits codéinés et ce qu'il advenait des patients qui présentaient une addiction à la codéine.

## 3. Méthode

La première enquête comprenait une note d'introduction présentant qui je suis, le sujet de ma thèse, mes attentes des réponses des participants ainsi qu'un questionnaire destiné aux équipes officinales.

La deuxième enquête consistait en une étude des historiques de ventes et de dispensations dans huit pharmacies d'officine de la Vienne et de la Charente-Maritime.

### 3.1. Première enquête

Dans un premier temps, j'ai effectué une première enquête en publiant le 10 octobre 2018 un questionnaire en ligne sur un groupe privé de pharmaciens, étudiants en pharmacie et préparateurs, disponible en suivant ce lien : <http://bit.ly/thesecodeine> sous la forme d'un Google Doc. Ce groupe comprend des professionnels de la France entière dont la majeure partie d'entre eux se situe dans la région Parisienne.

Également, sur la période Octobre 2018 à Avril 2019, ce même questionnaire en version papier a été distribué par le grossiste répartiteur OCP basé à Chasseneuil du Poitou, dans différentes pharmacies de la Vienne (86). Plusieurs questionnaires pouvaient être remplis par officine car il s'adressait aux pharmaciens, aux préparateurs et aux étudiants en pharmacie. Le questionnaire est présenté en Annexe 2.

Ce questionnaire anonyme permet de recueillir des données sur :

- La personne répondant au questionnaire et le type de pharmacie dans lequel elle exerce ;
- Les indications pour lesquelles la codéine était le plus conseillée avant la nouvelle réglementation, quels étaient les produits les plus dispensés et qu'elles étaient les modalités de dispensation ;
- La part de marché que représentaient les produits codéinés sur les médicaments antalgiques et antitussifs sans ordonnance ;
- Les principaux produits conseillés au comptoir depuis le 12 juillet 2017 dans l'antalgie et dans la toux sèche ;
- La réglementation et le signalement des cas d'abus, de dépendance et de détournements.
- L'avis du personnel officinal sur cette nouvelle réglementation.

### 3.2. Deuxième enquête

Grâce aux réponses du questionnaire de la première enquête, j'ai pu isoler 5 médicaments contenant de la codéine susceptibles d'être les plus dispensés, conseillés et vendus en pharmacie avant l'arrêté et/ou possiblement les plus détournés. Il s'agit de :

- Prontalgine ;
- Codoliprane 400mg/20mg ;
- Euphon sirop ;
- Néo-Codion sirop ;
- Néo-Codion comprimés.

J'ai comptabilisé les ventes de ces 5 médicaments dans 7 pharmacies de la Vienne (86) et une pharmacie de la Charente-Maritime (17). Parmi les 8 pharmacies étudiées, 5 sont des pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé, ainsi, j'ai obtenu moi-même les résultats. En ce qui concerne les 3 autres pharmacies, ce sont des personnes de connaissances qui ont extrait les résultats selon un protocole précis que j'avais établi afin d'uniformiser l'extraction des données à partir de différents logiciels officinaux.

Deux périodes ont été étudiées :

- Du 01/01/17 au 30/06/17 : cela correspond aux ventes et dispensations des 5 médicaments étudiés avant l'arrêté ;
- Du 01/01/18 au 30/06/18 : cela correspond aux ventes et dispensations des 5 médicaments étudiés après l'arrêté.

Pour chacune de ces périodes, j'ai différencié les actes de dispensations qui ont suivi une prescription médicale et les ventes directes sans ordonnance.

## 4. Résultats de la première enquête

Les analyses statistiques présentées dans les résultats de cette partie ont été effectuées grâce au logiciel Microsoft Excel 2013.

## 4.1. Nombre de participants

Le recueil des résultats s'est effectué sur la période Octobre 2018 à Avril 2019.

En tout, j'ai réuni 16 questionnaires en version papier parmi les questionnaires distribués par OCP répartiteur Chasseneuil et 100 questionnaires en version en ligne soit 116 réponses au total.

## 4.2. Analyse des réponses au questionnaire

### 4.2.1. Question 1 : fonction dans l'officine

**Vous êtes : (question choix simple QCS)**

- Pharmacien       Préparateur       Etudiant en pharmacie       Etudiant préparateur  
 Autre : \_\_\_\_\_

#### 4.2.1.1. Réponses obtenues à la question 1

Parmi les 116 personnes ayant répondu à cette question, 79 sont pharmaciens (titulaires, remplaçants ou adjoints) dont 1 pharmacien actuellement interne en médecine, 24 sont préparateurs, 13 sont étudiants en pharmacie et 0 sont étudiants préparateurs. Les étudiants préparateurs n'ont pas le droit d'être seul au comptoir, ils doivent être accompagnés systématiquement d'un pharmacien, après réflexion, il n'était donc pas justifié de les inclure dans ce questionnaire.

On comptabilise donc 68% de pharmaciens, 21% de préparateurs et 11% d'étudiants en pharmacie (figure 20).

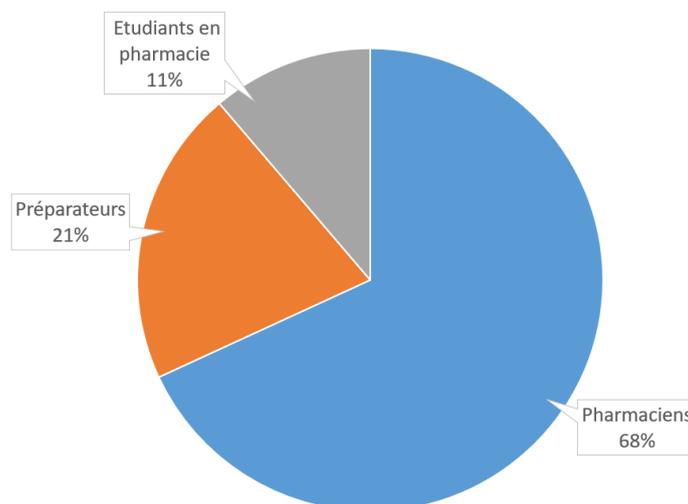


Figure 20 : Statuts des participants à l'enquête

#### 4.2.1.2. Analyse des réponses obtenues à la question 1

En 2018, d'après l'Ordre des pharmaciens, on compte 74 115 pharmaciens inscrits à l'ordre en France (tous tableaux confondus). 35,4% sont inscrit en section A (pharmaciens titulaires) soit 26 237

pharmaciens, et 37,1% en section D (pharmaciens adjoints) soit 27 497 pharmaciens. On considère donc que 53 734 pharmaciens exercent en officine. [64]

Il est cependant difficile d'établir le nombre de préparateurs en France car ils ne sont inscrits à aucun ordre et il n'y a pas de recensement officiel. On estime que leur nombre en 2018 est de 60 000 dans les pharmacies d'officine. [65]

En ce qui concerne le ratio pharmaciens/préparateurs, l'enquête n'est pas totalement représentative de la réalité dans les officines. Effectivement, trois fois plus de pharmaciens que de préparateurs ont répondu à l'enquête alors que dans les officines en France, on comptabilise plus de préparateurs que de pharmaciens.

Il est compliqué d'estimer le nombre d'étudiants en pharmacie en France étant donné que certains abandonnent le cursus en cours de route, d'autres redoublent et nous n'avons pas de chiffre précis sur le nombre d'étudiants qui choisissent la filière officine en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie. Cependant, le nombre d'étudiants en pharmacie pour l'année 2019/2020 est de 3 261 sur le territoire français dont 72 à Poitiers [66]. En 2018, il y a eu 1497 nouveaux pharmaciens qui se sont inscrits à l'ordre en officine (section A et D). [64]

#### 4.2.2. Question 2 : âge

Quel âge avez-vous ? \_\_\_\_\_

##### 4.2.2.1. Réponses obtenues à la question 2

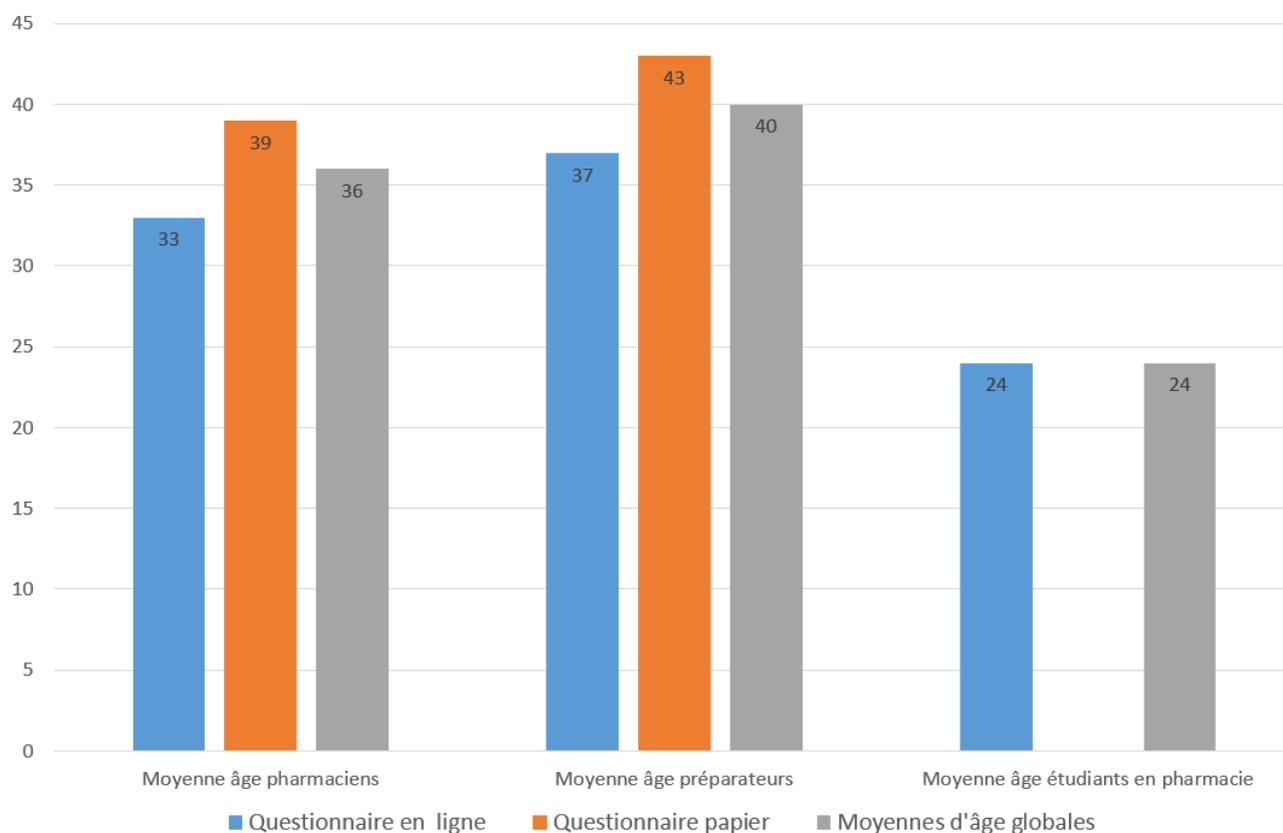


Figure 21 : Moyennes d'âge des participants à l'enquête

Sur 116 personnes, seul un pharmacien n'a pas répondu à cette question.

La moyenne d'âge générale toutes professions confondues est de 34 ans. Les 78 pharmaciens qui ont répondu à cette question ont en moyenne 36 ans, les 24 préparateurs 40 ans et les 13 étudiants en pharmacie 24 ans.

Sur la figure 21, on remarque que les personnes ayant répondu au questionnaire en ligne sont plus jeunes que les personnes ayant répondu au questionnaire sous format papier. Aucun étudiant en pharmacie n'a répondu au questionnaire sous format papier.

#### 4.2.2.2. Analyse des réponses obtenues à la question 2

En France en 2018, la moyenne d'âge des pharmaciens est de 46,7 ans (tous tableaux confondus). La moyenne d'âge des titulaires inscrits au tableau A est de 50,2 ans et celle des adjoints inscrits au tableau D est de 43,9 ans. [64]

On constate que les pharmaciens ayant répondu au questionnaire sont plus jeunes que la moyenne nationale, que ce soit pour le questionnaire papier ou en ligne. Les pharmaciens ayant répondu au questionnaire en ligne sont plus jeunes que ceux ayant répondu au questionnaire papier car les moins de 35 ans sont possiblement les plus connectés sur les réseaux sociaux. Je constate que les pharmaciens qui ont répondu à l'enquête sont jeunes. Ayant pour la plupart soutenu leurs thèses depuis peu de temps, ils sont peut-être plus sensibles aux demandes provenant de futurs confrères sur le point de passer leur thèse de docteur en pharmacie.

En revanche, il n'y a pas d'estimation de la moyenne d'âge des préparateurs et des étudiants en pharmacie en France car il n'y a pas de recensement officiel. Cependant, les préparateurs de l'enquête sont plus âgés que les pharmaciens. On peut supposer que c'est avec l'expérience officinale qu'ils acquièrent l'habitude du conseil et se sentent ainsi plus concernés par cette enquête.

#### 4.2.3. Question 3 : types de pharmacies représentées

##### **Type de pharmacie dans laquelle vous exercez : pharmacie... (QCS)**

- ... de quartier     ... de centre-ville     ... d'hypermarché     ... en zone rurale  
 ... en zone touristique  
 Autre : \_\_\_\_\_

#### 4.2.3.1. Réponses obtenues à la question 3

Parmi les 116 professionnels qui ont répondu à cette question,

- 46 exercent dans une pharmacie de quartier ;
- 33 en zone rurale ;
- 17 en centre-ville ;
- 10 dans une pharmacie qui se situe dans un hypermarché ;
- 6 dans une pharmacie en zone touristique ;
- 2 font des remplacements et exercent donc dans tous types de pharmacies ;
- 1 dans une pharmacie près d'un hôpital ;
- 1 exerce dans l'industrie pharmaceutique.

Les résultats sont illustrés dans la figure 22.

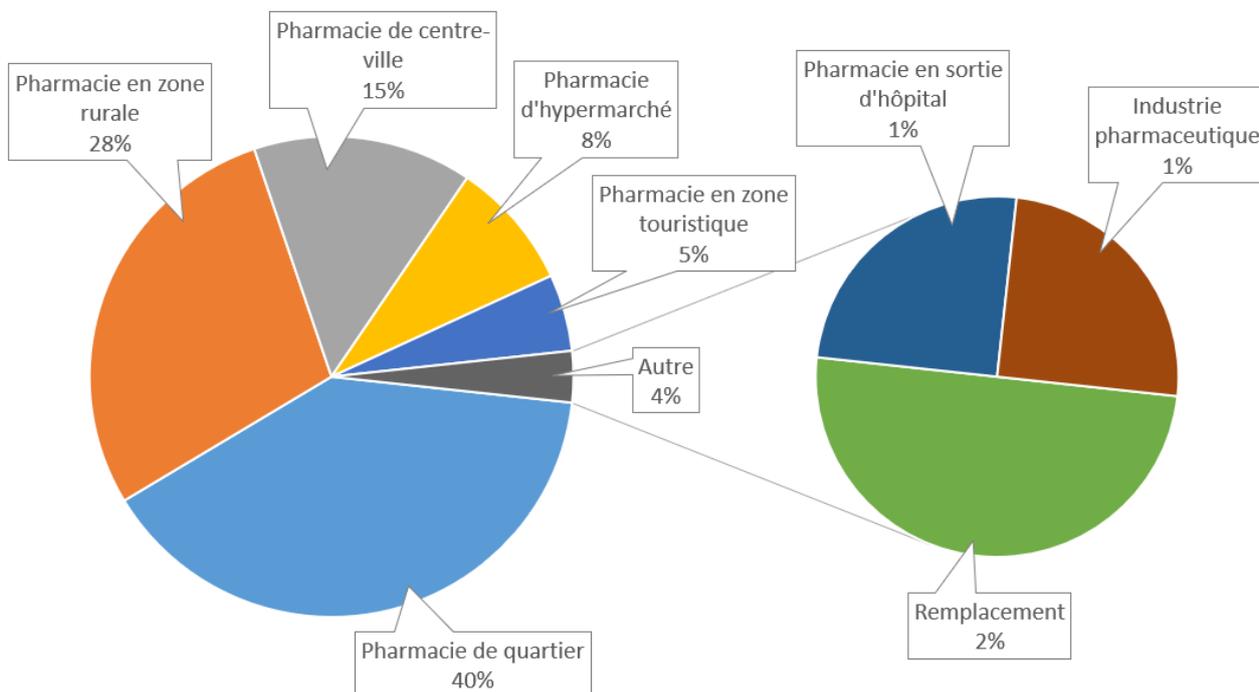


Figure 22 : Types de pharmacies les plus représentées

#### 4.2.3.2. Analyse des réponses obtenues à la question 3

En France, au 1<sup>er</sup> janvier 2019, on compte 20 966 officines soit en moyenne 1 officine pour 3 087 habitants. Un tiers des pharmacies se trouve dans les villes de moins de 5 000 habitants, un tiers dans les villes moyennes et enfin un tiers dans les grandes villes.

Dans l'enquête, environ un tiers des participants exercent en milieu rural et environ 55% dans des villes (moyennes ou grandes). Les pharmacies d'hypermarché ou de zone touristique peuvent être présentes dans la campagne ou dans les villes, il est donc difficile de classer ces deux items.

Il y a une répartition homogène des participants exerçant dans les différents types de pharmacies, ce qui représente bien le maillage national.

#### 4.2.4. Question 4 : indications de la codéine en vente libre avant le 12 juillet 2017

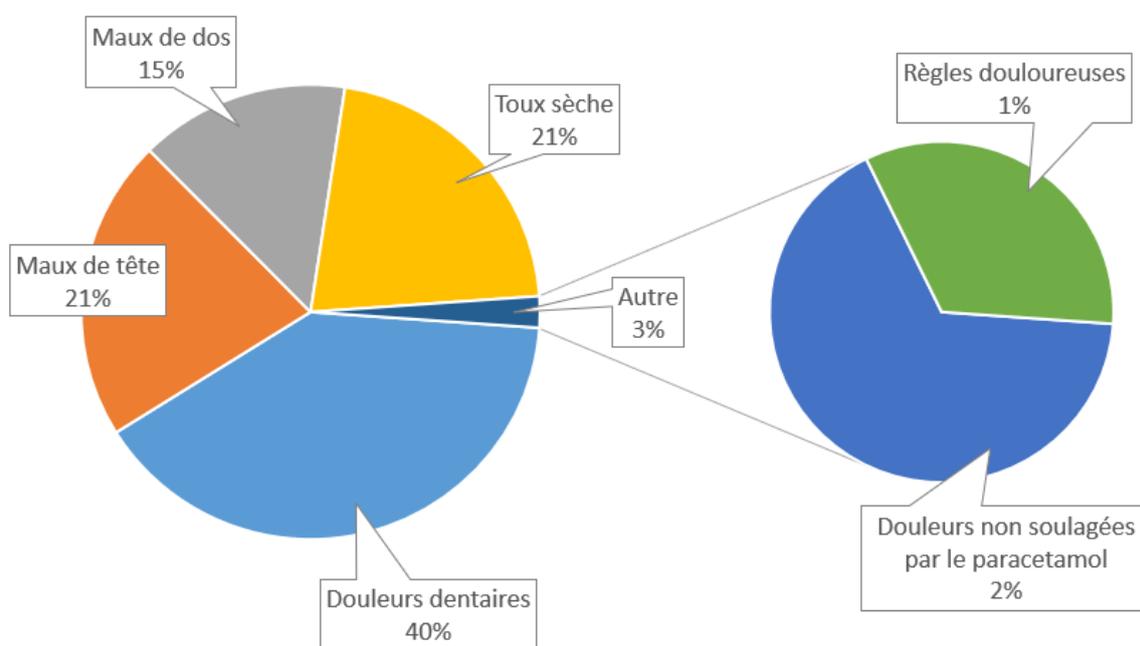
**Pour quelles principales indications conseilliez-vous les médicaments à base de codéine avant les nouvelles réglementations ? (question choix multiple QCM)**

- Douleurs dentaires   
  Maux de dos   
  Maux de tête   
  Toux sèche  
 Autre : \_\_\_\_\_

#### 4.2.4.1. Réponses obtenues à la question 4

Les 116 professionnels ont répondu à cette question, ils ont coché entre 1 et 4 items. Les douleurs dentaires apparaissent 108 fois, les céphalées 58 fois, les maux de dos 40 fois et la toux sèche 58 fois.

De plus, 4 personnes conseillaient la codéine dans toutes les douleurs non soulagées par le paracétamol et 2 pour soulager les règles douloureuses. Les résultats sont illustrés dans la figure 23.



**Figure 23** : Principales indications traitées par la codéine en OTC

#### 4.2.4.2. Analyse des réponses obtenues à la question 4

La principale indication des spécialités à base de codéine sans ordonnance avant les nouvelles réglementations était l'antalgie dans 79% des cas, principalement les douleurs dentaires et les céphalées. La toux sèche n'était indiquée que dans 21% des cas.

Ceci peut s'expliquer par le fait que la toux sèche est un symptôme davantage rencontré en période hivernale, ainsi les ventes de médicaments d'antitussifs sans ordonnance se concentrent sur une partie de l'année seulement, tandis que les demandes en antalgiques ne sont pas liées à un phénomène saisonnier et se produisent tout au long de l'année. De plus, il existe d'autres molécules équivalentes à l'action antitussive de la codéine, comme par exemple les antitussifs antihistaminiques (l'oxomémazine), l'Hélicidine® ou encore les spécialités homéopathiques, à base d'huiles essentielles (HE) ou de phytothérapie. En revanche, les spécialités associant la codéine au paracétamol étaient les seuls antalgiques de palier 2 disponibles sans ordonnance en officine, les autres antalgiques disponibles étant des antalgiques de palier 1 comme le paracétamol, l'ibuprofène ou l'aspirine. De plus, une douleur peut être vive et intense, difficilement supportable. La proximité des pharmacies d'officine permettait de se procurer rapidement des spécialités à base de codéine à visée antalgique sans que le patient n'ait besoin de prendre contact avec son médecin, ce qui a tendance à rallonger le délai de la prise en charge de la douleur.

Il est important de souligner que la codéine ne doit être utilisée que dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à forte et/ou ne répondant pas aux antalgiques de palier 1. Elle ne doit pas être

utilisée dans le traitement des douleurs chroniques en automédication et sans avis médical. En effet, une prise continue de codéine peut être à l'origine d'une surconsommation puis d'une dépendance involontaire. De plus, la codéine ne fait pas parti des traitements de prise en charge de la crise de migraine. Pour la spécialité Migralgine® (paracétamol, codéine, caféine), cette notion peut porter à confusion. Le nom de la spécialité évoque clairement une indication dans la prise en charge des migraines, pourtant il est bien écrit dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) de ce médicament qu'il « n'est pas un traitement de la migraine ni des céphalées ». [67]

#### 4.2.5. Question 4' : nouveaux conseils depuis le 12 juillet 2017

**Pour ces indications, quels produits conseillez-vous depuis le 12 juillet 2017 ? (exemples de produits OTC, aroma, phyto, homéopathie...)**

114 personnes ont répondu à cette question et une personne a répondu « allopathie » ce qui n'est pas exploitable soit 113 réponses à étudier.

##### 4.2.5.1. Réponses obtenues concernant les douleurs dentaires

Parmi les 108 personnes qui conseillaient la codéine afin de soulager les douleurs dentaires (question 4), seules 105 ont répondu à cette question.

L'allopathie compte 80 réponses soit 76% des personnes ayant répondu à cette question, l'aromathérapie 64 réponses (60%), les produits ayant une action locale 22 réponses (21%), la phytothérapie 6 réponses (6%) et l'homéopathie 4 réponses (5%). 3 personnes conseillent aux patients souffrants de fortes douleurs dentaires de prendre en urgence un rendez-vous médical (3%). Les résultats sont illustrés dans la figure 24.

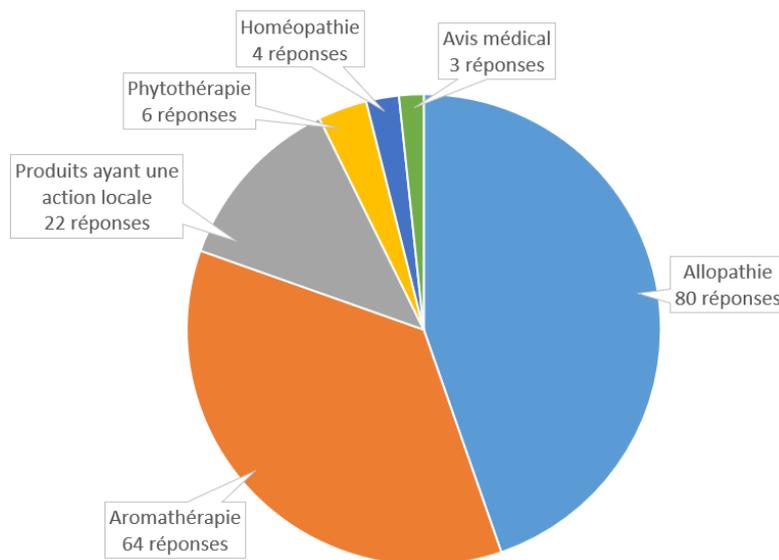
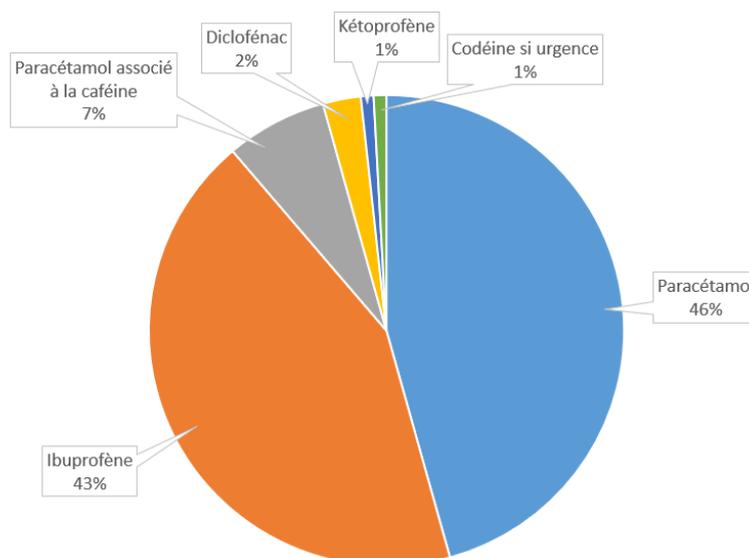


Figure 24 : Types de produits conseillés pour traiter les douleurs dentaires

## Allopathie

80 personnes ont mentionné des médicaments allopathiques vendus en OTC (over the counter) pour soulager les douleurs dentaires, ils ont cité entre 1 et 3 médicaments. Les produits qui reviennent dans les réponses sont le paracétamol avec 54 réponses, l'ibuprofène 50 réponses, le paracétamol associé à la caféine 8 réponses, le diclofénac 3 réponses et le kétoprofène 1 réponse. De plus, 1 personne affirme délivrer de la codéine en urgence même si elle est désormais sur ordonnance. Les résultats sont illustrés dans la figure 25.



**Figure 25** : Médicaments allopathiques cités pour traiter les douleurs dentaires

## Aromathérapie

64 personnes sur 105 conseillent de l'aromathérapie en cas de douleurs dentaires, en particulier l'HE de clou de girofle qui obtient 53 réponses. Les 11 autres personnes ont notifié conseiller de l'aromathérapie dans les douleurs dentaires sans spécifier une HE précisément.

## Anesthésiants et antiseptiques locaux

De plus, en ce qui concerne les douleurs dentaires, 22 personnes sur les 105 ont cité des produits qui agissent localement sur la douleur ou l'infection. Les bains de bouche qui ont une action antiseptique ont été cités 13 fois (Alodont 2 fois, Hextril, Eludril et Paroex chacun une fois, les 8 autres ont cité « bains de bouche » sans spécifier de marque), le Dentobaume 6 fois, le Dolodent 2 fois (le Dolodent ainsi que le Dentobaume contiennent de l'amyléine qui est un anesthésiant local) et les anesthésiants locaux sans plus de précision sont cités 4 fois. Les résultats sont illustrés dans la figure 26.

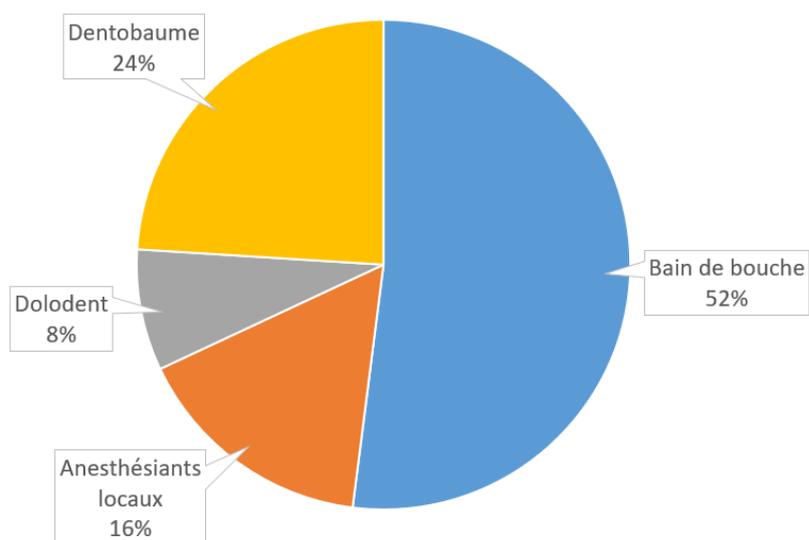


Figure 26 : Produits ayant une action locale cités pour traiter les douleurs dentaires

### Phytothérapie

Seules 6 personnes sur 105 conseillent de la phytothérapie pour soigner les douleurs dentaires sans citer une ou des plantes précises.

### Homéopathie

5 personnes sur 105 conseillent l'homéopathie pour les douleurs dentaires dont une seule cite la souche Arnica.

#### 4.2.5.1. Analyse des réponses obtenues concernant les douleurs dentaires

On constate que la majeure partie des participants qui conseillaient la codéine afin de soulager les douleurs dentaires, ont comme principale alternative l'allopathie. En effet, l'allopathie est facilement accessible par l'équipe officinale (derrière le comptoir) et ce sont des médicaments faciles à conseiller car tout le personnel officinal a été formé à leur sujet. En revanche, la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore l'homéopathie nécessitent des formations régulières voire des diplômes universitaires afin de réactualiser ses connaissances. Autre point important, les tarifs de l'allopathie sont en général plus abordables que l'aromathérapie ou la phytothérapie ce qui pourraient alors rebuter certains patients.

Les douleurs dentaires peuvent être de différentes natures : une carie ou une hypersensibilité dentaire qui provoquent des douleurs sensibles au chaud et/ou au froid, des inflammations de la pulpe dentaire (douleur pulsatile, liée à une carie de stade avancé, qui diffuse dans les oreilles ou la tête), la gingivite (gencives rouges et œdématisées qui peuvent saigner) et enfin les abcès dentaires (douleur vive et lancinante mais localisée, fièvre).

Le paracétamol reste le traitement de première intention des douleurs dentaires. Il est facile à conseiller car c'est le médicament antalgique de référence présent dans l'armoire à pharmacie de tous les foyers, il présente peu de contre-indications (insuffisance hépatocellulaire grave, adapter la posologie chez le

dénutri ou chez l'insuffisant rénal), peu d'effets indésirables et peut être utilisé chez la femme enceinte. Pour le moment, le paracétamol peut être accessible en accès-libre par les patients. Cependant, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2020, le paracétamol et tous les AINS ne seront plus disponibles en accès-libre dans les pharmacies afin de renforcer le rôle de conseil auprès de patients qui souhaitent les obtenir sans ordonnance [71]. En revanche, dans certains cas de douleurs dentaires très intenses, le paracétamol n'est pas suffisant. En effet, quand la codéine était disponible en vente libre, elle était indiquée dans les douleurs qui ne répondaient pas aux antalgiques de palier 1. Le paracétamol caféiné pourrait être une alternative car la caféine est un adjuvant qui renforcerait l'efficacité du paracétamol, mais en raison de la présence de caféine, cette association ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 15 ans.

Je constate que les AINS (seulement l'ibuprofène et le kétoprofène, le diclofénac n'étant pas disponible sans ordonnance par voie orale) sont les deuxièmes médicaments allopathiques les plus conseillés dans les douleurs dentaires. Contrairement au paracétamol, les AINS provoquent de nombreux effets indésirables (principalement le risque d'ulcères et hémorragies digestives, troubles cardiaques, réactions cutanées graves et insuffisance rénale si prises prolongées) et ils sont contre-indiqués dans de nombreuses circonstances (ulcères gastro-duodénaux, antécédents d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, grossesse au-delà de la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, hémorragies sous AINS, antécédents d'asthmes sous AINS ou salicylés). Les AINS ne doivent pas être utilisés dans les douleurs dentaires sans couverture antibiotique car ils risquent de masquer les signes d'infection sous-jacents et peuvent à terme provoquer des abcès dentaires voire de graves cellulites cervico-faciales (infections graves de la face et du cou qui diffuse rapidement dans les tissus ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital). Il serait judicieux de le rappeler au personnel des officines car beaucoup d'entre eux délivrent de l'ibuprofène en dehors des recommandations.

L'aromathérapie est également beaucoup conseillée comme alternative à la codéine dans les douleurs dentaires, principalement l'HE de clou de girofle. Cette HE est un anti-infectieux puissant et anesthésiant qui peut être appliquée directement sur la dent ou dans un bain de bouche. L'aromathérapie est une alternative naturelle aux médecines « classiques », mais cependant elle n'est pas sans risques. En effet, elle ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 15 ans, elle ne doit pas être diffusée et la durée de traitement doit être courte dans le temps car elle est hépatotoxique (il est préférable de l'associer avec une HE hépato-protectrice comme l'HE de citron). De plus, elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes et allaitantes, les patients épileptiques, les asthmatiques et par voie orale chez les patients souffrant de gastrites, ulcères gastriques, colons irritables, maladie de Crohn ou insuffisance hépatique sévère. Les HE doivent se conserver à l'abri de l'air et de la lumière, à température ambiante. Dans ces conditions, la plupart des HE peuvent se conserver 5 ans (sauf certaines essences d'agrumes qui ne se conservent qu'un an).

Les bains de bouches thérapeutiques qui contiennent des antiseptiques (Chlorhexidine ou Hexamidine) à faible dosage (Alodont, Méridol ou Eludril Care) sont à conseiller chez les patients dont les gencives saignent au brossage. En revanche, les bains de bouche à fort dosage (Hextril ou Eludril pro) sont indiqués lorsqu'il y a une suspicion d'infection en attendant une consultation. En général, ils ne doivent pas être utilisés plus de 1 à 2 semaines sans avis médical car ils peuvent déséquilibrer la flore microbienne. S'ils sont utilisés sur une longue période, il faut privilégier les bains de bouches qui ne contiennent pas d'alcool (potentiellement irritant et provoquant une sécheresse buccale). La Chlorhexidine peut brunir la langue et les dents, c'est un effet indésirable qui est néanmoins réversible à l'arrêt du traitement. Les bains de bouche ne sont pas dépourvus de contre-indication. En effet, ils ne sont pas indiqués chez les enfants ne sachant pas recracher, surtout ceux contenant de l'alcool. De plus, les bains de bouches qui contiennent de l'alcool ou des huiles essentielles (principalement l'HE de menthe poivrée qui a des propriétés antalgiques mais qui contient de la menthone qui est neurotoxique

et abortive) qui sont à éviter chez les femmes enceintes. L'Hextril contient des dérivés terpéniques qui abaissent le seuil épiléptogène, il est donc contre-indiqué chez les patients épiléptiques.

En ce qui concerne les anesthésiants locaux (Dolodent et Dentobaume), ils ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 6 ans, ils doivent être pris à distance des repas et des boissons car ils peuvent induire des troubles de la déglutition ainsi qu'un engourdissement de la langue.

Certains conseils n'ont pas été cités par les participants à l'enquête. Tout d'abord, l'application locale de froid avec des poches de glace ou des coussins chauds/froids peut atténuer les douleurs dentaires. En homéopathie, certaines souches peuvent soulager les douleurs dentaires chez les personnes qui présentent des contre-indications aux autres traitements en attendant une consultation. La souche *Pyrogenium 7CH* (infections dentaires), *Hepar Sulfuricum 15CH* (abcès dentaires) et la teinture mère de *Calendula* (apaisante, antalgique et anti-inflammatoire). La souche *Chamomilla vulgaris 9CH* peut être utilisée dans les poussées dentaires chez l'enfant. L'homéopathie peut être utilisée par tous les patients (attention tout de même aux teintures mères qui contiennent de l'alcool) et est dénuée d'effets indésirables. Afin de bien conseiller l'homéopathie, il est nécessaire d'écarter tous les symptômes en faveur d'une infection dentaire compliquée ce qui pourrait le cas échéant, retarder la prise en charge médicale.

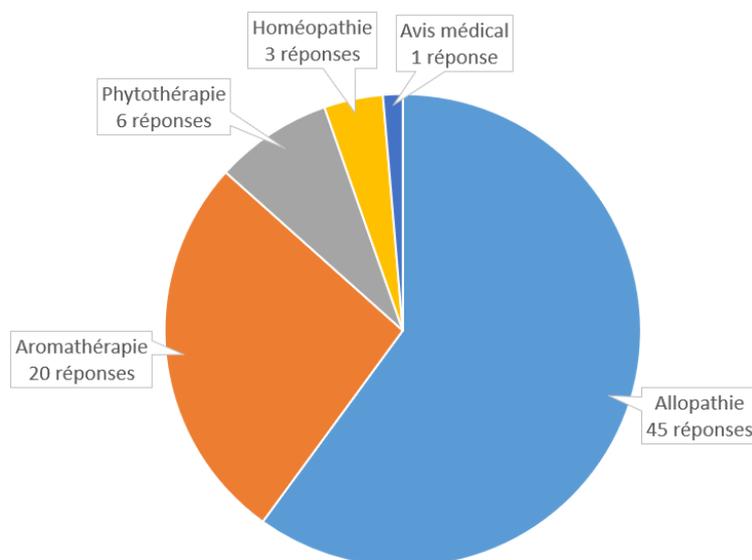
Il est indispensable d'associer des conseils hygiéno-diététiques avec toute thérapeutique comme par exemple se brosser les dents pendant 2 minutes 2 à 3 fois par jour avec une brosse à dent souple et un dentifrice spécifique, utiliser une technique de brossage adaptée et changer de brosse à dent tous les 3 mois environ. Utiliser du fil dentaire ou des brossettes interdentaires 1 fois par jour afin d'éliminer le tartre. Afin de diminuer les récurrences, avoir une bonne hygiène dentaire, manger de la nourriture tiède, limiter le tabac qui augmente les risques de surinfection, éviter les aliments acides (fruits, vinaigrette), utiliser un bain de bouche quotidien (Listerine ou Sensodyne) et consulter un dentiste tous les ans.

La thérapeutique a ses limites, il est nécessaire de conseiller une consultation chez un dentiste lorsqu'il y a des signes infectieux associés aux douleurs dentaires (fièvre, visage gonflé, mauvaise haleine, pus), des difficultés pour manger ou des pathologies associées (VIH ou cancers). Les patients sous AVK ou encore les femmes enceintes doivent également privilégier en première intention une consultation médicale.

#### 4.2.5.2. Réponses obtenues concernant les maux de tête

Parmi les 58 personnes qui conseillaient la codéine pour soulager les maux de tête (question 4), seules 55 ont répondu à cette question.

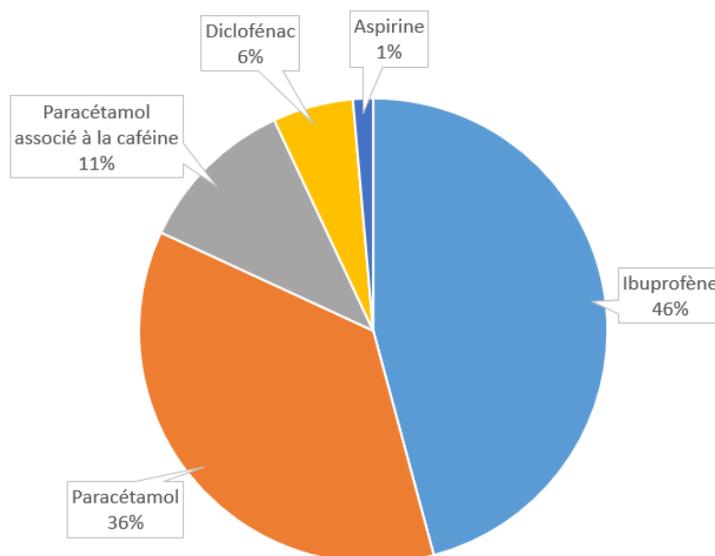
L'allopathie compte 45 réponses soit 82% des personnes ayant répondu à cette question, l'aromathérapie 20 réponses (36%), la phytothérapie 6 réponses (11%) et l'homéopathie 3 réponses (5%). 1 personne conseille aux patients souffrants de fortes céphalées de prendre en urgence un rendez-vous médical (2%). Les résultats sont illustrés dans la figure 27.



**Figure 27** : Types de produits conseillés pour traiter les maux de tête

### Allopathie

45 personnes ont mentionné des médicaments allopathiques vendus en OTC pour soulager les maux de tête, ils ont cité entre 1 et 3 médicaments. Les produits qui reviennent dans les réponses sont l'ibuprofène avec 33 réponses le paracétamol 30 réponses, le paracétamol associé à la caféine 8 réponses, le diclofénac 4 réponses et l'aspirine 1 réponse. Les résultats sont illustrés dans la figure 28.



**Figure 28** : Médicaments allopathiques cités pour traiter les maux de tête

### Aromathérapie

20 personnes sur 55 conseillent de l'aromathérapie en cas de migraine, l'HE de menthe poivrée est citée dans 11 réponses. 8 autres personnes ont notifié conseiller de l'aromathérapie dans les maux de tête sans spécifier une HE précisément. 1 personne a répondu le roll on de la marque Phytosun qui comprend un assortiment de plusieurs huiles essentielles (Menthe poivrée, Encens Oliban, Romarin officinal, Lavande fine et Eucalyptus citronné).

## Phytothérapie

On dénombre 8 réponses concernant la phytothérapie dont 4 personnes qui ont cité Céfacalm des laboratoires 3 Chênes Pharma qui contient plusieurs plantes actives (le Gingembre, le Curcuma, le Saule blanc, la grande Camomille, le clou de Girofle, la Myrrhe et le Poivre noir).

## Homéopathie

3 personnes conseillent l'homéopathie afin de soulager les céphalées dont 2 qui privilégient la souche Belladonna.

### 4.2.5.1. Analyse des réponses obtenues concernant les maux de tête

Tout comme pour les douleurs dentaires, c'est l'allopathie qui est la plus conseillée comme alternative à la codéine dans les maux de tête. Les maux de tête peuvent être de différentes origines :

- Les céphalées de tension : sensation de pression dans le crâne, comme un étau, douleurs continues et diffuses qui sont plus vives en cas de stress ;
- Les migraines : douleurs pulsatiles qui augmentent avec l'effort, sensibles à la lumière, au bruit et aux odeurs, parfois accompagnées de nausées et vomissements.

Les AINS comme l'ibuprofène et l'aspirine sont les plus conseillés. L'aspirine présente les mêmes contre-indications que l'ibuprofène (*Cf Troisième partie 4.2.5.1*) et il faut être encore plus vigilants chez les patients qui sont traités par anticoagulants oraux ou anti agrégants plaquettaires. Le paracétamol reste le traitement de première intention qu'il faut privilégier car il présente moins de contre-indications et d'effets indésirables que les AINS. Tout comme dans les douleurs dentaires, le paracétamol associé à la caféine peut être une bonne alternative chez les adultes.

L'HE de menthe poivrée est l'antimigraineux de référence. Elle présente un effet vasoconstricteur, anesthésiant local et stimulant du SNC. Cependant, quelques précautions sont à prendre : elle ne doit pas être utilisée en diffusion, elle ne doit pas être utilisée avant 7 ans par voie cutanée (elle peut provoquer des spasmes laryngés si elle est appliquée sur le visage et/ou le torse) et avant 15 ans pour la voie orale. En cas de migraine, l'HE de menthe poivrée diluée dans de l'huile végétale d'arnica ou de macadamia peut s'appliquer sur les tempes (mais à distance des yeux). Les spécialités comme les macarons, les roll-on contenant de la menthe poivrée en encore les coussins thermiques chauds/froids réutilisables sont faciles et pratiques à utiliser au quotidien. Cependant, par voie cutanée, il ne faut pas appliquer l'HE de menthe poivrée sur une grande surface à cause de l'effet froid qu'elle produit. De plus, elle est strictement contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante (*Cf Troisième partie 4.2.5.1*), chez les asthmatiques et les épileptiques.

En phytothérapie, le Céfacalm est un traitement intéressant. Il peut être utilisé en cas de crise chez l'adulte ou en traitement de fond. Le gingembre, le curcuma, le poivre noir et le saule blanc sont des anti-inflammatoires naturels. La grande camomille a un effet apaisant et est très efficace dans la prévention des migraines. Le clou de girofle ainsi que la myrrhe sont de puissants antalgiques. Cependant, le saule blanc contient des salicylés, et la grande camomille a des effets antiplaquettaires, ce traitement est contre-indiqué en cas d'allergie à l'aspirine et chez un patient traité par anticoagulants oraux.

La Belladonna 5CH est une souche homéopathique indiquée dans les maux de tête pulsatiles à raison de 5 granules toutes les heures jusqu'à ce que la douleur s'estompe.

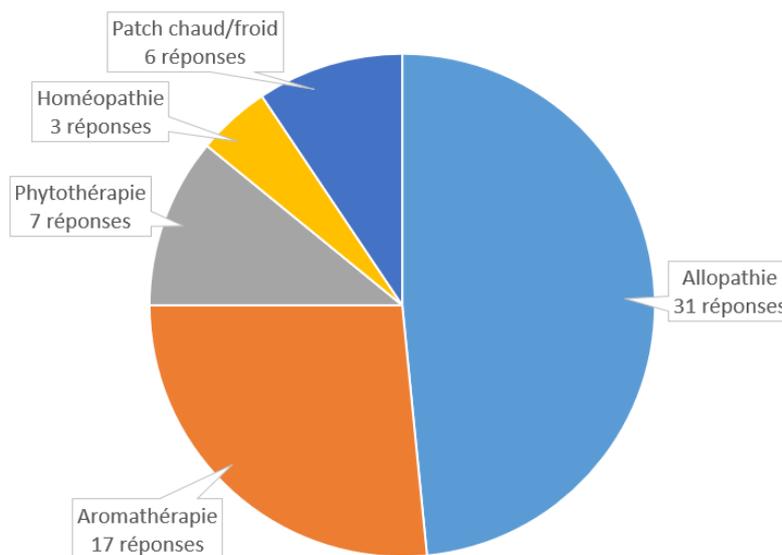
Les conseils que l'on peut associer aux différents traitements sont d'éviter les situations stressantes, les hypoglycémies (ne pas jeûner, prendre un petit déjeuner copieux) et la surconsommation de thé ou de café. Afin d'éviter les récurrences de maux de tête, il est important d'avoir un repos régulier, de pratiquer une activité physique et de s'hydrater correctement en cas de chaleur.

Dans les cas où les maux de tête sont inhabituels, surviennent brutalement, de manière très intense et/ou sont associées avec une raideur de la nuque, de la fièvre, des troubles de la vision ou des vomissements, il est nécessaire d'orienter le patient vers un médecin voire les urgences selon les cas. Lors de céphalées récurrentes qui ne cèdent pas avec les antalgiques habituels, il faut orienter le patient vers un médecin qui effectuera des examens adaptés et obtiendra alors un diagnostic (ainsi, un traitement de fond pourrait être instauré afin de limiter les crises).

#### 4.2.5.2. Réponses obtenues concernant les maux de dos

Parmi les 40 personnes qui conseillaient la codéine pour soulager les maux de dos (question 4), seules 39 ont répondu à cette question.

L'allopathie compte 31 réponses soit 79% des personnes ayant répondu à cette question, l'aromathérapie 17 réponses (43%), la phytothérapie 7 réponses (18%). Les patchs chaud/froid qui exercent une action locale ont été cités 6 fois (15%) et l'homéopathie 3 fois (8%). Les résultats sont illustrés dans la figure 29.



**Figure 29** : Types de produits conseillés pour traiter les maux de dos

#### Allopathie

31 personnes ont mentionné des médicaments allopathiques vendus en OTC pour soulager les maux de dos, ils ont cité entre 1 et 4 médicaments. Les produits qui reviennent dans les réponses sont l'ibuprofène avec 27 réponses, le paracétamol 20 réponses, les AINS locaux 4 réponses, le diclofénac 2 réponses, le kétoprofène 2 réponses et le Décontractyl (Méphénésine) baume ou comprimés du laboratoire Sanofi 2 réponses. Cependant, le Décontractyl (baume et comprimés) est retiré du marché depuis le 28 juin 2019 [62]. Les résultats sont illustrés dans la figure 30.

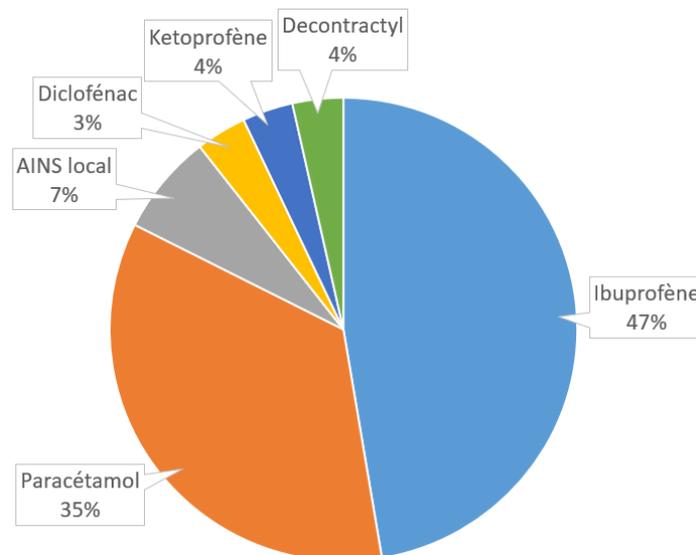


Figure 30 : Médicaments allopathiques cités pour traiter les maux de dos

### Aromathérapie

17 personnes sur 39 conseillent l'aromathérapie pour soulager des douleurs dorsales, l'HE de Gaulthérie est la plus citée avec 7 réponses. L'HE d'Eucalyptus citronné est cité 3 fois et l'HE de Lavande fine 1 fois. Les patchs d'aromathérapie contenant des assortiments d'huiles essentielles sont cités 1 fois sans marque spécifique. Le Baume Aroma (HE de girofle et de piment de la jamaïque) du laboratoire Mayoli 1 fois et le Baume Saint Bernard (Camphre, Lévomenthol extrait de l'HE de Menthe poivrée, Oléorésine de capsicum qui provient du Poivre de Cayenne) du laboratoire Merck est cité 1 fois. De plus 6 personnes citent l'aromathérapie mais sans plus de précisions. Les résultats sont illustrés dans la figure 31.

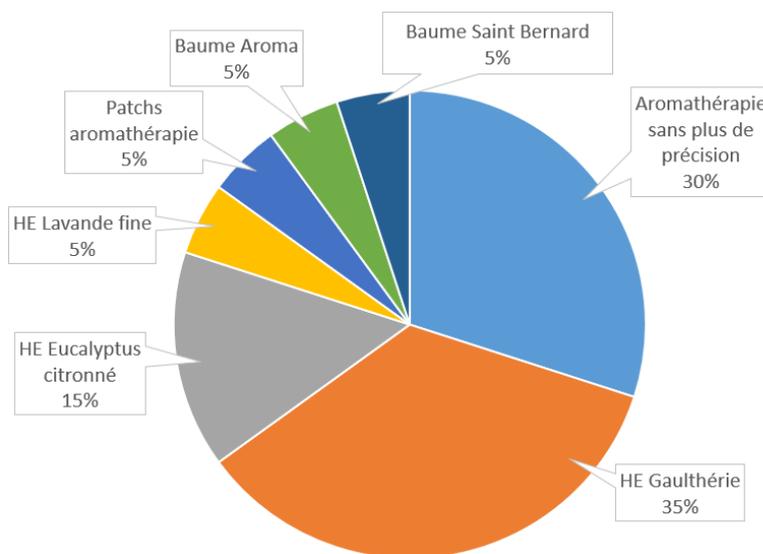


Figure 31 : Produits d'aromathérapie cités pour traiter les maux de dos

## Phytothérapie

7 personnes conseillent la phytothérapie dans le traitement des douleurs dorsales dont 1 qui cite le Myocalm (feuilles d'Oranger, Scutellaire, HE de Marjolaine, Saule blanc, curcumines et des pipérines composantes du Poivre noir) des laboratoires 3 Chênes Pharma, 1 qui cite le Nutralgic (Curcuma, Harpagophytum, grande Camomille, Saule blanc, Boswellia, Gingembre et Poivrier noir) et enfin 1 qui cite l'Harpagophytum seul.

## Homéopathie

3 personnes conseillent l'homéopathie pour soulager les maux de dos : 1 mentionne la souche Arnica, 1 autre la souche Rhus toxicodendron et 1 autre qui ne cite pas de souche particulière.

## Action locale

Les patches chaud/froid qui exercent une action locale sont mentionnés 6 fois.

### 4.2.5.1. Analyse des réponses obtenues concernant les maux de dos

Les maux de dos peuvent être d'origine musculaire (torticolis, lumbago) ou encore arthrosiques. Dans chacun de ces cas, la prise en charge thérapeutique est un peu différente.

L'allopathie reste encore majoritairement conseillée par les participants à l'enquête dans les maux de dos. Principalement les AINS comme l'ibuprofène ou le kétoprofène par voie orale. Pourtant, c'est le paracétamol qui est recommandé en première intention dans les douleurs dorsales. Les AINS locaux sont également conseillés (diclofénac, kétoprofène). Ils existent sous forme de gels à raison d'une application 3 à 4 fois par jour ou d'emplâtres. Les emplâtres sont pratiques et discrets car ils peuvent être posés entre 6, 8 ou 12h d'affilée suivant les marques tout en maintenant une activité quotidienne. Ils sont à usage unique et les différentes formes disponibles permettent de les adapter à la zone douloureuse. La durée de traitement d'AINS locaux ne doit pas dépasser 5 jours sans avis médical. Les AINS locaux présentent des contre-indications. En effets ils ne doivent pas être appliqués sur une peau lésée, ils ne doivent pas être utilisés en cas d'allergie à l'aspirine ou aux AINS. De plus, il faut éviter d'associer des AINS locaux et ceux par voie orale car cela augmenterait le risque de photosensibilisation induite par ces produits.

En ce qui concerne l'aromathérapie, l'HE de gaulthérie reste la plus citée. C'est une HE anti-inflammatoire qui produit un effet chauffant puissant. Elle contient du salicylate de méthyle, elle est donc contre-indiquée chez les patients présentant une allergie aux salicylés et elle est à éviter chez les patients sous traitement anticoagulant. De plus, elle est contre-indiquée chez les épileptiques, les femmes enceintes et allaitantes et elle est déconseillée chez les asthmatiques. Elle doit seulement être utilisée par voie cutanée, elle peut être utilisée pure chez l'adulte (attention aux échauffements) ou diluée dans de l'huile végétale d'arnica ou de calophylle chez l'enfant à partir de 7 ans. Elle est très efficace dans les tendinites, les douleurs musculaires, les sciatiques ou encore elle permet de préparer un muscle à l'effort sportif. Comme pour les AINS locaux, il est indispensable de se laver les mains après application.

L'HE d'eucalyptus citronné est également citée. Il s'agit d'une HE anti-inflammatoire et antalgique indiquée dans le traitement des tendinites, les douleurs musculaires et les courbatures. Elle peut être

utilisée chez l'enfant à partir de 7 ans. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante, chez les patients épileptiques et elle est déconseillée chez les patients asthmatiques.

En ce qui concerne les baumes chauffants comme le baume Aroma et le baume Saint Bernard, ils contiennent du piment et/ou du camphre qui ont un effet antalgique chauffant, décontracturant et anti-inflammatoire. Ils sont indiqués dans les douleurs musculaires et tendino-ligamentaires. Ils peuvent être appliqués 1 à 2 fois par jour en massage s'il n'y a pas de lésions anatomiques, sur une peau non lésée pendant au maximum 5 jours. Ils contiennent des dérivés terpéniques contre-indiqués chez les épileptiques, les femmes enceintes et allaitantes. Les personnes présentant une allergie aux salicylés et les enfants de moins de 15 ans ne peuvent pas non plus les utiliser.

Les produits de phytothérapie comme le Nutralgic ou le Myocalm contiennent des plantes anti-inflammatoires (curcuma, cassis, saule, reine des prés et le gingembre). L'HE de marjolaine et le boswellia sont des antalgiques, l'oranger amer est apaisant et relaxant et l'harpagophytum améliore le confort articulaire. Ce sont des produits indiqués chez les adultes surtout dans les douleurs musculaires, notamment les contractures. Ils sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les personnes allergiques aux salicylés, chez les patients sous traitement anticoagulant. Ils sont déconseillés en cas d'ulcères gastriques ou calculs rénaux.

Les patchs chauffant à usage unique (Thermacare, Synthol kiné patchs chauffants, Actipoche patchs chauffants) ou les coussins thermiques chauds/froids réutilisables (Nexcare, Actipoche, Argicalm) ont des propriétés antalgiques et anti-œdémateuses (seulement le froid) qui peuvent soulager les douleurs dorsales. Le froid est plutôt préconisé dans les douleurs de type arthrosique et le chaud dans les douleurs musculaires. En effet, la chaleur dilate les vaisseaux sanguins, elle augmente la circulation sanguine ce qui facilite l'élimination des toxines (d'où l'importance d'échauffer ses muscles avant et après le sport). Il est important de respecter les durées d'application des fabricants, de ne poser qu'un patch par jour sur une peau propre et sèche. Les patchs ne doivent pas être utilisés sans avis médical chez les diabétiques, les patients présentant des troubles veineux ou des pathologies cardiaques. Les coussins thermiques réutilisables ne doivent pas être appliqués à même la peau mais séparés par un linge, la durée de pose est de maximum 15/20 minutes pour un coussin froid afin de ne pas geler les tissus cutanés.

En homéopathie, l'Arnica montana 7CH est indiqué en cas de traumatismes musculaires, courbatures ou encore claquage. Rhus toxicodendron 7CH est indiqué dans les douleurs arthrosiques, les courbatures ou le surmenage physique. Ces deux souches peuvent être utilisées ensemble dans les douleurs dorsales à raison de 3 granules de chaque 3 fois par jour.

Les conseils que l'on peut associer aux différentes thérapeutiques sont d'avoir une literie de bonne qualité, se tenir dans une bonne position (dos droit), avoir une bonne hygiène de vie et pratiquer une activité physique régulière non traumatisante (par exemple la natation qui sollicite la musculature dorsale et ventrale). Il peut être également conseillé de porter une ceinture lombaire lors d'efforts répétés afin d'éviter les récurrences de dorsalgies.

Il est nécessaire de consulter un médecin dans le cas d'une lombalgie chronique, d'une récurrence, de névralgies, sciatalgies ou cruralgies qui ne cèdent pas après 3 jours. Également lorsque la douleur est très intense et/ou apparaît soudainement et/ou à la suite d'un traumatisme ou d'un effort intense ou enfin si elle est associée à de la fièvre, des vomissements ou des troubles urinaires.

#### 4.2.5.2. Réponses obtenues concernant la toux sèche

Parmi les 58 personnes qui conseillaient la codéine pour soigner la toux sèche (question 4), seules 55 ont répondu à cette question.

L'allopathie compte 23 réponses soit 42% des personnes ayant répondu à cette question, la phytothérapie 22 réponses (40%), l'aromathérapie 15 réponses (27%) et l'homéopathie 12 réponses (22%). Les résultats sont illustrés dans la figure 32.

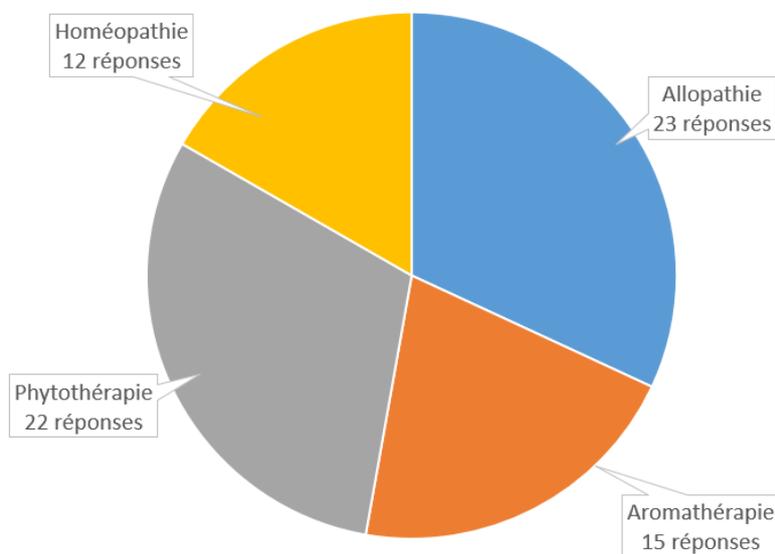


Figure 32 : Types de produits conseillés pour traiter la toux sèche

#### Allopathie

23 personnes ont mentionné des médicaments allopathiques vendus en OTC pour traiter la toux sèche, ils ont cité entre 1 et 2 médicaments. Les produits qui reviennent dans les réponses sont l'Oxomémazine avec 23 réponses. L'Hélicidine du laboratoire Therabel ainsi que le sirop Vicks pectoral (pentoxivérine) du laboratoire Procter et Gamble ont chacun été cités 1 fois.

#### Aromathérapie

15 personnes sur 55 conseillent de l'aromathérapie pour réduire la toux sèche. Le sirop Bronchosec (HE Pin, HE Sapin baumier, HE Genévrier, HE Myrte rouge, baume de Copaïba, Gingembre et miel) du laboratoire Phytosun est le plus cité avec 6 réponses. Ensuite, l'HE de Cyprès seule est citée 3 fois, les capsules d'aromathérapie sont citées 2 fois mais aucune marque n'est spécifiée, le sirop Aromaforce (HE d'Eucalyptus globuleux, HE de Citron, HE de Pin sylvestre, HE de Sarriette et HE de Cannelle de Chine) du laboratoire Pranarom est cité 2 fois également. L'HE d'Eucalyptus radié seule est mentionnée 1 fois. Les résultats sont illustrés dans la figure 33.

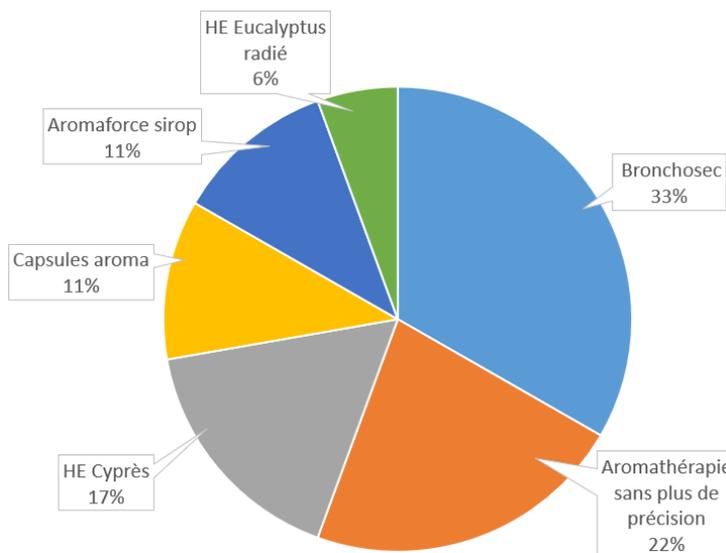


Figure 33 : Produits d'aromathérapie cités pour traiter la toux sèche

### Phytothérapie

22 personnes sur 55 conseillent de la phytothérapie afin de soulager la toux sèche. 10 personnes conseillent le sirop Phytoxil (extraits de Mauve, Thym, Plantain et miel) du laboratoire Sanofi, 5 le sirop Prospan (Lierre grim pant) du laboratoire Mediflor, 3 le sirop adulte Grintuss (Grindélia, Plantain, Hélicryse, HE eucalyptus, HE anis étoilé, HE citron, miel), 2 le propolis, 1 l'Actirub adulte sirop (Camomille, Plantain, Sureau noir, Romarin, Olivier, Propolis, pépins de Pamplemousse, bourgeons de feuilles de Cassis, bourgeons de Pin, Pamplemousse, HE Eucalyptus, miel) du laboratoire Santé Verte et enfin 6 n'ont pas cité de marque particulière. Les résultats sont illustrés dans la figure 34.

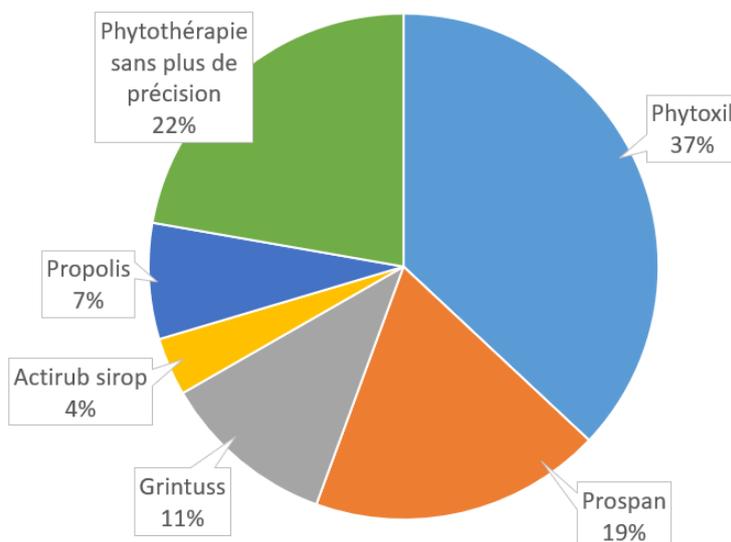


Figure 34 : Produits de phytothérapie cités pour traiter la toux sèche

## Homéopathie

12 personnes conseillent l'homéopathie dans la toux sèche notamment le sirop Stodal (Antimonium tartaricum 6 CH, Bryonia 3 CH, Coccus cacti 4 CH, Drosera 3 CH, Ipeca 3 CH, Rumex crispus 6 CH, Spongia tosta 4CH, Sticta pulmonaria 3 CH) du laboratoire Boiron ou Stodaline, son équivalent sans sucre et sans alcool qui sont cités 8 fois. Le sirop Drosetux (Arnica montana 4 CH, Belladonna 4 CH, Cina 4 CH, Coccus cacti 5 CH, Corallium rubrum 4 CH, Cuprum metallicum 5 CH, Drosera 4 CH, Ferrum phosphoricum 5 CH, Ipeca 4 CH, Solidago virga aurea 3 DH) du laboratoire Boiron est cité 6 fois, la souche Drosera composé seule 2 fois. De plus 5 personnes n'ont pas cité de souche spécifique.

### 4.2.5.1. Analyse des réponses obtenues concernant la toux sèche

En ce qui concerne la toux sèche, les réponses sont plus mitigées. L'allopathie reste tout de même la plus citée, principalement le sirop antihistaminique H1 oxoméazine. C'est un médicament allopathique d'action centrale qui peut être utilisé chez l'enfant à partir de 2 ans dans les toux sèches à prédominance nocturne. En effet, les sirops anti-H1 présentent de nombreux effets indésirables anticholinergiques : somnolence, sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation. Il faut également noter des contre-indications, par exemple les troubles de la rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé. La pentoxyverine présente dans le Vicks pectoral est également un antitussif à action centrale qui est contre-indiqué chez les asthmatiques. En revanche, l'hélicidine qui est extraite des escargots de Bourgogne est un antitussif à action périphérique, elle est indiquée chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans. Pour les enfants de moins de 2 ans, seul le glycérol composant du petit Drill peut être utilisé (à partir de 6 mois). C'est également un antitussif à action périphérique.

La phytothérapie est très conseillée comme alternative à la codéine dans la toux sèche, principalement le sirop Phytoxil qui est indiqué dans les toux sèches et grasses à partir de 2 ans. Le plantain et le miel ont une action apaisante en tapissant les muqueuses d'un film protecteur. Le thym a une action anti-oxydante et anti-infectieuse. Le Prospan, quant à lui, est indiqué dans le traitement des toux sèches et grasses à partir de 30 mois. Le lierre qu'il contient lutte contre l'inflammation des bronches et des voies respiratoires. Le sirop pour adultes Grintuss contient principalement du grindélia qui a des propriétés expectorantes et antibactériennes, le miel et le plantain qui tapissent et protègent les muqueuses et l'hélicryse qui calme l'irritation de la trachée. En général, les sirops ne se conservent pas longtemps après ouverture, il est nécessaire de les jeter après la durée de traitement préconisée si le flacon n'est pas vide. En ce qui concerne les sirops contenant du sucre, il faut en alerter les patients diabétiques. Le Propolis est un composant de la ruche qui a des propriétés antiseptiques, antibactériennes et antioxydantes. Dans les spécialités pharmaceutiques, on peut le retrouver dans des capsules, sous forme de spray, pastilles, dans des sirops ou encore dans des ampoules. En cas de toux sèche, le Propolis est efficace pour apaiser une gorge irritée.

En aromathérapie, il existe de nombreuses HE spécifiques des voies respiratoires. Le sirop Bronchosec est cité 6 fois. Il contient notamment du pin sylvestre et du sapin baumier qui sont des antitussifs naturels, décongestionnants et assainissants. La myrte rouge est un décongestionnant et un fluidifiant et le genévrier a des propriétés anti-inflammatoires. Ce sirop ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans, chez la femme enceinte et allaitante, chez le patient épileptique et l'insuffisant rénal. Il doit être évité chez l'asthmatique et la durée de traitement ne doit pas dépasser 7 jours. L'HE de cyprès peut être utilisée seule comme antitussif à raison de 2 gouttes 3 à 4 fois par jour par voie orale chez l'adulte. Elle a également des propriétés antiseptiques, toniques, antalgiques et stimulantes. En principe, il est conseillé de prendre les spécialités à base d'HE par voie orale au milieu des repas afin de limiter les remontées qui pourraient être désagréables. Il est également possible à partir de 12 ans

d'effectuer des inhalations d'HE de cyprès ou de capsules renfermant plusieurs HE (Perubore, Aromaforce de Pranarom, capsules de Phytosun) 3 à 4 fois par jour pendant 10/15 minutes. Il est conseillé d'attendre au minimum 30 minutes à 1 heure avant de sortir dehors après une inhalation. Attention tout de même, le cyprès contient du cédrol qui a des propriétés oestrogéniques, c'est pourquoi il est contre-indiqué en cas d'antécédents de cancers hormono-dépendants.

L'homéopathie est davantage conseillée dans les toux sèches que dans l'antalgie. En effet, c'est un arsenal thérapeutique notamment disponible pour les jeunes enfants et les femmes enceintes. Le sirop Stodal et son homologue sans sucres et sans alcool Stodaline sont indiqués dans les toux sèches et grasses à partir de 2 ans. Cependant, à cause de la présence d'alcool dans le Stodal, je préfère le réserver aux adultes et ne pas le conseiller aux femmes enceintes. Le Stodal existe également en granules, pour les enfants de moins de 6 ans, il est nécessaire de diluer les granules dans de l'eau. Le sirop Drosetux, quant à lui, est seulement indiqué dans le traitement des toux sèches à partir de 30 mois

Les règles hygiéno-diététiques à associer, sont la désobstruction rhino-pharyngée si encombrement nasal, une hydratation régulière de préférence avec une boisson chaude, une température de chambre à 19/20°C, dormir avec la tête surélevée, humidifier l'atmosphère et d'éviter le tabac.

Une consultation médicale est préférable lors d'une toux chez le nourrisson, si on ne remarque pas d'amélioration après 5 jours de traitement, si la toux est associée à de la fièvre, s'il y a des difficultés respiratoires, des reflux gastro-œsophagiens ou une toux iatrogène (particulièrement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

#### 4.2.5.2. Réponses obtenues concernant les règles douloureuses

Parmi les 2 personnes qui conseillaient la codéine pour soulager les douleurs liées aux règles, 1 conseille à présent l'HE de Basilic et la deuxième conseille de l'ibuprofène.

#### 4.2.5.1. Analyse des réponses obtenues concernant les règles douloureuses

Les AINS sont les antalgiques recommandés en première intention, principalement l'ibuprofène et le kétoprofène s'il n'y a pas de contre-indications. L'aspirine est à éviter car c'est un fluidifiant qui pourrait augmenter les pertes sanguines. En deuxième intention on retrouve le paracétamol associé à un antispasmodique (le Spasfon). La chaleur (bouillottes, bains chaud) et l'activité physique pendant les règles peuvent également soulager les douleurs.

L'HE de basilic qui a été citée par un participant à l'enquête a des propriétés spasmolytiques, anti-inflammatoires et antalgiques puissants. Elle doit être utilisée par voie orale quelques jours uniquement à raison de 1 goutte 3 à 4 fois par jour chez l'adulte. Elle a un effet sédatif qui peut provoquer des somnolences dans la journée. Elle est contre-indiquée chez les patients épileptiques et déconseillée chez les asthmatiques.

#### 4.2.6. Question 5 : part de marché des antalgiques codéinés

**Avant le 12 juillet 2017, les produits codéinés représentaient approximativement quelle part de marché des médicaments ANTALGIQUES sans ordonnance ? (de 0 à 100%)**

##### 4.2.6.1. Réponses obtenues à la question 5

115 personnes sur 116 ont répondu à cette question.

La part de marché des produits codéinés antalgiques représentait environ 33% des d'antalgiques vendus sans ordonnance avant l'arrêt. Les résultats s'étalent entre 0% et 80% (pharmacies de quartier 32%, pharmacies de centre-ville 38%, pharmacies d'hypermarchés 32%, pharmacies en zone touristique 30% et pharmacies rurales 33%).

#### 4.2.7. Question 5' : part de marché des antitussifs codéinés

**Avant le 12 juillet 2017, les produits codéinés et les autres antitussifs opiacés représentaient approximativement quelle part de marché des médicaments ANTITUSSIFS sans ordonnance ? (de 0 à 100%)**

##### 4.2.7.1. Réponses obtenues à la question 5'

115 personnes sur 116 ont répondu à cette question.

La part de marché des produits codéinés antitussifs représentait approximativement 43% des d'antalgiques vendus sans ordonnance avant l'arrêt. Les résultats s'étalent entre 0% et 90% (pharmacies de quartier 40%, pharmacies de centre-ville 44%, pharmacies d'hypermarchés 50%, pharmacies en zone touristique 35% et pharmacies rurales 44%).

##### 4.2.7.1. Analyse des réponses obtenues aux question 5 et 5'

En ce qui concerne les questions 5 et 5', les résultats sont subjectifs, les participants ont dû évaluer personnellement leurs ressentis sur les questions. Il n'y a pas de moyens qui permettraient de donner un chiffre précis sur la part de marché que représentaient les produits codéinés sur la vente des médicaments antalgiques et antitussifs sans ordonnance.

Néanmoins, on peut noter qu'il n'y a pas de différences significatives dans les résultats en prenant en compte la localisation de l'officine (quartier, centre-ville, hypermarché, zone touristique ou milieu rural). Les résultats ne s'éloignent pas significativement de la moyenne générale constituée de toutes les réponses, à savoir environ 33% des médicament antalgiques et 43% des médicaments antitussifs vendus sans ordonnance.

#### 4.2.8. Question 6 : modes de dispensation de la codéine sans ordonnance

##### La principale partie des ventes de produits codéinés se faisait suite à : (QCS)

- Une demande directe d'un patient     Un conseil de votre part     Une ordonnance  
 Autre : \_\_\_\_\_

##### 4.2.8.1. Réponses obtenues à la question 6

Les 116 participants à l'enquête ont répondu à cette question. Les résultats sont assez partagés, mais en général, la dispensation de la codéine se faisait suite à une demande du patient qui souhaitait spécifiquement de la codéine ou un produit codéiné dans 40% des cas. Dans 33% des cas, la dispensation se faisait suite à un conseil pharmaceutique après avoir évalué quel produit serait le plus adapté et dans 27% des cas, sur présentation d'une ordonnance (figure 35).

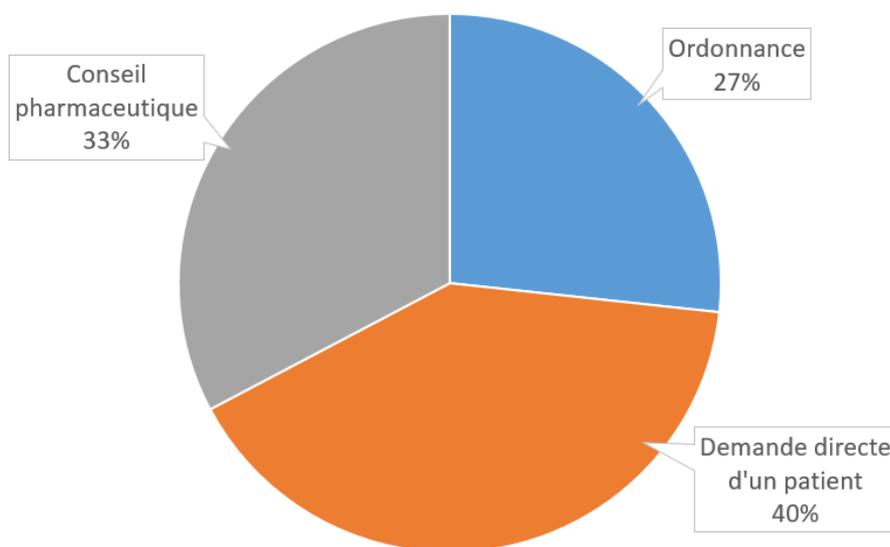


Figure 35 : Modes de dispensation de la codéine sans ordonnance

##### 4.2.8.1. Analyse des réponses obtenues à la question 6

La principale partie des délivrances de codéine se faisait à la suite d'une demande spontanée du patient. On pourrait considérer dans un premier temps que ce sont des patients habitués à prendre de la codéine (par exemple dans le cas de douleurs chroniques, céphalées ou addiction). Ou alors des patients qui souhaitent utiliser la codéine à des fins récréatives (une personne qui demande spécifiquement de la codéine sans en connaître vraiment l'indication ou en associant le Phénergan). Ou encore une personne renseignée qui souhaite traiter une douleur aiguë intense et/ou non soulagée par des antalgiques de la palier 1.

Afin de déterminer si la demande est fondée, il est important de souligner quelques points, et cela concerne n'importe quel type de produit :

- Se demander pour qui est destiné le produit et quel était l'âge de la personne ;
- Se renseigner pour quelles indications la personne souhaite utiliser le produit et s'il serait adapté ;

- Se renseigner sur les comorbidités du patient et sur son traitement chronique afin de déceler d'éventuelles CI et interactions médicamenteuses ;
- Demander au patient s'il a récemment consommé le produit ou tout autre médicament. Prendre en compte les intervalles de prises le cas échéant ;
- Expliquer la posologie, les précautions d'emploi et la durée de prise du produit ;
- Mettre en garde sur les éventuels effets indésirables.

Ces points s'appliquent également lorsque l'on conseille un produit au comptoir.

De plus, en ce qui concerne une ordonnance, il faut établir une *analyse réglementaire* en amont :

- Le pharmacien s'assure de l'authenticité de la prescription (cohérence médicale et rédactionnelle, type d'ordonnance, signature) ;
- Il s'assure de l'habilitation du prescripteur à prescrire les médicaments mentionnés sur l'ordonnance ;
- Les médicaments prescrits doivent être rédigés conformément aux règles définies par le CSP ;
- La durée de traitement mentionnée ne peut excéder 12 mois. Elle peut être cependant réduite pour certaines classes de médicaments (psychotropes, stupéfiants et assimilés stupéfiants) ;

S'en suit alors une *analyse pharmacologique* de la prescription :

- Vérifier le respect de l'indication prévue dans l'AMM ;
- Examiner le rythme des prises en fonction de la durée du traitement ;
- S'assurer de l'absence de redondance et de prescription ou consommation abusive ;
- Détecter les erreurs de médicament, de posologies, de voie d'administration, de durée de traitement ;
- Détecter les interactions médicamenteuses, les CI et les effets indésirables potentiels.

#### 4.2.9. Question 7 : produits codéinés OTC les plus vendus avant l'arrêté

**Quels produits codéinés OTC vendiez-vous le plus ? (plusieurs exemples souhaités)**

---



---



---

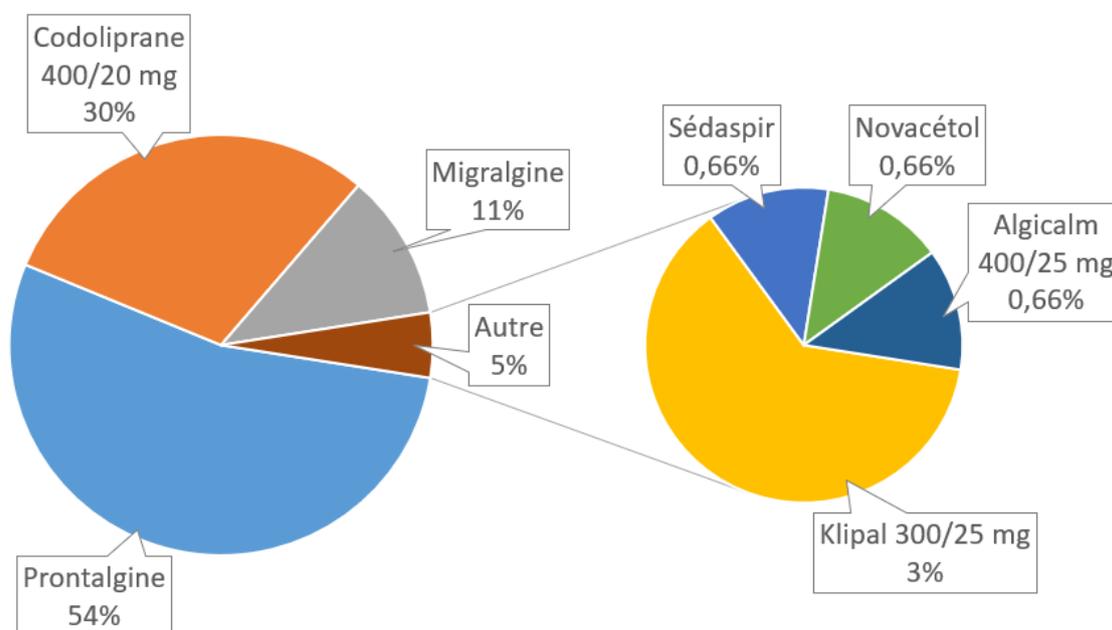
Sur 116 personnes, 110 ont répondu à cette question sur les produits codéinés disponibles en vente libre et les plus vendus avant l'arrêté.

Cependant, 4 personnes ont cité « Dafalgan codéiné » qui était déjà sur ordonnance avant l'arrêté, 1 a cité « Antarène » également sur ordonnance avant l'arrêté. 1 participant a cité « Lamaline » et « Izalgi », ces deux produits contiennent de la poudre d'opium et non de la codéine et ils étaient également sur ordonnance avant l'arrêté. 1 personne a cité « Phénergan » qui contient de la prométhazine (antihistaminique) et non de la codéine. 2 personnes ont cité les sirops « Biocalyptol » et « Codotussyl » qui contiennent de la pholcodine qui n'est plus disponible en vente libre depuis avril 2011 [63]. Et enfin, 5 personnes ont cité « sirop antitussif » ce qui n'est pas assez précis afin d'en extraire un résultat. Ces différentes réponses ne sont pas recevables et donc pas prises en compte dans le résultat final.

Les participants ont cité entre 1 et 6 réponses différentes.

#### 4.2.9.1. Réponses obtenues concernant les douleurs

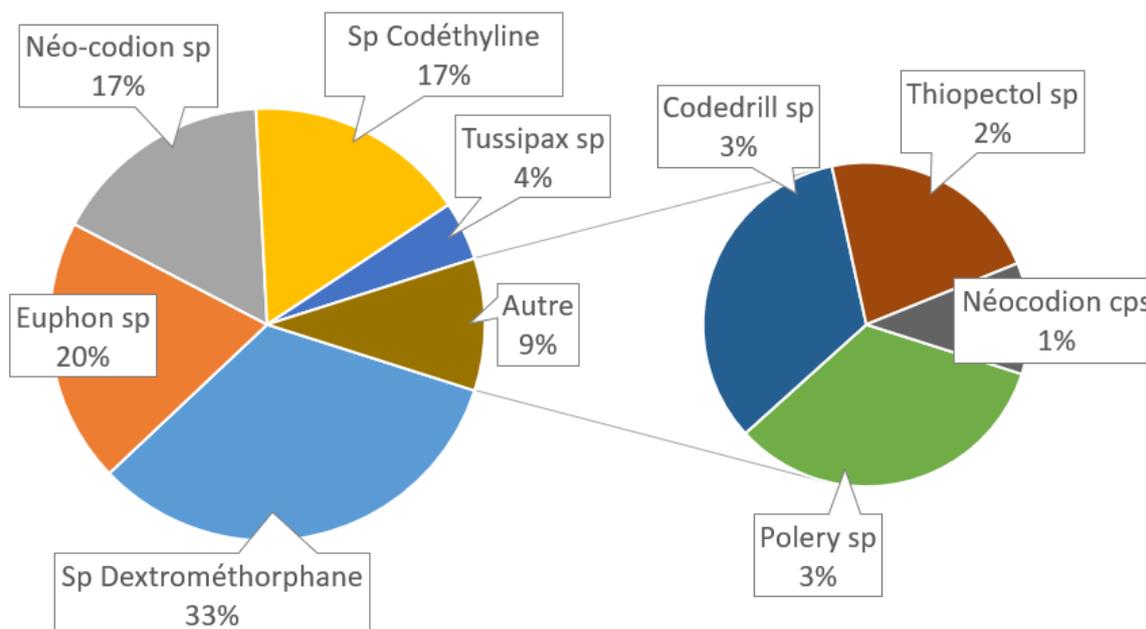
En ce qui concerne les douleurs, la Prontalgine (Paracétamol, Caféine et Codéine) est le médicament le plus mentionné avec 86 réponses sur 110. Le Codoliprane (Paracétamol, Codéine) 400/20 mg est cité 48 fois, la Migralgine (Paracétamol, Caféine et Codéine) 18 fois, le Klipal 300/25 mg (Paracétamol, Codéine) 5 fois, Le Sédaspir (Aspirine, Caféine, Codéine), le Novacétol (Paracétamol, Aspirine, Codéine) et l'Algicalm 400/25 mg (Paracétamol, Codéine) sont chacun cités 1 fois. Les résultats sont illustrés dans la figure 36.



**Figure 36** : Les produits codéinés OTC indiqués dans le traitement de la douleur les plus vendus avant l'arrêt

#### 4.2.9.1. Réponses obtenues concernant la toux sèche

Par ailleurs, parmi les médicaments dérivés de l'opium indiqués dans le traitement de la toux sèche, les sirops (sps) composés de dextrométhorphanes sont les plus cités avec 30 réponses sur 110 : le Tussidane (laboratoire Elerté), Clarix toux sèche dextrométhorphanes (laboratoire Cooper), Atuxane (laboratoire Merck), Vicks toux sèche (laboratoire Procter et Gamble), Humex toux sèche (laboratoire Urgo), Drill toux sèche (laboratoire Pierre Fabre), et Euphonyll (laboratoire Mayoli Spindler). Le sirop Euphon (codéine, érysimum) du laboratoire Mayoli Spindler est cité 18 fois et le sirop Néo-Codion (codéine) du laboratoire Bouchara 15 fois. Les sirops à base de codéthyline (Peter's sirop du laboratoire Merck et Clarix toux sèche codéthyline du laboratoire Cooper) 15 fois également, le sirop Tussipax (codéine et codéthyline) du laboratoire Bailleul 4 fois, le sirop Polery (codéine, érysimum) du laboratoire Pierre Fabre 3 fois, le sirop Codedrill (codéine) du laboratoire Pierre Fabre 3 fois, le sirop Thiopectol (codéine, terpène) du laboratoire Gifrer Barbezat 2 fois et le Néo-Codion en comprimés ou cps (codéine) du laboratoire Bouchara 1 fois. Les résultats sont illustrés dans la figure 37.



**Figure 37 :** Les produits codéinés OTC indiqués dans le traitement de la toux sèche les plus vendus avant l'arrêt

#### 4.2.9.1. Analyse des réponses obtenues à la question 7

Parmi les 7 médicaments antalgiques codéinés les plus vendus avant l'arrêt, 3 ont reçu un arrêt de commercialisation depuis et parmi les 16 spécialités antitussives codéinées, 10 ne sont plus commercialisées. En effet, seulement la Prontalgine, le Codoliprane 400/20 mg, le Klipal 300/25 mg et le Novacétol pour l'antalgie et le Tussidane, l'Euphon, le Polery, le Néo-Codion sirop et comprimés et le Tussipax pour les spécialités antitussives sont encore commercialisées (*Cf Deuxième partie 1.1 et 1.2*). Ces arrêts de commercialisations sont intimement liés à l'arrêt du 12 juillet 2017. En effet, ces médicaments étaient surtout vendus hors ordonnance et non remboursés par la sécurité sociale (et donc très peu prescrits par les médecins), et cela présageait une baisse du nombre de ventes. En effet, la deuxième enquête que j'ai effectué dans les officines qui évalue l'impact de la nouvelle réglementation sur les ventes de produits codéinés (notamment la Prontalgine, le Codoliprane, les sirops Euphon et Néo-Codion et le Néo-Codion comprimés) a démontré une chute des ventes. Parmi les produits qui sont encore sur le marché et cités par les participants, seule la Prontalgine, le Novacetol et le Néo-Codion en comprimés ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Le fait qu'ils soient peu prescrits par les médecins et qu'ils ne soient pas remboursés par la sécurité sociale pourrait induire leurs retraits du marché à court ou moyen terme.

Avant l'arrêt, beaucoup de marques OTC proposaient des sirops à base de dextrométhorpane avec sensiblement la même composition. Les ventes de ces sirops se faisaient dans toutes les pharmacies de l'enquête mais les marques vendues n'étaient pas les mêmes. Ce sont les marchés conclus entre les différentes officines et les laboratoires qui rythmaient alors les délivrances.

Aujourd'hui, les spécialités codéinées ne sont disponibles que sur ordonnance. Pourtant les conseils associés à la délivrance ne doivent pas être oubliés. A savoir, il ne faut pas associer les antalgiques codéinés avec d'autres spécialités contenant du paracétamol et/ou de la codéine (et de l'aspirine pour le Novacétol) afin de ne pas dépasser la dose maximum par prise et la dose journalière. Il est nécessaire de respecter un intervalle d'au moins 4 à 6 heures entre les prises. Concernant tous les produits

codéinés, il faut alerter le patient sur les risques de somnolence que peuvent provoquer ces médicaments, surtout en cas d'activités qui doivent nécessiter une vigilance accrue (conduite de véhicules ou utilisation de machines). La consommation d'alcool pendant ces traitements peut également accentuer la somnolence. De plus, les spécialités codéinées peuvent provoquer une constipation comme tous les opiacés. Il est donc particulièrement important d'inciter les personnes âgées à d'hydrater régulièrement, de consommer des fibres et de pratiquer une activité physique si possible. Enfin, il faut signaler aux patients l'importance de respecter la durée de traitement afin d'éviter les addictions liées à des consommations répétées.

#### 4.2.10. Question 8 : délivrance de spécialités à base de codéine après l'arrêté

**À présent, il vous arrive de "dé-lister" des produits codéinés : (QCS)**

Souvent       Parfois       Très occasionnellement       Jamais

##### 4.2.10.1. Réponses obtenues à la question 8

115 personnes sur 116 ont répondu à cette question. Parmi ces 115 personnes, depuis la nouvelle réglementation, 86 ne délivrent jamais de médicament codéiné sans ordonnance médicale (dont 7 étudiants en pharmacie, 57 pharmaciens et 22 préparateurs), 27 en délivrent très occasionnellement (dont 5 étudiants en pharmacie, 21 pharmaciens et 2 préparateurs) et 2 parfois (dont 1 étudiant en pharmacie et 1 pharmacien).

#### 4.2.11. Question 8' : raisons évoquées

**Si oui pourquoi ?**

---

---

---

##### 4.2.11.1. Réponses obtenues à la question 8'

29 personnes sur les 115 ayant répondu à la question 8 admettent délivrer parfois ou très occasionnellement de la codéine sans ordonnance. Parmi ces 29 personnes, 3 n'ont pas donné de raison et les autres ont donné entre 1 et 2 raison(s).

La principale raison évoquée est de soulager un patient douloureux en urgence (notamment des douleurs dentaires) quand un rendez-vous médical ne peut pas être pris en urgence ou le week-end, cette raison elle est citée 13 fois. Ensuite, il arrive parfois que la codéiné soit délivrée sans ordonnance à des habitués de la pharmacie ayant une prescription de codéine qui n'est plus valide ou dans l'attente d'un rendez-vous médical (9 réponses). 2 réponses concernent les toxicomanes non sevrés afin de soulager leurs symptômes de manque, 2 réponses pour un usage personnel, 1 réponse pour une personne qui cède la délivrance à la suite d'une grande insistance du patient et enfin 1 réponse dans le cas d'une délivrance pour un confrère (pharmacien ou médecin). Les résultats sont illustrés dans la figure 38.

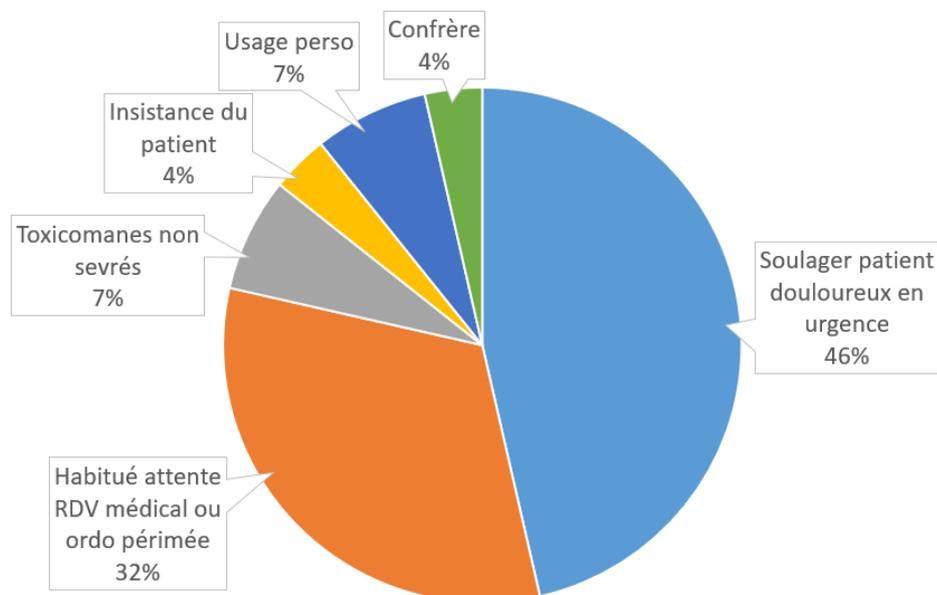


Figure 38 : Raisons données pour délivrer de la codéine sans ordonnance

#### 4.2.11.1. Analyse des réponses obtenues aux questions 8 et 8'

Grâce aux réponses données à la question 8, on constate 54% des étudiants en pharmacie déclarent délivrer de la codéine sans ordonnance, 27% des pharmaciens et seulement 8% des préparateurs.

Plus de la moitié des étudiants en pharmacie qui ont participé à l'enquête affirment délivrer parfois ou très occasionnellement de la codéine sans ordonnance. Les principales raisons évoquées sont de soulager un patient douloureux ou de rendre service à un patient habitué de la pharmacie qui se présente avec une ordonnance qui n'est plus valide. On peut se demander si ces étudiants prennent eux-mêmes cette initiative ou s'ils délivrent avec l'accord du pharmacien qui les encadre. Dans le cas où ils décident eux-mêmes de délivrer de la codéine sans ordonnance, cela peut être une preuve de leur immaturité dans leurs prises de décisions et d'un manque d'expérience au comptoir. Ou alors sont-ils plus susceptibles de céder face à un patient, qui peut se montrer insistant voire agressif, à cause d'un manque de confiance en eux. Enfin, ils n'ont peut-être pas encore conscience des risques encourus, par le pharmacien qui est responsable de leurs actes, ou par le patient.

27% des pharmaciens de l'enquête affirment délivrer dans de certains cas de la codéine sans ordonnance. Cependant eux, contrairement aux étudiants en pharmacie, sont responsables de leurs actes. Les raisons évoquées sont principalement de vouloir soulager un patient douloureux dans l'urgence (principalement les douleurs dentaires), un week-end ou si un rendez-vous médical rapide n'est pas envisageable. La deuxième raison la plus citée est de soulager un habitué de la pharmacie qui n'a pas eu le temps de prendre un rendez-vous médical ou dont l'ordonnance n'est plus valide. On peut se demander si un traitement à base d'antalgiques codéinés au long cours est pertinent ou non et si cette délivrance se fait dans la crainte d'un conflit ou de perdre un patient mécontent en cas de refus.

Enfin, les préparateurs sont ceux qui délivrent le moins de codéine sans ordonnance (8%). Ils agissent dans le respect des réglementations et pensent en premier lieu aux effets indésirables et aux addictions liés à la codéine ainsi qu'aux éventuels mésusages. Dans la majeure partie des cas, je pense que les préparateurs prennent leurs décisions seuls sans l'aval d'un pharmacien, ils craignent peut-être des reproches dans les cas où ils enfreindraient les règles.

#### 4.2.12. Question 8'' : signalement au médecin traitant

**Si oui, le signalez-vous au médecin traitant du patient ? (QCS)**

Souvent       Parfois       Très occasionnellement       Jamais

##### 4.2.12.1. Réponses obtenues à la question 8''

Les 29 personnes ayant répondu à la question 8 en admettant délivrer parfois ou très occasionnellement de la codéine sans ordonnance ont répondu à cette question. Parmi eux, 17 ne préviennent jamais le médecin traitant du patient dans ces cas-là (59%), 8 très occasionnellement (27%), 2 parfois (7%) et 2 souvent (7%).

##### 4.2.12.2. Analyse des réponses obtenues à la question 8''

L'un des principaux objectifs de la loi HPST (hôpital, patients, santé, territoire) de 2009 [68] est de renforcer la communication entre les différents professionnels de santé afin d'améliorer la qualité des soins et de la prise en charge des patients. D'après ces chiffres obtenus dans les réponses à la question 8'', on se rend bien compte que la coopération entre les officines et les cabinets médicaux n'est pas encore optimale. En effet, 59% des participants à l'enquête, qui affirment délivrer parfois ou très occasionnellement de la codéine sans ordonnance, ne préviennent jamais le médecin traitant du patient. En général, en officine, les pharmaciens n'ont pas systématiquement le réflexe de faire le lien entre les autres professionnels de santé du patient. Peut-être serait-il judicieux de proposer aux patients d'ouvrir, s'ils le souhaitent, un DMP (dossier médical partagé) [69] afin de l'alimenter pour que les professionnels de santé de son choix puissent avoir notamment accès à la liste de ses traitements.

#### 4.2.13. Question 9 : personne(s) ayant un comportement addictif à la codéine

**Avant le 12 juillet 2017, aviez-vous détecté des personnes ayant un comportement addictif aux produits codéinés ?**

Oui       Non

##### 4.2.13.1. Réponses obtenues à la question 9

Les 116 participants à l'enquête ont répondu à cette question. Parmi eux, 106 ont détecté des personnes ayant un comportement addictif à la codéine avant le 12 juillet 2017 et seulement 10 n'en ont pas détecté. 91% des participants à l'enquête ont détecté au moins une personne dans leurs pharmacies ayant une addiction à la codéine.

#### 4.2.14. Question 9' : délivrance de codéine aux personnes ayant une addiction

**Si oui, leur délivriez-vous les produits demandés ? Aux personnes... (QCM)**

... de passage       Toujours       Parfois       Jamais

... habituées de la pharmacie       Toujours       Parfois       Jamais

#### 4.2.14.1. Réponses obtenues à la question 9'

Les 106 personnes ayant répondu « oui » à la question précédente ont répondu à cette question.

36 personnes ne délivraient jamais de codéine aux patients de passage dans la pharmacie ayant un comportement addictif, 51 le faisait parfois et 19 toujours.

En ce qui concerne les patients addicts mais habitués de la pharmacie, 16 personnes ne leur délivraient jamais de codéine, 58 parfois et 32 toujours.

#### 4.2.14.2. Analyse des réponses obtenues aux questions 9 et 9'

On remarque que la quasi-totalité des pharmacies de l'enquête sont concernées par des patients ayant ou ayant eu des problèmes d'addiction à la codéine. Parmi les 106 participants à l'enquête, 19 soit 18%, délivraient systématiquement de la codéine à des personnes de passage dont ils avaient décelé une addiction et 32 soit 30% aux personnes habituées de la pharmacie. Je trouve ces chiffres relativement élevés. En supposant que les participants aient questionné le patient puis détecté une addiction à la codéine, pourquoi ne pas dialoguer avec lui et/ou son médecin traitant et/ou son entourage (sans aller à l'encontre du secret professionnel) afin de trouver des solutions comme par exemple l'orienter vers des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou des centres spécialisés dans le traitement de la douleur.

Pour cela, je suis consciente que les patients doivent être ouverts à la discussion, ce qui n'est pas toujours le cas. Effectivement, certains refusent de répondre aux questions et peuvent se montrer agressifs en cas de refus. La peur d'un scandale ou la peur de perdre un patient, dans le cas d'un habitué présentant une addiction, sont des motifs qui peuvent contraindre les participants à délivrer la codéine. Parfois, certains pharmaciens, préparateurs ou étudiants n'osent peut-être pas poser suffisamment de questions à cause du manque de confidentialité des comptoirs en pharmacie, d'où l'importance de disposer une zone de confidentialité.

Parmi les personnes qui refusent systématiquement une délivrance de codéine aux personnes addictes, qu'elles soient de passage (34%) ou habituées de la pharmacie (15%), les orientent-elles vers des spécialistes afin qu'elles puissent être prises en charge ? Ou alors refusent-elles tout simplement sans chercher à trouver de solutions ? Tout en sachant pertinemment que la personne addictive ira dans une pharmacie susceptible de lui délivrer ce qu'elle souhaite. Les pharmaciens sont soumis au code de déontologie des pharmaciens et que par l'article 4235-2, le pharmacien « doit contribuer à la lutte contre la toxicomanie » et par l'article 4235-7 il « doit porter secours à toute personne en danger ».

[70]

#### 4.2.15. Question 9'' : personnes qui présentaient une addiction à la codéine et qui sont aujourd'hui suivies par un médecin

**Parmi les personnes ayant une addiction à la codéine, combien présentent maintenant une prescription médicale ?**

---

---

---

#### 4.2.15.1. Réponses obtenues à la question 9''

Sur les 106 personnes ayant répondu « oui » à la question 9, 14 n'ont pas répondu à cette question ou n'avaient pas de notion de part de personnes qui était addicts à la codéine et qui maintenant présentent une ordonnance médicale.

Pour cette question, j'attendais un pourcentage ou une part de patients qui présentent une ordonnance avec des produits codéinés parmi ceux qui étaient addicts avant l'arrêt. Pourtant, la question n'a pas été comprise par tous les participants car certains ont donné un nombre de patient présentant désormais une ordonnance mais sans citer le nombre de patients qui étaient addict à la codéine avant l'arrêt. Ces résultats sont donc difficilement exploitables.

Voici les résultats :

- 38 participants répondent que 0% des patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance ;
- *17 participants répondent qu'entre 1 et 2 patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance (difficilement exploitable) ;*
- 12 participants répondent que 100% des patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance ;
- *10 participants répondent qu'entre 3 et 4 patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance (difficilement exploitable) ;*
- 6 participants répondent qu'entre 10% et 30% des patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance ;
- 5 participants répondent qu'entre 50% et 60% des patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance ;
- 1 participants répondent qu'entre 80% et 90% des patients addicts avant l'arrêt présentent aujourd'hui une ordonnance.

#### 4.2.15.1. Analyse des réponses obtenues à la question 9''

D'après les résultats de cette question, la majeure partie des patients qui présentaient une addiction à la codéine avant l'arrêt ont été perdus de vue après l'arrêt. On peut supposer que ces personnes aient décidé elles-mêmes de ralentir voire stopper leurs consommations de codéine. Ou alors, ils se sont tournés vers des centres spécialisés en addictologie afin d'être pris en charge. Peut être également qu'aujourd'hui ils obtiennent des ordonnances de codéine mais ils ont changé de pharmacie ou alors ils falsifient des ordonnances. D'après les réponses, les personnes qui étaient addictes spécifiquement au Néo-Codion en comprimés ne sont jamais revenues à la pharmacie. Il est possible qu'elles se soient tournées vers d'autres substances (comme l'héroïne) ou vers le marché noir.

Parmi ceux qui présentent aujourd'hui une ordonnance, en général ce sont des ordonnances de codéine qui émanent de leurs médecins traitants. On peut supposer qu'un diagnostic a été effectué et que le patient est suivi par son médecin. Cependant, il n'est pas rare que des médecins établissent des ordonnances de complaisance soit parce que le patient demande une ordonnance de codéine soit sous la menace. Enfin, 3 participants affirment que désormais certains patients sont sous MSO (dont la Suboxone et la Buprénorphine).

#### 4.2.16. Question 10 : refus de délivrance produits codéinés sur ordonnance

**En règle générale, vous est-il déjà arrivé de refuser une délivrance de produits codéinés à la suite d'une ordonnance ? (QCS)**

Oui       Non

##### 4.2.16.1. Réponses obtenues à la question 10

Les 116 participants à l'enquête ont répondu à cette question. 70 (60%) n'ont jamais refusé la délivrance de produits codéinés lorsqu'il y avait une ordonnance et 46 (40%) ont déjà refusé.

#### 4.2.17. Question 10' : refus de délivrance produits codéinés à la suite d'une demande spontanée du patient

**En règle générale, vous est-il déjà arrivé de refuser une délivrance de produits codéinés à la suite d'une demande spontanée du patient ? (QCS)**

Oui       Non

##### 4.2.17.1. Réponses obtenues à la question 10'

Les 116 participants à l'enquête ont répondu à cette question. 14 (12%) n'ont jamais refusé la délivrance de produits codéinés à la demande spontanée d'un patient et 102 (88%) ont déjà refusé.

#### 4.2.18. Question 10'' : pourquoi ?

**Dans les 2 cas, pourquoi ?**

---

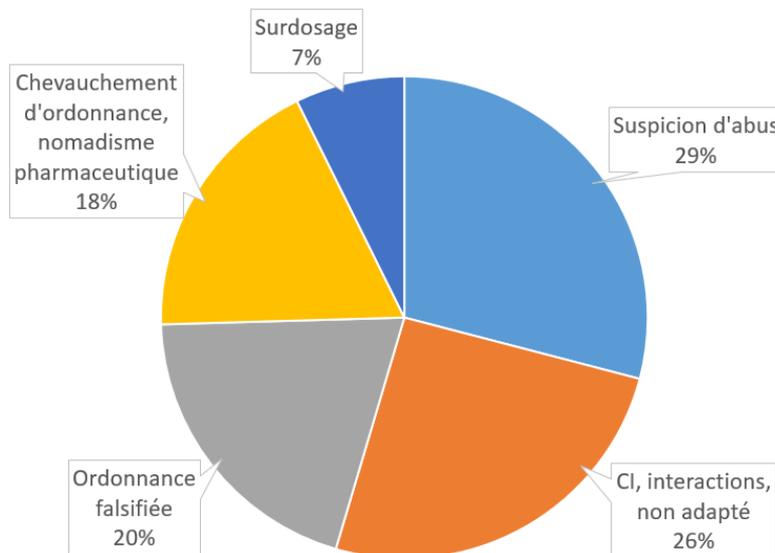
---

---

##### 4.2.18.1. Réponses obtenues à la question 10''

Parmi les 46 personnes qui ont déjà refusé une délivrance de codéine à la suite d'une ordonnance, 4 n'ont pas expliqué pourquoi. Les participants ont cité entre 1 et 2 propositions.

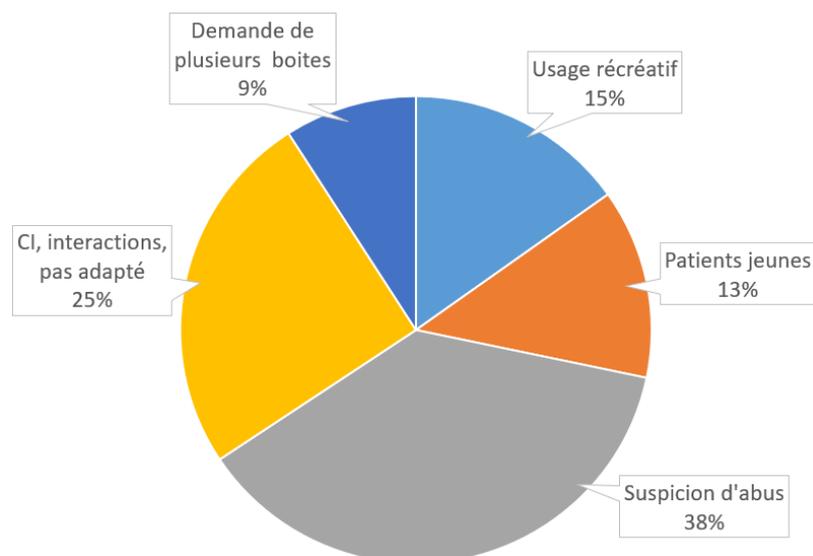
Dans 16 cas, il y a refus de la délivrance car soupçons d'abus ou de mésusages de la part du patient. 14 réponses concernent une contre-indication ou CI (notamment l'asthme), une interaction médicamenteuse ou encore un usage non adapté au patient, 11 réponses concernent les ordonnances falsifiées, 10 un chevauchement d'ordonnance, une délivrance trop rapprochée ou un nomadisme pharmaceutique, et 4 un surdosage (figure 39).



**Figure 39** : Raisons principales de refus de délivrance à la suite d'une ordonnance

Parmi les 102 personnes qui ont déjà refusé une délivrance de codéine à la suite d'une demande spontanée d'un patient, 21 n'ont pas expliqué pourquoi et 7 n'ont pas compris la question, en effet la question concernait la délivrance de produits codéinés en vente libre mais avant l'arrêt, c'était donc autorisé. Les participants ont cité entre 1 et 3 propositions.

Les raisons de refus qui reviennent le plus sont la suspicion d'abus, citée 37 fois, une contre-indication (asthme), une interaction médicamenteuse ou un usage non adapté au patient 25 fois, un usage récréatif (Purple Drank) 15 fois, la demande spontanée d'un jeune ou d'un mineur 13 fois, et enfin la demande de de plusieurs boites 9 fois (figure 40).



**Figure 40** : Raisons principales de refus de délivrance à la suite d'une demande spontanée du patient

#### 4.2.18.1. Analyse des réponses obtenues aux questions 10, 10' et 10''

40% des participants à l'enquête n'ont jamais refusé la délivrance d'ordonnances de médicaments codéinés. La raison légitime est qu'ils n'ont pas forcément eu l'occasion de déceler un abus, une ordonnance non recevable (contre-indications, interactions), frauduleuse ou présentant des surdosages.

En revanche, 20% des personnes n'ayant jamais refusé une délivrance de codéine sur ordonnance estiment qu'on « ne peut pas aller à l'encontre d'une prescription médicale » ou qu'il « est difficile de refuser quand un médicament est prescrit ». Pourtant, d'après l'article 4235-61 du CSP « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance ». Dans certains cas que nous allons aborder, il peut être justifié de refuser une délivrance de codéine, même si le patient présente une prescription médicale.

De plus, certains participants estiment que la confidentialité des comptoirs en officine n'est pas optimale (comptoirs trop proches les uns des autres par manque de place, patients qui attendent trop près et qui pourraient entendre une conversation). C'est pourquoi ils estiment qu'il est alors difficile de poser des questions aux patients et délivrent alors les produits sans évaluation du potentiel risque de mésusage ou d'addiction. Si besoin, il ne faut donc pas hésiter à écarter le patient des comptoirs afin de l'orienter dans un espace de confidentialité normalement présent dans toutes les officines.

D'autres ne savent pas forcément comment aider les patients qui présentent une addiction à la codéine. Il est important de former le personnel des officines sur les addictions afin qu'ils puissent orienter les patients qui en ont besoin.

Certains participants estimaient également qu'il leur est difficile d'expliquer aux patients qu'ils ne peuvent délivrer qu'une seule boîte ; au-delà, le seuil d'exonération défini dans le CSP serait dépassé. Pourtant, l'Arrêté du 22 février 1990 [72] portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine ainsi que toutes ses modifications sont des textes officiels qui pourraient appuyer un refus de délivrance face à un patient non compréhensif.

Enfin, certains participants estiment que ce n'est pas leur rôle de prévenir, d'alerter ou d'accompagner un patient qui pourrait abuser ou ne pas utiliser un médicament correctement. Pourtant, la loi HPST du 21 juillet 2009 [73] élargit les compétences du pharmacien d'officine. C'est le premier texte de loi qui inscrit le rôle d'acteur de santé publique du pharmacien d'officine et notamment son rôle « prépondérant dans la prévention des incidents ou accidents iatrogènes ». Il est certain qu'en pratique, ce rôle n'est pas toujours simple à exercer. Pourtant, en ce qui concerne les détournements de substances, le rôle du pharmacien est de rappeler les bons usages, de faire prendre conscience aux consommateurs des dangers qu'ils encourent, et de refuser la délivrance lorsque cela est nécessaire, en particulier chez les populations les plus fragiles comme les mineurs. Le but est de satisfaire l'état de santé du patient, même si parfois cela implique de ne pas satisfaire sa demande et engendre des dialogues complexes et tendus.

Que ce soit un refus de délivrance à la suite d'une ordonnance ou à la suite d'une demande spontanée du patient, les principaux motifs de refus sont les mêmes : la suspicion d'abus, une CI ou une interaction médicamenteuse (principalement l'asthme et l'association aux dépresseurs du SNC) ou encore un médicament jugé inapproprié qui mettrait en danger le patient. Ces motifs sont censés, il est alors nécessaire dans ces cas-là de contacter le prescripteur afin de trouver une autre alternative permettant la meilleure prise en charge du patient.

En ce qui concerne le refus de délivrance à la suite d'une ordonnance, la suspicion d'une ordonnance frauduleuse est présente dans 20% des cas. Effectivement, le nombre d'ordonnance de codéine falsifiées est en constante augmentation depuis que la codéine n'est plus disponible en vente libre (Cf *Première partie 15.5*). De plus, dans 18% des cas, le chevauchement d'ordonnance ou le nomadisme pharmaceutique est un motif de refus légitime. Il est donc nécessaire de vérifier la validité de l'ordonnance, de consulter le dossier pharmaceutique sur la carte vitale du patient dans le cas où il est activé et de bien vérifier les dates inscrites sur les tampons des pharmacies imprimés sur les ordonnances afin de ne pas faire de délivrances trop rapprochées. Dans le cas d'un surdosage sur l'ordonnance, un simple appel téléphonique au prescripteur permettrait de corriger cette erreur afin que le patient puisse bénéficier de la bonne prise en charge.

Concernant les refus de délivrance à la suite d'une demande spontanée du patient, certains participants refusaient systématiquement la délivrance à des personnes jeunes, principalement les antitussifs codéinés car ils soupçonnaient des mésusages. Cela me semble recevable, d'autant plus qu'il existe d'autres alternatives à la toux sèche sur le marché. Dans 9% des cas, les participants refusaient la dispensation car les patients demandaient de nombreuses boîtes de codéine. Il est important de souligner que la codéine appartenait à la liste 1 des substances vénéneuses. Aussi, comme toute autre substance vénéneuse listée 1 ou 2, sa délivrance n'était exonérée de prescription médicale uniquement que si la quantité totale délivrée, ainsi que la quantité par unité de prise pour les formes divisées ou la concentration en % de poids total pour les formes non divisées, ne dépassait pas les limites définies dans le Code de la Santé Publique (soit une seule boîte par dispensation).

#### 4.2.19. Question 11 : ordonnances suspectes détectées avant l'arrêt

**Avant les nouvelles réglementations, avez-vous détecté des ordonnance(s) suspecte(s)/falsifiée(s) comportant des produits codéinés ? Si oui combien ? (QCS)**

1       Entre 1 et 5       Entre 5 et 10       Plus de 10       Aucune

##### 4.2.19.1. Réponses obtenues à la question 11

114 personnes sur 116 ont répondu à cette question. Parmi les 114, 48 n'ont détecté aucune ordonnance falsifiée avec des produits codéinés avant l'arrêt (42%), 12 n'en ont détecté qu'une seule (11%), 40 entre 1 et 5 (35%), 10 entre 5 et 10 (9%) et 4 plus de 10 (3%).

#### 4.2.20. Question 11' : signalement au prescripteur

**Si oui, en avez-vous informé le prescripteur mentionné sur l'ordonnance ? (QCS)**

Toujours       Rarement       Jamais

##### 4.2.20.1. Réponses obtenues à la question 11'

Les 66 personnes ayant détecté des ordonnances falsifiées avant l'arrêt ont répondu à la question. 2 n'informent jamais le prescripteur qui est noté sur l'ordonnance (3%), 8 le font rarement (12%) et 56 le font toujours (85%).

#### 4.2.21. Question 11'' : signalement aux autorités compétentes

**Si oui, en avez-vous informé le conseil régional de l'ordre des pharmaciens ? (QCS)**

Toujours       Rarement       Jamais

##### 4.2.21.1. Réponses obtenues à la question 11''

Parmi les 66 personnes ayant détecté des ordonnances falsifiées avant l'arrêté, 2 n'ont pas répondu à la question. 33 personnes n'informent pas le conseil régional de l'ordre des pharmaciens de la découverte d'une ordonnance falsifiée (52%), 15 le font rarement (23%) et 16 le font toujours (25%).

#### 4.2.22. Question 11''' : délivrance des produits

**Si oui, avez-vous délivré les produits de l'ordonnance ? (QCS)**

Toujours       Rarement       Jamais

##### 4.2.22.1. Réponses obtenues à la question 11'''

Parmi les 66 personnes ayant détecté des ordonnances falsifiées avant l'arrêté, 1 n'a pas répondu à la question. 55 personnes ne délivrent pas les produits présents sur l'ordonnance falsifiée (85%) et 10 les délivrent dans de rares cas (15%).

#### 4.2.23. Question 11'''' : augmentation du nombre d'ordonnances suspectes à la suite de l'arrêté

**Avez-vous détecté une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées suite à l'arrêté ? (QCS)**

Oui       Non

##### 4.2.23.1. Réponses obtenues à la question 11''''

109 personnes sur 116 ont répondu à cette question. 31 participants ont détecté une hausse du nombre d'ordonnances falsifiées avec des produits codéinés à la suite de l'arrêté du 12 juillet 2017 (29%) et 78 n'ont pas détecté de hausse particulière (71%).

##### 4.2.23.1. Analyse des réponses obtenues aux questions 11, 11', 11'', 11''' et 11''''

Avant l'arrêté, la majorité des participants à l'enquête a détecté des ordonnances falsifiées comportant des produits codéinés alors même qu'il était encore possible de s'en procurer sans ordonnance. La falsification des ordonnances est un moyen d'obtenir des médicaments d'automédication de manière « gratuite » ou en plus grande quantité car il n'y a pas de restriction du nombre de boîtes délivrables tant que les posologies sont en accord avec les RCP. Le nombre d'ordonnances falsifiées détectées dépend de la taille de la pharmacie, de la zone géographique, de l'implication et de l'attention du personnel (détecter des fautes d'orthographe, des erreurs de posologie, des ratures, des ajouts). Il est nécessaire de se renseigner régulièrement sur les médicaments les plus détournés, sur ceux qui sont le

plus retrouvés sur les ordonnances falsifiées, sur les « patients types » et de reconnaître les comportements suspects (ne pas vouloir présenter sa carte vitale, patient qui présente une ordonnance provenant d'une autre région).

Un tiers des participants à l'enquête a remarqué une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées comportant des produits codéinés à la suite de l'arrêté. C'est assez peu compte tenu de l'enquête OSIAP 2018 qui démontre une explosion du nombre d'ordonnances falsifiées d'antalgiques mais surtout d'antitussifs codéinés. C'est pourquoi il est probable que des ordonnances falsifiées ne soient pas détectées par le personnel des officines et soient délivrées. De plus, on peut se demander pourquoi dans de rares cas, certains délivrent les produits de l'ordonnance alors même qu'ils ont détecté qu'elle était falsifiée. Peut-être par peur des représailles, par complaisance ou à cause d'une pression imposée par le patient ? Ou alors, la falsification de l'ordonnance a été constatée après la délivrance. Il est encore possible que la falsification ait été constatée avant la délivrance mais que la personne ait tout de même délivré les produits avant de le signaler aux autorités compétentes. Les rendez-vous médicaux difficiles à obtenir ou la facilité de falsifier les ordonnances informatisées peuvent expliquer cette augmentation du nombre d'ordonnances suspectes.

Les fausses ordonnances sont considérées comme une fraude à la sécurité sociale (5000 € d'amende) [74] lorsqu'il y a remboursement et elles sont sévèrement punies par la loi (jusqu'à 5 ans d'emprisonnement et 375 000 € d'amende) [75]. Afin d'appréhender les fraudeurs, il faudrait signaler à l'ARS et au CEIP-A de la région concernée toute ordonnance falsifiée, tout vol d'ordonnancier ou de tampons professionnels (pour les médecins). Pourtant, dans la pratique, on peut constater que la majeure partie des participants à l'enquête ne le font pas (52%) alors que la majorité le signale au prescripteur (93%). Peut-être parce qu'ils considèrent que c'est chronophage, fastidieux ou parce qu'ils ne savent pas où s'adresser par manque d'information. Il serait peut-être judicieux d'adresser aux pharmacies d'officine un document de sensibilisation sur l'intérêt du signalement d'ordonnances falsifiées et sur la procédure à adopter.

*Nota bene : je tiens à signaler que la question 11'' comportait une erreur. En effet, l'ordre régional des pharmaciens ne transmet que dans de rares cas les ordonnances falsifiées aux CEIP-A. Il est donc préférable de s'adresser directement aux CEIP-A et/ou à l'ARS afin de déclarer des ordonnances suspectes. Néanmoins je ne pense pas que cette erreur ait eu un impact sur les réponses données par les participants.*

#### 4.2.24. Question 12 : avis des pharmaciens, préparateurs et étudiants sur les nouvelles réglementations

**Enfin, en règle générale, étiez-vous pour ou contre le retrait de l'exonération des antalgiques et antitussifs codéinés et des autres antitussifs opiacés ? Argumentez.**

---

---

---

Les 116 participants ont répondu à cette question. 25 participants sont pour le retrait de l'exonération des produits codéinés (22%), 70 contre (60%) et 21 ont un avis mitigé, ils ont des arguments en faveur et contre les nouvelles réglementations (18%).

Parmi les 79 pharmaciens, 11 sont pour (14%), 57 contre (72%) et 11 ont un avis mitigé (14%).

Parmi les 24 préparateurs, 12 sont pour (50%), 6 contre (25%) et 6 ont un avis mitigé (25%).

Parmi les 13 étudiants en pharmacie, 2 sont pour (15%), 7 contre (54%) et 4 ont un avis mitigé (31%).

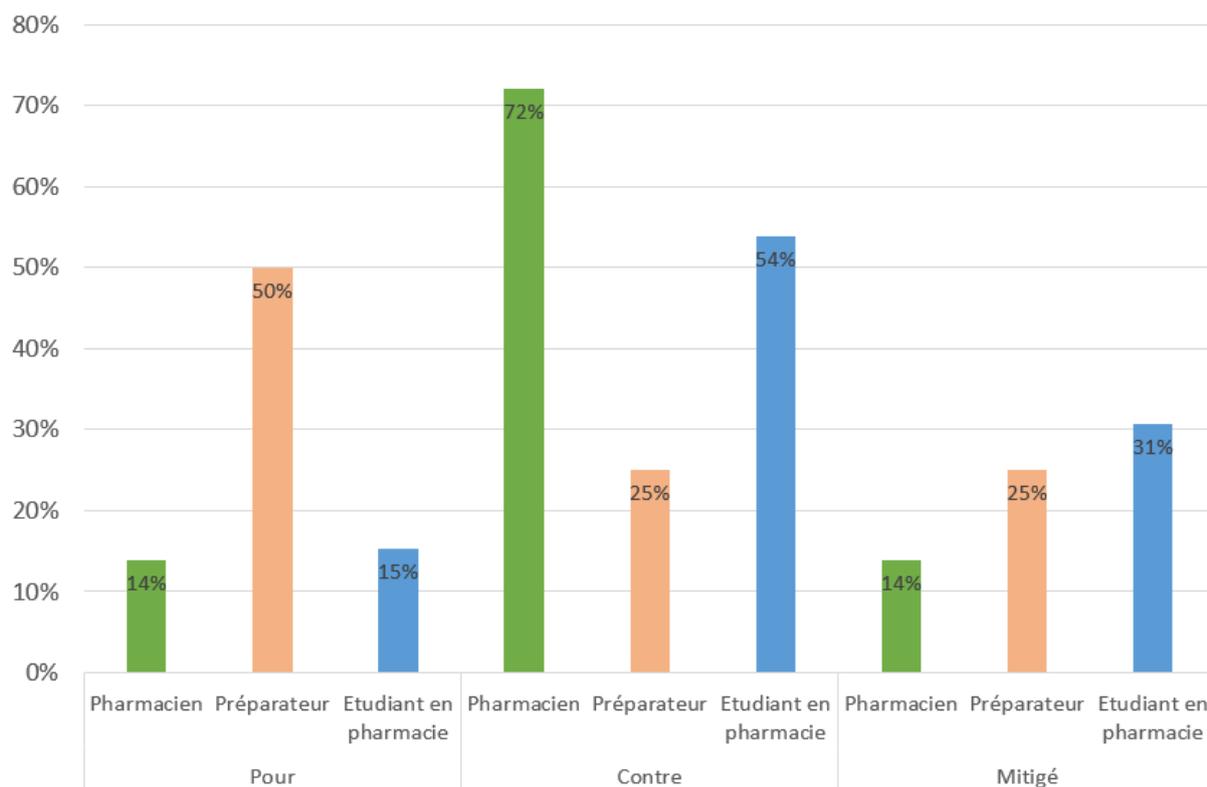


Figure 41 : Avis des pharmaciens, préparateurs et étudiants en pharmacie vis-à-vis de la nouvelle réglementation

L'étude a été menée sur trois populations distinctes : d'un côté des pharmaciens diplômés, les préparateurs diplômés et les étudiants en pharmacie.

Ces trois populations présentent des caractéristiques différentes qu'il est important de prendre en compte. En effet, il est à souligner que tous n'ont pas le même type d'expérience.

En effet, les pharmaciens diplômés ont effectué un stage de 6 mois de pratique officinale en 6<sup>ème</sup> année. Ils sont responsables des actes des étudiants et des préparateurs. On peut supposer qu'avec davantage d'expérience, les pharmaciens ont une vision du métier dans la pratique quotidienne, ils sont à l'aise pour conseiller à bon escient ces médicaments, leur reconnaissant une place dans l'arsenal thérapeutique de la douleur surtout, mais aussi de la toux sèche. On peut aussi présumer une banalisation des risques de la codéine au fur et à mesure des années pour certains pharmaciens.

Les étudiants ont réalisé des stages obligatoires de courte durée, certains travaillent en officine en général quelques heures par semaine en complément des cours ou pendant les vacances universitaires et ils délivrent les médicaments sous le contrôle d'un pharmacien diplômé. Leur formation initiale théorique à la faculté (diplôme de docteur en pharmacie en 6 ans) est axée sur les nouvelles recommandations notamment en termes de prise en charge de la douleur et de la toux, et sur les récentes alertes concernant la codéine et la réalisation de « Purple Drank » chez les plus jeunes ce qui pourrait contribuer à une certaine réticence à conseiller des médicaments contenant de la codéine ;

Les préparateurs ont plus d'expérience au comptoir que les étudiants en pharmacie, ils ont généralement été formés en alternance et la formation théorique est plus courte que celle des

pharmaciens (brevet professionnel en 2 ans). Ils ont une vision du métier dans la pratique quotidienne, les préparateurs exercent sous le contrôle effectif du pharmacien et ils sont, à l’instar de celui-ci soumis à une responsabilité civile. Nous verrons dans cette enquête qu’ils respectent scrupuleusement les réglementations peut-être par peur de reproches ou sanctions vis-à-vis du pharmacien.

Pour ces raisons, les résultats des étudiants, des préparateurs et ceux des pharmaciens ne doivent pas être globalisés et doivent être présentés séparément.

#### 4.2.24.1. Réponses obtenues contre les nouvelles réglementations

Les 70 participants qui sont contre les nouvelles réglementations et les 21 qui ont un avis mitigé ont donné entre 1 et 4 raisons présentées dans le tableau suivant :

Motifs	Contre	Mitigé	Pharmaciens (68/79)	Préparateurs (12/24)	Etudiants (11/13)	Total (91/91)
Absence d’analgésiques disponibles pour soulager les douleurs dentaires	29	16	29 (44%)	9 (75%)	7 (64%)	45 (49%)
Les addictions et les mésusages sont faciles à détecter	21		16 (23%)		3 (27%)	21 (23%)
Altération de la légitimité des pharmaciens	15		15 (22%)			15 (16%)
Baisse arsenal thérapeutique	10	4	11 (16%)		3 (27%)	14 (15%)
Problèmes des AINS dans les douleurs dentaires	7	2	6 (9%)	3 (25%)		9 (10%)
Démunis si urgences le weekend	5	2	5 (7%)	1 (8%)	1 (9%)	7 (8%)
Cabinets médicaux surchargés	6		4 (6%)	1 (8%)	1 (9%)	6 (6,5%)
Pas concerné dans la région (100% questionnaires OCP)	6		5 (7%)	1 (8%)		6 (6,5%)
Les produits codéinés sont efficaces dans la toux et l’analgésie	5		5 (7%)			5 (5,5%)
Les autres alternatives sont moins efficaces	2		1 (1,5%)	1 (8%)		2 (2%)
Les personnes qui présentaient une addiction à la codéine se tournent à présent vers d’autres substances	2		1 (1,5%)	1 (8%)		2 (2%)
Les habitués de la pharmacie ne faisaient pas d’abus		2	1 (1,5%)	1 (8%)		2 (2%)
Sans motif donné		9	7 (10%)	2 (17%)		9 (10%)

Tableau 9 : Avis donnés par les participants contre les nouvelles réglementations

#### 4.2.24.1. Analyse des réponses obtenues contre les nouvelles réglementations

91 participants sont contre ou ont un avis mitigé sur les nouvelles réglementations, ce sont en grande majorité des pharmaciens. 9 participants n'ont pas donné de raisons cependant beaucoup sont d'accord sur le fait que l'arrêté a induit une baisse de l'arsenal thérapeutique disponible en vente libre dans les pharmacies. Que ce soit les pharmaciens, les préparateurs ou les étudiants, tous donnent comme principal motif l'absence d'antalgiques assez forts dans les douleurs dentaires. En effet, ce sont des antalgiques efficaces lors des douleurs aiguës s'ils sont utilisés sur une courte période, ils permettaient une prise en charge rapide de la douleur sans consultation médicale. Pourtant, il faut rappeler que ce ne sont pas des médicaments adaptés au traitement des douleurs chroniques et des migraines. Dans ces cas-là, il aurait fallu que le personnel des officines oriente les patients vers un médecin afin qu'il y ait une meilleure prise en charge de la pathologie.

De plus, seulement 9% des pharmaciens et 25% des préparateurs, qui sont contre les nouvelles réglementations, ont conscience que les AINS sont à prohiber dans les douleurs dentaires, notamment en cas d'abcès dentaire (*Cf Troisième partie 4.2.5.1*). Nous aurions pu nous attendre à ce que plus de participants songent à cette problématique. Il est possible que certains n'aient pas pensé à mentionner ce motif car il est pour eux un automatisme de ne pas délivrer d'AINS en cas de douleurs dentaires. Cependant, d'après les résultats obtenus en *Troisième partie 4.2.5.1*, beaucoup de participants délivrent des AINS dans les douleurs dentaires. On peut alors se demander si c'est par manque d'information ou s'ils le font consciemment car ils ne connaissent pas d'autres moyens de soulager ces douleurs. De plus, la surcharge des cabinets médicaux et des urgences accentue la prise en charge tardive du traitement de la douleur, notamment le week-end, où il est plus difficile d'obtenir un rendez-vous médical. C'est pourquoi, d'après moi, l'indisponibilité de la codéine en vente libre à la suite de l'arrêté risque d'augmenter le nombre de dispensations d'AINS dans les douleurs dentaires.

Un quart des pharmaciens et un quart des étudiants en pharmacie qui ont des avis contre les nouvelles réglementations estiment qu'il est évident de reconnaître une personne addictive à la codéine ou un mésusage. En revanche, aucun préparateur n'a fait cette remarque. En règle générale, les pharmaciens sont plus présents au comptoir que les préparateurs. Ils sont plus souvent face aux patients et on peut supposer qu'ils ont plus l'habitude de détecter les potentiels usages abusifs et les mésusages que les préparateurs. Un point important est à souligner : les 5 pharmaciens et le préparateur qui estiment qu'ils ne sont pas concernés par les problématiques de mésusage et d'addiction dans leurs régions ont répondu au questionnaire papier distribué par l'OCP soit 37% des participants ayant répondu au questionnaire papier. On peut en conclure que de nombreuses pharmacies situées dans le secteur de livraison du grossiste répartiteur OCP ne pensent pas être concernées par des problèmes d'addictions et de mésusage de la codéine.

Les signes qui pourraient démontrer une addiction peuvent être :

- Des passages fréquents à la pharmacie avec des quantités demandées importantes qui dépassent la dose d'exonération → indique une surconsommation et/ou une consommation régulière ;
- Délivrance dans de nombreuses pharmacies différentes (consultation du DP) ;
- Des symptômes de dépendance (tremblements, sueurs, irritabilité) ;
- Refus de répondre aux questions ou répond de manière vague ;
- Ne présente pas de carte vitale ;
- Pas de patient type.

Les signes qui pourraient démontrer un mésusage peuvent être :

- Patient type → souvent de jeunes hommes ;
- Demande un sirop codéiné contre la toux sans connaître l'indication si on lui demande ;
- Insiste pour obtenir un sirop à base de codéine mais pas une autre alternative thérapeutique ;
- La demande de sirop codéiné est associée à celle d'un antihistaminique comme le Phénergan → composants du Purple Drank ;
- Refus de répondre aux questions ou répond de manière vague ;
- Ne présente pas de carte vitale.

Enfin, les pharmaciens participants craignent que les nouvelles réglementations soient liées à un manque de confiance dans la profession. A terme, ces réglementations pourraient altérer l'image du pharmacien qui ne bénéficiera plus de l'arsenal thérapeutique en vente libre nécessaire afin de soulager les patients qui seront alors obligés de prendre plus souvent contact avec leurs médecins. D'ailleurs, 5 participants à l'enquête pensent que c'est à cause de pharmaciens peu regardants (qui ne tiennent pas compte des alertes de l'ANSM, qui délivrent de la codéine sans prendre en compte les potentiels détournements ou mésusages, ou qui ne font pas attention aux effets indésirables et contre-indications) que les autorités ont été contraintes de réglementer les produits codéinés en OTC.

#### 4.2.24.1. Réponses obtenues en faveur des nouvelles réglementations

Les 25 participants qui sont pour les nouvelles réglementations et les 21 qui ont un avis mitigé ont donné entre 1 et 4 raisons présentées dans le tableau suivant :

Motifs	Pour	Mitigé	Pharmaciens (22/79)	Préparateurs (18/24)	Etudiants (6/13)	Total (46/46)
Limiter les mésusages surtout chez les jeunes	<b>12</b>	<b>11</b>	12 (54%)	9 (50%)	2 (33%)	<b>23</b> <b>(50%)</b>
Limiter les addictions	<b>13</b>	<b>10</b>	10 (45%)	9 (50%)	4 (67%)	<b>23</b> <b>(50%)</b>
Provoque de graves effets indésirables (sommolence, vertiges, nausées)	<b>3</b>	<b>1</b>	3 (14%)	1 (5,5%)		<b>4</b> <b>(9%)</b>
Il existe d'autres alternatives efficaces	<b>2</b>	<b>2</b>	2 (9%)	1 (5,5%)	1 (17%)	<b>4</b> <b>(9%)</b>
Plus facile de refuser une délivrance si un médicament est listé	<b>1</b>	<b>1</b>	1 (4,5%)		1 (17%)	<b>2</b> <b>(4%)</b>
La codéine est inefficace dans les toux sèches +/- mauvais rapport bénéfice/risque	<b>1</b>	<b>1</b>	1 (4,5%)	1 (5,5%)		<b>2</b> <b>(4%)</b>
Permet aux addicts de trouver une solution de sevrage	<b>1</b>			1 (5,5%)		<b>1</b> <b>(2%)</b>
Sans motif donné	<b>2</b>	<b>2</b>	1 (4,5%)	3 (17%)		<b>4</b> <b>(9%)</b>

Tableau 10 : Avis donnés par les participants en faveur des nouvelles réglementations

#### 4.2.24.1. Analyse des réponses données en faveur des nouvelles réglementations

46 participants, dont la majorité des préparateurs, sont en faveur ou ont un avis mitigé sur les nouvelles réglementations mais 4 d'entre eux n'ont pas donné de motif. Les deux principaux motifs évoqués par les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants sont de vouloir limiter les addictions et les mésusages chez les jeunes principalement. C'est une raison légitime car ce sont de véritables problèmes de santé publique. En effet, l'ANSM a publié des alertes concernant la réalisation de « Purple Drank » à partir de spécialités à base de codéine. Si tout le personnel des officines avait pris en compte ces alertes à temps, peut-être que leurs vigilances auraient été renforcées lors de la délivrance de ces médicaments aux plus jeunes. Des règles simples applicables dans toutes les officines auraient pu être mises en place avant l'arrêté afin de diminuer les mauvaises utilisations de la codéine :

- Se renseigner régulièrement sur les mésusages et les addictions et partager l'information avec toute l'équipe officinale → rôle important de la communication ;
- Concernant les personnes habituées de la pharmacie qui demandaient régulièrement de la codéine et/ou une grande quantité en une seule fois, la renseigner sur les risques d'addiction liés à une surconsommation ;
- Dans le cas où l'usage détourné ou une utilisation inadaptée étaient avérés → refuser la délivrance ou orienter vers d'autres alternatives efficaces ce qui ne priverait pas le patient d'une prise en charge thérapeutique (sirop anti-H1, phytothérapie, antalgiques de palier 1) ;
- Chez une personne dont l'addiction est avérée, savoir l'orienter vers un centre d'addictologie, vers des spécialistes (neurologues, psychiatres) ou vers des centres de prise en charge de la douleur → permet aux addicts de trouver une solution de sevrage.

En revanche, seulement 3 pharmaciens et 1 préparateur ont noté que la codéine pouvait provoquer des effets indésirables graves en dehors de l'addiction. En effet, la somnolence induite par la consommation de codéine est particulièrement à risque lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Les nausées et la constipation sont des effets indésirables fréquents qui sont particulièrement problématiques chez les personnes âgées. Dans tous les cas, avant chaque délivrance, il faut informer les patients des effets indésirables liés aux traitements qu'ils vont prendre.

Dans tous les cas, une prescription médicale peut sembler plus sécuritaire lors de la délivrance de produits codéinés car concrétise une décision médicale. Le prescripteur examine le patient et effectue un diagnostic. La prescription est encadrée par des textes légaux sur la réglementation des substances vénéneuses ou sur le bon usage des médicaments et c'est également un outil de traçabilité (impression de la date, de lieu et des quantités délivrées). Pourtant, les médecins sont confrontés aux mêmes problématiques que les pharmaciens en ce qui concerne le nomadisme médical, les falsifications d'ordonnances, le vol d'ordonnanciers, les pressions et les violences induites par certains patients.

## 5. Résultats de la deuxième enquête

J'ai réalisé un protocole permettant d'extraire des résultats à partir de différents logiciels de pharmacie d'officine (SmartRX et LGPI) afin que tous les résultats obtenus soient standardisés et puissent être analysés.

Les analyses statistiques présentées dans cette partie ont été effectuées grâce au logiciel Microsoft Excel 2013.

### 5.1. Produits à base de codéine étudiés

En ce qui concerne les douleurs, la Prontalgine (Paracétamol, Caféine et Codéine) était le médicament OTC le plus vendu avant l'arrêt avec 86 réponses sur les 110 personnes ayant répondu à la question 7. Le Codoliprane (Paracétamol, Codéine) 400/20 mg est quant à lui cité 48 fois, il arrive donc en deuxième position. C'est pourquoi j'ai voulu étudier les ventes de ces deux médicaments. (*Cf Troisième partie 4.2.9*)

Les médicaments antitussifs les plus vendus avant l'arrêt étaient les sirops à base de Dextrométhorphanes avec 30 réponses sur 110. (*Cf Troisième partie 4.2.9*). Cependant, il existait un nombre important de sirops contenant du Dextrométhorphanes de marques différentes et disponibles dans les pharmacies et la plupart n'ont plus été commercialisés à la suite de l'arrêt (*Cf Deuxième partie 1.1*). C'est pourquoi, j'ai préféré étudier les ventes du sirop Euphon car il contient de la codéine et il est arrivé en deuxième position avec 18 réponses sur 110. J'ai également étudié les ventes du sirop Néo-Codion qui contient également de la codéine et qui a obtenu 15 réponses (3<sup>ème</sup> position). Enfin, j'ai choisi le Néo-Codion en comprimés bien qu'il n'ait obtenu qu'une seule réponse car une enquête de 1992 à 2002 a mis en avant que ce médicament était régulièrement détourné à des fins de substitution à l'héroïne ou plus récemment à des fins récréatives [76].

### 5.2. Nombre de pharmacies étudiées

En tout, 7 pharmacies de la Vienne (86) ainsi qu'une pharmacie de Charente Maritime (17) ont été incluses dans l'étude.

### 5.3. Types de pharmacies les plus représentées

3 pharmacies rurales, 3 pharmacies de quartier, 1 pharmacie de centre-ville et 1 pharmacie d'hypermarché ont été incluses.

## 5.4. Nombre de ventes avant et après l'arrêté

### 5.4.1. Ventes de Prontalgine

#### 5.4.1.1. Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17

<b>Ventes de Prontalgine avant l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	0	43	43
Pharmacie de quartier 2	1	58	59
Pharmacie de quartier 3	0	118	118
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>1</b>	<b>219</b>	<b>220</b>
Pharmacie rurale 1	0	99	99
Pharmacie rurale 2	2	100	102
Pharmacie rurale 3	2	19	21
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>4</b>	<b>218</b>	<b>222</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>2</b>	<b>379</b>	<b>381</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>2</b>	<b>104</b>	<b>106</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>9</b>	<b>920</b>	<b>929</b>

Tableau 11 : Ventes de Prontalgine dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

#### 5.4.1.1. Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18

<b>Ventes de Prontalgine après l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	6	0	6
Pharmacie de quartier 2	17	10	27
Pharmacie de quartier 3	29	12	41
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>52</b>	<b>22</b>	<b>74</b>
Pharmacie rurale 1	34	2	36
Pharmacie rurale 2	20	5	25
Pharmacie rurale 3	4	1	5
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>58</b>	<b>8</b>	<b>66</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>60</b>	<b>15</b>	<b>75</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>48</b>	<b>3</b>	<b>51</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>218</b>	<b>48</b>	<b>266</b>

Tableau 12 : Ventes de Prontalgine dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

## 5.4.2. Ventes de Codoliprane 400/20 mg

### 5.4.2.1. Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17

<b>Ventes de Codoliprane 400/20 mg avant l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	23	65	88
Pharmacie de quartier 2	20	48	68
Pharmacie de quartier 3	72	147	219
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>115</b>	<b>260</b>	<b>375</b>
Pharmacie rurale 1	13	12	25
Pharmacie rurale 2	82	186	268
Pharmacie rurale 3	46	59	105
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>141</b>	<b>257</b>	<b>398</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>74</b>	<b>162</b>	<b>236</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>44</b>	<b>84</b>	<b>128</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>374</b>	<b>763</b>	<b>1137</b>

Tableau 13 : Ventes de Codoliprane 400/20 mg dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

### 5.4.2.1. Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18

<b>Ventes de Codoliprane 400/20 mg après l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	45	0	45
Pharmacie de quartier 2	20	1	21
Pharmacie de quartier 3	73	1	74
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>138</b>	<b>2</b>	<b>140</b>
Pharmacie rurale 1	14	0	14
Pharmacie rurale 2	120	0	120
Pharmacie rurale 3	72	0	72
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>206</b>	<b>0</b>	<b>206</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>81</b>	<b>1</b>	<b>82</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>44</b>	<b>0</b>	<b>44</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>469</b>	<b>3</b>	<b>472</b>

Tableau 14 : Ventes de Codoliprane 400/20 mg dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

### 5.4.3. Ventes d'Euphon sirop

#### 5.4.3.1. Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17

<b>Ventes d'Euphon sirop avant l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	53	6	59
Pharmacie de quartier 2	19	20	39
Pharmacie de quartier 3	19	4	23
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>91</b>	<b>30</b>	<b>121</b>
Pharmacie rurale 1	25	2	27
Pharmacie rurale 2	23	11	34
Pharmacie rurale 3	18	3	21
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>66</b>	<b>16</b>	<b>82</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>41</b>	<b>39</b>	<b>80</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>31</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>217</b>	<b>97</b>	<b>314</b>

Tableau 15 : Ventes de sirop Euphon dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

#### 5.4.3.2. Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18

<b>Ventes d'Euphon sirop après l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	76	2	78
Pharmacie de quartier 2	34	0	34
Pharmacie de quartier 3	24	1	25
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>134</b>	<b>3</b>	<b>137</b>
Pharmacie rurale 1	32	0	32
Pharmacie rurale 2	34	2	36
Pharmacie rurale 3	12	2	14
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>78</b>	<b>4</b>	<b>82</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>64</b>	<b>0</b>	<b>64</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	<b>37</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>313</b>	<b>7</b>	<b>320</b>

Tableau 16 : Ventes de sirop Euphon dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

#### 5.4.4. Ventes de Néo-Codion sirop

##### 5.4.4.1. Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17

<b>Ventes de Néo-Codion sirop avant l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	5	19	24
Pharmacie de quartier 2	3	3	6
Pharmacie de quartier 3	2	76	78
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>10</b>	<b>98</b>	<b>108</b>
Pharmacie rurale 1	135	1	136
Pharmacie rurale 2	10	38	48
Pharmacie rurale 3	17	18	35
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>162</b>	<b>57</b>	<b>219</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>41</b>	<b>39</b>	<b>80</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>21</b>	<b>70</b>	<b>91</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>234</b>	<b>264</b>	<b>498</b>

Tableau 17 : Ventes de sirop Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

##### 5.4.4.2. Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18

<b>Ventes de Néo-Codion sirop après l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	3	0	3
Pharmacie de quartier 2	3	0	3
Pharmacie de quartier 3	1	1	2
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>8</b>
Pharmacie rurale 1	62	0	62
Pharmacie rurale 2	53	1	54
Pharmacie rurale 3	15	0	15
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>130</b>	<b>1</b>	<b>131</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>49</b>	<b>1</b>	<b>49</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>28</b>	<b>0</b>	<b>28</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>214</b>	<b>3</b>	<b>217</b>

Tableau 18 : Ventes de sirop Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

#### 5.4.5. Ventes de Néo-Codion comprimés

##### 5.4.5.1. Avant l'arrêté du 01/01/17 au 30/06/17

<b>Ventes de Néo-Codion comprimés avant l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	2	1	3
Pharmacie de quartier 2	0	5	5
Pharmacie de quartier 3	1	520	521
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>3</b>	<b>526</b>	<b>529</b>
Pharmacie rurale 1	0	7	7
Pharmacie rurale 2	2	16	18
Pharmacie rurale 3	1	3	4
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>3</b>	<b>26</b>	<b>29</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>15</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>6</b>	<b>575</b>	<b>581</b>

Tableau 19 : Ventes de comprimés Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2017

##### 5.4.5.2. Après l'arrêté du 01/01/18 au 30/06/18

<b>Ventes de Néo-Codion comprimés après l'arrêté</b>			
	Ventes sur ordonnance	Ventes hors ordonnance	Ventes totales
Pharmacie de quartier 1	2	0	2
Pharmacie de quartier 2	3	0	3
Pharmacie de quartier 3	5	1	6
<b>Total pharmacies de quartier</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>11</b>
Pharmacie rurale 1	9	0	9
Pharmacie rurale 2	1	1	2
Pharmacie rurale 3	8	0	8
<b>Total pharmacies rurales</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>19</b>
<b>Total pharmacie d'hypermarché</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>Total pharmacie de centre-ville</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL VENTES</b>	<b>36</b>	<b>2</b>	<b>38</b>

Tableau 20 : Ventes de comprimés Néo-Codion dans les 8 pharmacies de l'enquête du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2018

## 5.5. Analyse des résultats

### 5.5.1. Nombre de ventes totales

En ce qui concerne la Prontalgine, le Codoliprane 400/20 mg, le sirop Néo-Codion et les comprimés Néo-Codion, le nombre total de vente, toutes pharmacies confondues, a chuté entre le premier semestre 2017 et celui de 2018.

En effet, pour la Prontalgine le nombre de ventes total est passé de 929 ventes en 2017 à 266 ventes en 2018 (baisse de 71%), le Codoliprane 400/20 mg est passé de 1137 ventes en 2017 à 472 ventes en 2018 (baisse de 58%) et le sirop Néo-Codion est passé de 498 ventes à 217 ventes en 2018 (baisse de 56%). La spécialité Néo-Codion en comprimés est à mettre à part. En effet on remarque que la principale partie des ventes avant l'arrêté se faisait sans ordonnance dans la pharmacie de quartier 3. Ces délivrances concernaient un unique patient qui utilisait le Néo-Codion comme moyen de substitution à l'héroïne. Le nombre total de ventes, toutes pharmacies confondues a donc chuté passant de 581 ventes en 2017 à 38 ventes en 2018 (baisse de 93%).

On constate que la chute de vente de la Prontalgine est plus importante dans les pharmacies rurales (baisse de 70%) et d'hypermarché (baisse de 80%). En revanche, la baisse du nombre de vente des antitussifs Néo-Codion sirop et comprimés est plus importante dans les pharmacies de quartier et de centre-ville (- 93% pour le Néo-Codion sirop et - 98% pour le Néo-Codion comprimés dans les pharmacies de quartier et - 69% pour le Néo-Codion sirop et - 76% pour le Néo-Codion comprimés dans les pharmacies de centre-ville).

Par ailleurs, les ventes d'Euphon sirop ont très légèrement augmenté entre le premier semestre 2017 et le premier semestre 2018, elles sont passées, toutes pharmacies confondues de 314 à 320 ventes (augmentation de 2% ce qui n'est pas significatif). Dans les pharmacies de quartier, les ventes ont augmenté de 13%, dans les pharmacies rurales il n'y a pas eu d'augmentation ni de baisse, dans la pharmacie d'hypermarché, les ventes ont baissé de 20% et dans la pharmacie de centre-ville, elles ont augmenté de 19%. Ceci est dû à l'augmentation du nombre de prescription d'Euphon sirop après l'arrêté dans tous les types de pharmacie. On peut supposer que les prescripteurs ont reçu plus de patients qui souffraient de toux sèche en hiver 2018 qu'en hiver 2017. Ou alors l'impact des nouvelles réglementations a provoqué une augmentation des demandes d'Euphon sirop dans les cabinets médicaux.

### 5.5.1. Nombre de ventes sans ordonnance

La Prontalgine, le Codoliprane 400/20 mg, le sirop Néo-Codion et les comprimés de Néo-Codion étaient majoritairement vendus sans ordonnance avant l'arrêté. En effet, toutes pharmacies confondues, la Prontalgine était vendue sans ordonnance dans 99% des cas, le Codoliprane 400/20 mg dans 67% des cas, le sirop Néo-Codion dans 53% des cas et les comprimés de Néo-Codion dans 99% des cas.

Concernant le sirop Euphon, avant l'arrêté et dans tous les types de pharmacies, il était plus souvent prescrit par un médecin que délivré en vente libre, contrairement aux 4 autres spécialités. Toutes pharmacies confondues, il était vendu sans ordonnance que dans 31% des cas.

Par ailleurs, 48 Prontalgine (soit 18% du nombre total de vente de Prontalgine en 2018), 3 Codoliprane 400/20 mg (0,6%), 7 Euphon sirop (2%), 3 Néo-Codion sirop (1%) et 2 Néo-Codion comprimés (5%) ont été délivrés après l'arrêté alors que ces médicaments étaient alors sur prescription médicale

obligatoire. Les raisons de ces délivrances peuvent être de soulager en urgence un patient présentant une douleur aiguë, un dépannage à des habitués qui prenaient de la codéine sans ordonnance régulièrement et qui ont été pris de court par l'arrêté, des habitués ayant une ordonnance plus valide ou encore un manque d'inattention de la part des dispensateurs (*Cf Troisième Partie 4.2.11*).

### 5.5.2. Nombre de ventes sur ordonnance

Les délivrances sur ordonnance de la Prontalgine, du Codoliprane 400/20mg, de l'Euphon sirop et du Néo-Codion comprimés ont augmenté entre le premier semestre 2017 et le premier semestre 2018, toutes pharmacies confondues (respectivement + 96%, + 20%, + 31% et + 83%).

Le nombre de délivrance de Prontalgine et de Néo-Codion comprimés a considérablement augmenté dans les 4 types de pharmacie sans qu'un type de pharmacie se démarque par rapport à un autre. Le nombre d'ordonnances de Codoliprane 400/20 mg a augmenté de manière significative dans les milieux ruraux avec une augmentation de 32%. Les prescriptions d'Euphon sirop ont augmenté de 32% dans les quartiers, 36% dans la pharmacie d'hypermarché et de 49% dans la pharmacie de centre-ville.

Cependant, le nombre total de délivrance de Néo-Codion en sirop a baissé de 9% (- 43% dans les pharmacies de quartier, - 25% dans les pharmacies rurales, + 16% dans la pharmacie d'hypermarché et + 25% dans la pharmacie de centre-ville). On peut constater que le Néo-Codion n'était, en général, pas beaucoup prescrit par les médecins avant l'arrêté. La majeure partie des prescriptions émanait d'un seul et même prescripteur retrouvé dans la pharmacie rurale 1, 58% des ventes totales de Néo-Codion sur ordonnance provenaient de cette pharmacie soit 135 boîtes vendues (*Cf Troisième Partie 5.4.4.1*). Cependant, après l'arrêté, seulement 62 boîtes soit 29% des ventes totales de Néo-Codion ont été vendues à la suite d'une ordonnance dans la pharmacie rurale 1 (*Cf Troisième Partie 5.4.4.2*). Il est possible que ce prescripteur ait décidé de diminuer le nombre de prescription de Néo-Codion sirop à la suite de l'arrêté, à la suite des mises en gardes de l'ANSM sur l'usage détourné des médicaments antitussifs codéinés ou alors, les patients de ce prescripteur ont pu aller dans d'autres pharmacies pour leurs délivrances. Dans tous les cas, c'est cette baisse du nombre de prescription dans la pharmacie rurale 1 qui explique la baisse totale du nombre de prescriptions pour le Néo-Codion sirop entre les deux périodes étudiées.

### 5.5.3. Analyse globale

Les ventes d'antalgiques codéinés (Prontalgine et Codoliprane 400/20mg) et de l'antitussif Néo-Codion en comprimés ont été impactées par les nouvelles réglementations dans toutes les pharmacies de l'enquête. En effet on peut noter une nette diminution des ventes entre le premier semestre 2017 et le premier semestre 2018. En revanche, sur la même période, le nombre d'ordonnances de ces mêmes produits a augmenté.

On peut expliquer ces changements par le fait que des patients qui avaient l'habitude de consommer ces produits en vente libre se sont retrouvés démunis lorsque l'arrêté du 12 juillet 2017 a été publié. Parmi eux, certains présentaient alors une addiction à la codéine ou ne trouvaient plus de solutions afin de soulager leurs souffrances. C'est pourquoi, quelques-uns ont probablement pris la décision de consulter leurs médecins traitants afin de leur évoquer leurs addictions et/ou leurs souffrances. En général, à la suite d'une consultation, s'en est suivi une prescription de codéine, d'où l'augmentation du nombre total de prescriptions de codéine entre 2017 et 2018. Par ailleurs, d'après l'enquête OSIAP

2018, les antitussifs et les antalgiques codéinés se classent en tête de liste des médicaments les plus retrouvés sur les ordonnances falsifiées. Personne n'est infaillible, il est fort probable que certaines ordonnances falsifiées aient été délivrées sans que le dispensateur ne se rende compte de la fraude. Dans ces cas-là, ces délivrances pourraient biaiser le nombre total de délivrance après l'arrêté, mais nous n'avons aucun moyen de comptabiliser le nombre d'ordonnances falsifiées qui passent à travers les mailles du filet.

Cependant, après l'arrêté, beaucoup de patients qui consommaient de la codéine n'ont pas obtenu de prescription médicale. Parmi eux, je suppose que la plupart consommaient la codéine dans le traitement des affections aiguës. D'autres sont des patients qui présentaient une addiction à la codéine. Parmi eux, certains ont dû arrêter leurs consommations seuls, d'autres se sont tournés vers d'autres substances ou encore ils ont pris contact avec des centres spécialisés dans le traitement de la douleur ou des centres d'addictologie (le patient qui était addict au Néo-Codion comprimé n'est jamais revenu dans la pharmacie de quartier 3 après l'arrêté).

Concernant les sirops antitussifs codéinés, le constat est loin d'être aussi évident. En effet, les ventes d'Euphon sirop ont augmenté car le nombre de prescription a augmenté alors que le nombre de ventes et de prescriptions de Néo-Codion sirop ont diminué. La différence est que le l'Euphon sirop était plus souvent prescrit avant l'arrêté que le Néo-Codion sirop (si l'on exclue la pharmacie rurale 1). De plus, il existe des alternatives dans le traitement de la toux sèche et les mises en garde de l'ANSM à propos des mésusages des antitussifs à base de codéine chez les jeunes ont sûrement occasionné une baisse du nombre de prescriptions.

De plus, d'après les chiffres, c'est dans les pharmacies de centre-ville et de quartier que les ventes d'antitussifs codéinés ont le plus chuté. On peut alors supposer que ces pharmacies étaient plus concernées par les mésusages des sirops antitussifs opiacés. En effet, ce sont des zones où on retrouve des écoles, des lycées ou des universités, les jeunes étant les premiers consommateurs d'antitussifs opiacés à visée récréative.

Au contraire, les pharmacies d'hypermarché et les pharmacies rurales sont plus impactées par la chute des ventes d'antalgiques codéinés. Il est possible que dans les zones rurales, où il est plus difficile d'obtenir un rendez-vous médical rapidement que dans les villes, les patients s'automédiquaient afin de soulager leurs douleurs et se rendaient plus facilement dans les pharmacies de proximité.

## Conclusion

L'usage détourné de la codéine est connu depuis plusieurs décennies, dans le monde entier. Le mésusage et les addictions de la codéine concernent différents groupes de personnes qui la consomment à mauvais escient pour des motifs très variables. En France, le phénomène ne fait pas exception, c'est pourquoi le 12 juillet 2017, Agnès Buzyn alors ministre des Solidarités et de la santé a signé un arrêté avec effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de la codéthyline ou de la noscapine sur ordonnance. Cet arrêté a eu l'effet escompté sur les mésusages comme le Purple Drank qui était alors souvent consommé par les jeunes. En effet, la codéine n'étant désormais plus disponible sans ordonnance dans les officines de ville, les usagers ne pouvaient que difficilement s'en procurer. En revanche, concernant les patients qui présentaient une addiction à la codéine, soit pour soulager des douleurs soit comme moyen de substitution aux opiacés, se sont retrouvés démunis. Certains ont trouvé diverses solutions de sevrage tandis que d'autres ont commencé à enfreindre la loi dans le but de se procurer de la codéine. En effet on remarque une recrudescence du nombre d'ordonnances falsifiées comportant des produits codéinés et du nomadisme médical à la suite de la publication de l'arrêté. Par ailleurs, des patients présentant une addiction à la codéine n'ont pas trouvé d'autres solutions que de se tourner vers des substances encore plus dangereuses.

Dans les officines, même si le nombre d'ordonnances à base de produits codéinés a augmenté, le nombre total de ventes a chuté. En vente libre, il existe néanmoins des alternatives à la toux sèche et aux douleurs mais cette baisse de l'arsenal thérapeutique disponible dans les officines a compliqué la prise en charge de certaines douleurs. En effet, une grande partie des pharmaciens condamne le fait de ne pas pouvoir soulager les fortes douleurs ne répondant pas aux antalgiques de palier 1 et tout particulièrement les douleurs dentaires. Ne trouvant pas d'autres alternatives efficaces, on remarque de nombreuses délivrances d'anti-inflammatoires comme l'ibuprofène pour soulager les douleurs dentaires. Cela est inquiétant car l'ibuprofène peut induire de graves effets indésirables potentiellement létaux lorsqu'il est consommé pour soulager les douleurs d'un abcès dentaire. Je pense qu'il serait nécessaire d'effectuer une campagne de prévention dans toutes les officines de France et de développer des outils qui permettraient de rappeler le bon usage des anti-inflammatoires.

A ce jour les cabinets médicaux sont surchargés et les délais de prises en charges médicales se rallongent. Afin de limiter les rendez-vous médicaux tardifs, la prescription pharmaceutique, qui était au centre d'un amendement déposé par plusieurs députés au projet de financement de la sécurité sociale 2019, pourrait être une bonne solution. En effet, il s'agirait d'une dispensation, par les pharmacies d'officine, de certains médicaments à prescription médicale obligatoire dans le cadre d'un protocole médical et de coopération conclu avec les médecins et les communautés de santé des structures d'exercice coordonnées. Cela pourrait concerner plusieurs pathologies comme la cystite simple, la conjonctivite, et l'eczéma. D'autres pathologies pourraient également entrer en compte comme l'orgelet ou encore les douleurs ne pouvant être soulagées que par des antalgiques codéinés. La prescription pharmaceutique renforcerait la légitimité des pharmaciens qui seraient alors formés sur la prise en charge de ces pathologies afin de délivrer les médicaments à bon escient. Pourtant à ce jour, ce projet n'a toujours pas abouti car la perspective n'a pas manqué de susciter les protestations de certains médecins.



### Mise en garde

Mars 2016

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

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

Madame, Monsieur, Cher confrère,

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

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

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

Alors que les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance<sup>1</sup> de l'ANSM en 2013, on constate depuis une nette augmentation.

Il s'agit de demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi de cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents, le plus jeune ayant 12 ans, mais aussi de jeunes adultes.

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

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

#### Recommandations aux professionnels de santé

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

<sup>1</sup> Réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

<sup>2</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-a-base-de-dextromethorphan-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>

Ainsi, l'ANSM recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné.

Enfin, il est rappelé aux pharmaciens que la dispensation doit être refusée lorsque l'intérêt pour la santé du patient leur paraît l'exiger (Article R.4235-61 du Code de la Santé publique).

#### Déclaration des cas d'abus

Nous vous rappelons que vous devez déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont vous avez connaissance au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN  
Directeur général de l'ANSM

#### Spécialités commercialisées concernées par cette information

Spécialités contenant de la noscapine  
TUSSISEDAL

Spécialités contenant de la prométhazine  
FLUISEDAL, RHINATHIOL PROMETHAZINE, PHENERGAN, TUSSISEDAL

Spécialités contenant de l'alimémazine  
THERALENE

Spécialités contenant de l'oxoméazine  
TOPLEXIL, OXOMEMAZINE génériques

Spécialités contenant de la codéine seule ou en association avec d'autres substances actives  
POLERY, TUSSIPAX, EUPHON, CODEDRILL, NEO-CODION, EUCALYPTINE LE BRUN, PADERYL, THIOPECTOL, PULMOSENUM, DINACODE, NOVACETOL, CODOLIPRANE, DOLIPRANE CODEINE, KLIPAL CODEINE, GAOSDAL CODEINE, ALGISEDAL, CLARADOL CODEINE, COMPRALGYL, PARACETAMOL CODEINE génériques, PRONTALGINE, MIGRALGINE, SEDASPIR

Spécialités contenant du dextrométhorphan  
ATUXANE, BIOCADEXTRO, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE, DEXTROMETHORPHANE ELERTE, DEXTROCIDINE, DEXTUSSIL, DRILL TOUX SÈCHE, ERGIX TOUX SÈCHE, EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE, NODEX ADULTES, PULMODEXANE, TUSSIDANE, VICKS, VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE

## Annexe 2

# Questionnaire thèse de pharmacien d'officine Enquête auprès des pharmacies d'officine

Bonjour à tous et à toutes

Ma thèse de docteur en pharmacie porte sur les nouvelles réglementations de l'arrêté du 12 juillet 2017 qui concerne la fin de l'exonération des produits codéinés des antitussifs opiacés..

Dans le cadre de ma thèse, je fais une courte enquête auprès des pharmaciens d'officine, préparateurs et étudiants afin de connaître leurs ressentis, l'impact sur les ventes, les nouveaux conseils, les détournements, les falsifications d'ordonnances... etc suite à l'instauration de ces nouvelles mesures.

J'ai besoin de vous pour avancer dans mes recherches, j'espère que vous serez nombreux à répondre à mon questionnaire.

Une fois complété, le questionnaire devra être retourné dans les caisses OCP.

Merci beaucoup !

Julie (POITIERS 86)

**PS** : ce questionnaire est disponible en ligne à cette adresse : <http://bit.ly/theseocodeine>

### 1. Vous êtes : (question choix simple QCS)

Pharmacien     Préparateur     Etudiant en pharmacie     Etudiant préparateur

Autre : \_\_\_\_\_

### 2. Quel âge avez-vous ? \_\_\_\_\_

### 3. Type de pharmacie dans laquelle vous exercez : pharmacie... (QCS)

... de quartier     ... de centre-ville     ... d'hypermarché     ... en zone rurale     ... en zone touristique

Autre : \_\_\_\_\_

### 4. Pour quelles principales indications conseilliez-vous les médicaments à base de codéine avant les nouvelles réglementations ? (question choix multiple QCM)

Douleurs dentaires     Maux de dos     Maux de tête     Toux sèche

Autre : \_\_\_\_\_

**Pour ces indications, quels produits conseillez-vous depuis le 12 juillet 2017 ? (exemples de produits OTC, aroma, phyto, homéopathie...)**

---

---

---

**5. Avant le 12 juillet 2017, les produits codéinés représentaient approximativement quelle part de marché des médicaments ANTALGIQUES sans ordonnance ? (de 0 à 100%)**

---

**Avant le 12 juillet 2017, les produits codéinés et les autres antitussifs opiacés représentaient approximativement quelle part de marché des médicaments ANTITUSSIFS sans ordonnance ? (de 0 à 100%)**

---

**6. La principale partie des ventes de produits codéinés se faisait suite à : (QCS)**

Une demande directe d'un patient     Un conseil de votre part     Une ordonnance

Autre : \_\_\_\_\_

**7. Quels produits codéinés OTC vendiez-vous le plus ? (plusieurs exemples souhaités)**

---

---

**8. À présent, il vous arrive de "dé-lister" des produits codéinés : (QCS)**

Souvent     Parfois     Très occasionnellement     Jamais

**Si oui pourquoi ?**

---

---

**Si oui, le signalez-vous au médecin traitant du patient ? (QCS)**

Souvent     Parfois     Très occasionnellement     Jamais

**9. Avant le 12 juillet 2017, aviez-vous détecté des personnes ayant un comportement addictif aux produits codéinés ?**

Oui     Non

**Si oui, leur délivriez-vous les produits demandés ? Aux personnes... (QCM)**

... de passage     Toujours     Parfois     Jamais

... habituées de la pharmacie     Toujours     Parfois     Jamais

**Parmi les personnes ayant une addiction à la codéine, combien présentent maintenant une prescription médicale ?**

---

---

**10. En règle générale, vous est-il déjà arrivé de refuser une délivrance de produits codéinés à la suite d'une ordonnance ? (QCS)**

Oui     Non

**En règle générale, vous est-il déjà arrivé de refuser une délivrance de produits codéinés à la suite d'une demande spontanée du patient ? (QCS)**

- Oui       Non

**Dans les 2 cas, pourquoi ?**

---

---

---

**11. Avant les nouvelles réglementations, avez-vous détecté des ordonnance(s) suspecte(s)/falsifiée(s) comportant des produits codéinés ? Si oui combien ? (QCS)**

- 1       Entre 1 et 5       Entre 5 et 10       Plus de 10       Aucune

**Si oui, en avez-vous informé le prescripteur mentionné sur l'ordonnance ? (QCS)**

- Toujours       Rarement       Jamais

**Si oui, en avez-vous informé le conseil régional de l'ordre des pharmaciens ? (QCS)**

- Toujours       Rarement       Jamais

**Si oui, avez-vous délivré les produits de l'ordonnance ? (QCS)**

- Toujours       Rarement       Jamais

**Avez-vous détecté une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées suite à l'arrêt ? (QCS)**

- Oui       Non

**12. Enfin, en règle générale, étiez-vous pour ou contre le retrait de l'exonération des antalgiques et antitussifs codéinés et es autres antitussifs opiacés ? Argumentez.**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sources

- [1] *Papaver somniferum*.  
<http://swbiodiversity.org/seinet/taxa/index.php?taxon=528>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [2] *Représentation de Papaver somniferum*.  
[http://www.efloras.org/object\\_page.aspx?object\\_id=40939&flora\\_id=1](http://www.efloras.org/object_page.aspx?object_id=40939&flora_id=1). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [3] **W. CLARYSSE et K. VANDORPE**. *Zenon un homme d'affaire grec à l'ombre des pyramides*. Presses Universitaires de Louvain, 1995. Pages 106 à 109.
- [4] **Graham L. PATRICK**. *Chimie pharmaceutique*. De Boeck, 2003. Pages 511 à 550.
- [5] **Pierre-Arnaud CHOUVY**. *Les territoires de l'opium : conflits et trafics du triangle d'Or et du croissant d'Or*. Olizane, 2002.
- [6] *United Nations Opium Conference : Protocol and Final Act of 23 June 1953*.  
[https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin\\_1953-01-01\\_3\\_page015.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1953-01-01_3_page015.html).  
Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [7] *Convention unique sur les stupéfiants de 1961 faite à New York, le 30 mars 1961*.  
[https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention\\_1961\\_fr.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf).  
Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [8] *Observations sur les statistiques communiquées sur les stupéfiants*. 2017.  
[https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/7\\_Part\\_2\\_comments\\_F.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/7_Part_2_comments_F.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [9] **Pascal KINTZ**. *Traité de toxicologie médico-judiciaire*. Elsevier Masson, 2012. Pages 385 à 453.
- [10] **Mireille DEFRANCESCHI**. *Chimie et médicaments*. Ellipses, 2011.
- [11] *L'étape pavot-opium*.  
<http://heroine-morphine.toile-libre.org/PavOp.php>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [12] **Dr SAHRAOUI**. *Alcaloïde isoquinoléique type MORPHINANE pavot à opium*. Laboratoire de Pharmacognosie.
- [13] **UNODC**. *The Extraction of Opium Alkaloids*. 1950.  
[https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin\\_1950-01-01\\_3\\_page004.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1950-01-01_3_page004.html).  
Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [14] *Définition de la douleur*.  
<https://www.sfetd-douleur.org>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [15] **Denis SARROUILHE**. *La douleur*. Cours faculté de médecine et pharmacie de POITIERS PH3 semestre 1 UE5A, 2014.
- [16] **LANDRY Yves et al.**, *Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique*, 4<sup>ème</sup> édition. DUNOD. 2019. Les voies de la douleur pages 400 à 414.
- [17] **PURVES Dale et al.**, *Neurosciences*. De Boeck

- [18] *Théorie du portillon*.  
<https://biology.stackexchange.com/questions/31612/does-the-body-have-a-gate-control-for-pain>.  
Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [19] **Fields HL**. *Douleur*. Medsi/McGraw-Hill. 1989.
- [20] **LANDRY Yves et al.**, *Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique*, 4<sup>ème</sup> édition. DUNOD. 2019.  
La toux, antitussifs et mucolytique page 413.
- [21] **Denis SARROUILHE**. *L'appareil respiratoire*. Cours faculté de médecine et pharmacie de POITIERS PH4 semestre 1 UE-MP1-A, 2015.
- [22] **U.S. National Library of Medicine PubChem**.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [23] **Sean SWEETMAN**. *Martindale, the complete drug reference 36<sup>ème</sup> edition*. Pharmaceutical press, 2009. Codéine et ses sels page 37.
- [24] **Moniteur des pharmacies**. *Douleurs intenses*. Cahier 2 du n° 3118 du 5 mars 2016.
- [25] **Rafael MALDONADO**. *Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues*. 2010.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [26] **Sebastien GRANIER**. *Structure des récepteurs mu et delta des opiacés*. 2012.  
[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7952/MS\\_2012\\_10\\_870.pdf?sequence=6&isAll owed=y](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7952/MS_2012_10_870.pdf?sequence=6&isAll owed=y). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [27] *Représentation simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaire*. 2019.  
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/32-differents-types-de-structure-sur-lesquelles-agissent-les-medicaments/58-recepteurs-couples-aux-proteines-g>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [28] **KIEFFER et GAVERIAUX-RUFF**. *Exploring the opioid system by gene knockout*. 2002.
- [29] **D. VITAL DURAND et C. Le Jeune**. *DOROSZ guide pratique des médicaments*, 34<sup>ème</sup> édition. Maloine. 2015.
- [30] **ANSM**. *État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques*. Février 2019.  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [31] **Estelle MENU et Maud MEHRING**. *Toxicologie*. De Boeck, 2015. Pages 50 à 55 toxicologie des antalgiques.
- [32] **MEDDISPAR**.  
<http://www.meddispar.fr>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [33] **Association nationale des enseignants de pharmacie Clinique**. *Pharmacie Clinique et thérapeutique*, 5<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson. 2018. Traitement de la douleur pages 546 à 558.
- [34] **CHU Toulouse**. *Prévention du dopage et des produits dopants*. Page 14 Quels sont les circuits de métabolisation de la codéine chez l'Homme ?  
[https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin\\_d\\_informations\\_no2-2012.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_informations_no2-2012.pdf) . Dernière consultation le 3 décembre 2019.

- [35] **Pierre BEAULIEU et Chantal LAMBERT.** *Précis de pharmacologie, du fondamental à la Clinique.* Les presses de l'université de Montréal. 2010. Pharmacologie des analgésiques page 387.
- [36] **Collège des pharmaciens.** *Guide de stage de pratique professionnelle en officine, 25<sup>ème</sup> édition.* 2018. Pages 420 à 425.
- [37] **FDA.** *FDA Drug Safety Communication : FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women.* 20/04/2017.  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [38] **EMA.** *Restrictions d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants – Le CMDh approuve la recommandation du PRAC.* 28/06/2013.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/codeine-article-31-referral-restrictions-use-codeine-pain-relief-children-cmdh-endorses-prac\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/codeine-article-31-referral-restrictions-use-codeine-pain-relief-children-cmdh-endorses-prac_fr.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [39] **Mobiquat.** *Plaquette de présentation : La douleur chez la personne âgée, prévenir, évaluer et prendre en charge.* 2013.  
[http://www.mobiquat.org/douleur/SOURCES/ETBS-PRESENTATION/PLAQUETTE\\_DOULEUR.pdf](http://www.mobiquat.org/douleur/SOURCES/ETBS-PRESENTATION/PLAQUETTE_DOULEUR.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [40] **ANSM.** *Mise au point : médicaments et automobile.* Mars 2009.  
[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [41] **Le CRAT.** *La codéine.* Mise à jour le 20/09/2019.  
<https://lecrat.fr>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [42] *Image du Purple Drank.* Revue pharma. 9 juin 2017.  
<https://www.revuepharma.fr/2017/06/purple-drank-deja-deux-deces-debut-de-lannee/>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [43] **Centre d'addictovigilance de Paris.** *Le « Purple Drank », un exemple de l'usage de la codéine détourné par les adolescents.* 12/08/2014.  
<http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [44] **ANSM.** *Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes. Point information.* 10/03/2016.  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [45] **AFLD Agence française de lutte contre le dopage.**  
<https://medicaments.afld.fr>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [46] **Légifrance.** *Article R5132-97 du CSP. Définition de l'abus et de la dépendance.* 11/05/2017.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000034687235&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170511>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [47] **American Psychiatric Association.** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5<sup>ème</sup> édition DSM-V.* 2013.

- [48] **OMS**. *CIM-11 en ligne*. 2019.  
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [49] **Légifrance**. *Article 5133-1 du CSP*. Définition de l'addictovigilance. 01/05/2017.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690138&dateTexte=&categorieLien=cid>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [50] **ANSM**. *L'addictovigilance*.  
[https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [51] **Légifrance**. *Article 5232-114 du CSP*. Notifications aux CEIP-A par les professionnels de santé. 11/05/2017.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915744&dateTexte=&categorieLien=cid> Dernière consultation le 3 décembre 2019. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [52] **CEIP-A**. *Principaux résultats enquête OSIAP 2017*.  
[http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette\\_osiap\\_2017.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [53] **ANSM**. *Pharmacovigilance : outils de surveillance et d'évaluation*.  
[https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5#paragraph\\_54409](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#paragraph_54409). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [54] **European journal of pain**. *Prescription opioid analgesic use in France : Trends and impact on morbidity–mortality*. 16/07/2018.  
[http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2018/09/Chenaf\\_et\\_al-2018-European\\_Journal\\_of\\_Pain-vf.pdf](http://www.ofma.fr/wp-content/uploads/2018/09/Chenaf_et_al-2018-European_Journal_of_Pain-vf.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [55] **OFMA, CHENAF et al**. *Prescription des antalgiques opioïdes en France entre 2004 et 2017 : évolution et impact en termes de morbi-mortalité*. 20/09/2018.  
<http://www.ofma.fr/publications/>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [56] **CEIP-A**. *Principaux résultats enquête DRAMES 2017*.  
[http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette\\_drames\\_2017.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_drames_2017.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [57] **CEIP-A**. *Principaux résultats enquête OSIAP 2016*.  
[http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume\\_osiap\\_2016\\_pdf.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume_osiap_2016_pdf.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [58] **CEIP-A**. *Principaux résultats enquête OSIAP 2018*.  
[http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette\\_osiap\\_2018\\_finale.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[59] **ANSM.** *Publication de l'ANSM de la liste des médicaments désormais uniquement disponibles sur ordonnance suite à l'arrêté du 12 juillet 2017.* 17/07/2017.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphan-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[60] **Base de données publique des médicaments.** 01/10/2019

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[61] **Vidal en ligne.** 2019

<https://eurekasante.vidal.fr>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[62] **ANSM.** *Retrait du marché du Décontractyl.* 21/06/2019

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decontractyl-mephenesine-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-a-compter-du-28-juin-2019-Point-d-Information>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[63] **Légifrance.** *Arrêté du 12 Avril 2011 modifiant l'arrêté du 17 décembre 1984 portant modification aux exonérations en médecine humaine de la réglementation des substances vénéneuses : la Pholcodine et ses sels désormais disponible uniquement sur ordonnance.* 22/04/2011

[https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?numJO=0&dateJO=20110428&numTexte=14&pageDebut=07415&pageFin=07415](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?numJO=0&dateJO=20110428&numTexte=14&pageDebut=07415&pageFin=07415). Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[64] **Ordre des pharmaciens.** *Démographie des pharmaciens.* 01/01/2019.

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/458867/2117170/version/1/file/la-demographie-2019-brochure-web.pdf>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[65] **Le quotidien du pharmacien.** *Préparateur un métier qui se cherche.* 07/11/2019.

[https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/11/07/preparateur-un-metier-qui-se-cherche\\_280764](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/11/07/preparateur-un-metier-qui-se-cherche_280764). Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[66] **Légifrance.** *Arrêté du 16 avril 2019 fixant le nombre d'étudiants autorisés, selon les différentes modalités d'admission, à poursuivre en deuxième ou troisième année leurs études en médecine, odontologie, pharmacie et maïeutique à la rentrée universitaire 2019-2020.* 16/04/2019.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038396743&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000038396509>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[67] **Base de données publique des médicaments.** *La migralgine.*

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65284993&typedoc=R>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[68] **HAS.** *Article 51 de la loi HPST de 2009.*

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/bilan\\_cooperation\\_ps\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/bilan_cooperation_ps_vd.pdf). Dernière consultation le 3 décembre 2019.

[69] **Assurance maladie.** *Le dossier médical partagé ou DMP.*

<https://www.dmp.fr/patient/je-decouvre#Le-DMP-qu-est-ce-que-c-est>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.

- [70] **Ordre national des pharmaciens.** *Code de déontologie des pharmaciens.* 21/06/2019.  
<https://fr.calameo.com/read/0024493953009f087bf17>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [71] **ANSM.** *Bon usage du paracétamol et des AINS : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien.* 03/10/2019.  
<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-l-ANSM-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [72] **Légifrance.** *Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine.* Dernière modification le 10/07/2019.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000022235855>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [73] **Légifrance.** *Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.* 04/05/2012.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=JORFARTI000025804253&cidTexte=JORFTEXT000025804248&categorieLien=id>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [74] **Légifrance.** *Article L114-13 du Code de la sécurité sociale.* 20/12/2005.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006741030&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20051220>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [75] **Légifrance.** *Article 313-1 du Code pénal.* 01/01/2002.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006418191>. Dernière consultation le 3 décembre 2019.
- [76] **Armand C, et al.** *10 ans de détournement d'usage du Néo-Codion® entre 1992 et 2002.* *Thérapie.* 2004



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Titre :

Les nouvelles réglementations émanant de l'arrêté du 12 juillet 2017 portant sur la fin de l'exonération de la codéine et d'autres dérivés de l'opium.

Enquête dans les pharmacies d'officine.

Résumé :

Le 12 juillet 2017, la ministre de la santé Agnès Buzyn a décidé d'inscrire la codéine, ainsi que d'autres dérivés de l'opium potentiellement détournés comme le dextrométhorphan, la noscapine et la codéthyline, sur la liste des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance. Ceci pour limiter les dérives et les mésusages tel que le Purple Drank surtout consommé par les jeunes.

A la suite de ces nouvelles réglementations, le nombre d'ordonnances à base de produits codéinés a augmenté car certains patients qui présentaient une addiction à la codéine ont obtenu des prescriptions médicales. Cependant, le nombre total de ventes de médicaments codéinés a chuté car d'autres consommateurs ont tenté de trouver des solutions de sevrage ou se sont tournés vers d'autres substances. Certains consommateurs ont commencé à enfreindre la loi dans le but de se procurer de la codéine. En effet, en 2018, on remarque une recrudescence du nombre d'ordonnances falsifiées comportant des produits codéinés.

La plupart des préparateurs sont favorables au nouvel arrêté restreignant l'accès à la codéine. En revanche, la majorité des pharmaciens sont contre les nouvelles réglementations car ils considèrent qu'ils manquent de moyens pour soulager les fortes douleurs et notamment les douleurs dentaires. Ne trouvant pas d'autres alternatives efficaces, on remarque de nombreuses délivrances d'anti-inflammatoires pour soulager les douleurs dentaires malgré le risque d'induire de graves effets indésirables potentiellement létaux lors d'un abcès dentaire.

Mots-clés :

Codéine ; Pharmacien d'officine ; Mésusage ; Dépendance ; Purple Drank

Title :

The decree passed on July 12<sup>th</sup> 2017 settled new rules about the end of exoneration of codeine and other by-products of opium. Enquiry in pharmacies.

Summary :

On 12<sup>th</sup> July 2017, Mrs Buzyn, the French Health Minister decided to list codeine and opium derivatives potentially embezzled such as dextrométhorphan, noscapine and codethyline to be delivered only by medical prescription. This in order to limit drifts and misuse such as Purple Drank (particularly used by young people).

Following these new regulations, number of prescriptions increased. In fact, some patients addicted to codeine got prescriptions from their doctors. However, pharmacies sold a lot fewer medicines containing codeine because other consumers shifted towards opioid withdrawal or have turned toward other substances. In order to get codeine, some consumers have tried to break the law : in 2018, the number of fake prescriptions with codeine products increased.

On one hand, most pharmacy assistants agree with the new rules. On the other hand, pharmacists mainly disapprove the new law because they have no real means to relieve strong pains particularly toothaches. Then, they have non efficient alternatives, so we notice that they suggest anti-inflammatory treatment to relief toothaches despite of risk to major side-effects including death.

Keywords :

Codeine, Pharmacist, Misuse, Addiction, Purple Drank