

SOMMAIRE

Liste des abréviations :.....	15
Liste des illustrations :.....	17
Introduction	18
PARTIE I : Rappels sur les Benzodiazépines (BZP) et opiacés (OPS)	20
I. Présentation et description des BZP et OPS.....	20
A. Les BZP	20
1. Généralités	20
2. Mécanisme d'action	21
3. Structure chimique et relation structure-activité	22
4. Propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques	23
a. Propriétés pharmacologiques	23
b. Indications thérapeutiques	24
5. Caractéristiques pharmacocinétiques.....	25
6. Effets indésirables	28
7. Contre-indications et interactions médicamenteuses	31
a. Contre-indications	31
b. Interactions.....	31
8. Cas de la personne Agée	32
B. Apparentés au BZP : Zolpidem et Zopiclone.....	34
1. Généralités	34
2. Mécanisme d'action	34
3. Propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques	34
4. Caractéristiques pharmacocinétiques.....	34
5. Interactions médicamenteuses	35
C. Opiacés (OPS) ou dérivés de l'opium.....	36
1. Généralités	36
2. Mécanisme d'action des opioïdes :	39
3. La codeïne et la dihydrocodéine	41
4. Le Tramadol :	42
5. La morphine :	43
a. Structure chimique et relation structure-activité de la morphine(32)	43
b. Propriétés pharmacologiques de la morphine(32)	44
c. Caractéristiques pharmacocinétiques de la morphine(32).....	45
d. Effets indésirables :	46

e. Contre-indications et interactions médicamenteuses	46
II. LA LEGISLATION	48
A. Stratégie de prescription pour les dérivés de l'opium	48
1. Ceux classés comme « non stupéfiant »	48
2. Ceux classés comme stupéfiant	50
B. Stratégie de prescription des BZP et apparentés	52
C. Conformité de l'ordonnance sécurisé (44)	56
D. Modalités de dispensation	57
E. Modalités de conservation :	58
1. Balance des stupéfiants (47,48)	58
2. Stockage et approvisionnement	59
3. Détention et destruction	60
PARTIE II : Automédication, dérives et détournements	61
I. L'automédication	61
A. Définitions	61
1. Automédication : les définitions	61
2. De l'automédication à l'automédication responsable	62
3. Les différentes catégories de médicaments utilisés en automédication	62
B. Etape d'une bonne automédication (55)	63
C. Les raisons de sa mise en place	64
1. Pour le patient	64
2. Pour l'Etat	64
3. Pour les industriels	65
D. Les objectifs de sa mise en place	65
E. Précision sur la nuance entre médication officinale et automédication	65
F. Epidémiologie	66
1. Etat des lieux de l'automédication en France	66
2. Les raisons d'une telle progression de la consommation des BZP et dérivés de l'opium	72
II. Dérive et détournement	73
A. Définitions	73
1. Dérive et usage détourné	73
2. L'abus	73
3. Le mésusage	73
B. Pourquoi ?	74
C. Qui ?	77
D. Comment ?	78
4. Détournement au moyen d'une prescription	79
5. Détournement en « l'absence de prescription »	80

E.	Conséquences et complications	80
6.	Cas des opioïdes :	80
7.	Cas des BZP :	81
PARTIE III : Lutte contre le mésusage, les dérives, le détournement.....		83
I.	L'instance impliquée	83
A.	ANSM.....	83
1.	Présentation brève	83
B.	Circuit de transmission de l'information	86
C.	Quels outils ?(82).....	87
II.	Le mésusage dans son actualité.....	91
A.	Cas d'un apparenté au BZP : Le zolpidem (STLNOX®).....	91
B.	Cas d'un dérivé de l'opium : La codeïne et apparentés.....	92
1.	La nouvelle réglementation relative au changement de statue de la codeïne et apparentés(86) (ANNEXE 2)	93
2.	Cas du « Purple drank ».....	93
III.	Place et rôle des professionnels de santé	94
A.	Coopération médecin/pharmacien	94
B.	Le dossier pharmaceutique (DP).....	95
C.	La conciliation médicamenteuse	96
D.	Rôle de prévention et de sensibilisation	96
E.	Les solutions en pratique.....	97
1.	Quelles solutions concrètes pouvons-nous proposer aux patients souffrant d'anxiété ou d'insomnie et qui sont sous BZP?.....	97
a.	Essayer de nouvelles alternatives thérapeutiques.....	97
b.	Le rôle de conseil et de soutien du pharmacien	100
c.	La coopération interprofessionnelle	101
d.	Le dossier pharmaceutique (DP)	101
e.	Le soutien des proches, de l'entourage	101
2.	Quelles solutions concrètes pouvons- nous proposer aux patients sous opiacés ?.....	102
a.	Le pharmacien peut proposer des thérapies alternatives non médicamenteuses :... ..	102
b.	Le rôle de conseil et de soutien du pharmacien	102
c.	L'utilisation d'outils comme le DP qui permet en pratique :	103
d.	Le rôle de vigilance(97).....	103
e.	La coopération médecin/ pharmacien	103
f.	Les traitements de substitutions aux opiacés	104
Conclusion.....		105
Liste des annexes		107

I. Annexe 1 : Choix d'une BZP dans les troubles anxieux ou dans les troubles du sommeil chez les sujets de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans(98)	108
II. Annexe 2 : Liste des médicaments, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitant à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)(99)	109
BIBLIOGRAPHIE	111
<i>SERMENT DE GALIEN</i>	117

Liste des abréviations :

AFIPA : Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable

AFPA : Agence national pour la formation professionnel des adultes

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

AVK :Anti vitamine K

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BZP : Benzodizépine

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CEIP : Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

CSP :Code de la santé publique

DCI :Dénomination commune internationale

DP :Dossier pharmaceutique

GABA : Acide Gama-AminoButyrique

HPST : Hôpital, patients, santé et territoire

OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanie

OMS : Organisation mondiale de la santé

OTC : Over The Counter

OPS : Opiacés

PK :Pharmacocinétique

PMF :Prescription médicale facultative

RSA :Relation -structure -Activité

SNC : Système nerveux central

Liste des illustrations :

Listes des tableaux :

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques des Benzodiazépines

Tableau 2 : Effets pharmacologiques des opioïdes selon les récepteurs

Tableau 3 : Evolution des ventes de médicaments à base de Codéine et Dextrométhorphane au dernier trimestre 2017

Tableau 4 : Classement des ventes hors prescription

Tableau 5 :Récapitulatif des approches pharmacologiques pour traiter l'anxiété

Listes des figures :

Figure 1 : Structure du récepteur GABA_A

Figure 2 : Structure générale des Benzodiazépines

Figure 3 : Les 3 paliers définis par l'OMS

Figure 4 :Structure chimique de la morphine

Figure 5 : Modèle d'une ordonnance sécurisé

Figure 6 : Registre balance des stupéfiants

Figure 7 : Niveau de consommation des benzodiazépines dans huit pays européens, en DDJ/1000 habitants/J entre 2012 et 2015

Figure 8 : Répartition des indications de benzodiazépines en 2015

Figure 9 : Graphique révélant la consommation d'analgésiques opioïdes sur plusieurs années

Figure 10: Schéma récapitulatif du réseau d'addictovigilance

Figure 11: Mission du dossier pharmaceutique

Introduction

« Bonjour, je viens vous voir car j'ai super mal à la tête et je pense avoir une migraine, je ne prends pas la peine d'aller consulté mon médecin pour si peu, est ce que je pourrais avoir du Prontalgine® ou du Co Doliprane® s'il vous plaît ? ma voisine m'a dit que c'était super efficace...»

Voilà une demande des plus classiques qui se rencontre quotidiennement dans une officine. En effet aujourd'hui, passer chez le médecin pour un simple rhume, de la fièvre, un mal de ventre ou un début de grippe se fait de moins en moins. La question est pourquoi ? Tout simplement par l'essor incroyable de l'automédication, qui tend vers une autonomie du patient.

La législation s'est modifiée ces dix dernières années dans le sens de l'augmentation des droits des patients mais aussi dans le sens d'un accès plus facile à certains médicaments(1) et ainsi avoir, dans un futur proche une automédication responsable et contrôlée, d'où le fait que le rôle du pharmacien est ici primordial.

Après une analyse de la question la conclusion est sans appel : D'après Dr Ichou , les français se soignent trop par eux même.(2) Selon l'AFPA (Agence nationale pour la Formation Professionnelle des Adultes), un médicament sur huit est vendu en automédication en France, contre un sur deux en Grande-Bretagne et en Allemagne. Malgré ces chiffres, dire que les Français sont raisonnables n'est pas réellement vrai, d'autant que cette étude est basée sur les ventes en pharmacie.(2)

Ce constat s'explique notamment par l'essor et le développement des nouvelles sources d'informations comme les réseaux sociaux, les applications téléphoniques et internet qui rendent l'accès au savoir médical plus facile. Le recours aux publicités ainsi que la médiatisation de la santé jouent aussi des rôles dans ce comportement d'automédication.

Si au début l'automédication a été permise pour faciliter de manière rapide et efficace la prise en charge du malade, cette dernière est source malgré elle de détournement et d'abus ce qui conduit à une exposition accrue à des risques qui peuvent être quelques fois mortels.

Ainsi dans cet exposé, nous allons nous intéresser à l'utilisation non-conforme, voir abusive des médicaments lors d'une automédication, et plus particulièrement, à l'emploi des

benzodiazépines(BZP) et des opiacés(OPS) qui certes normalement, sont dispensés sous ordonnances mais qui font l'objet de beaucoup de dérives et de mésusages rendant leurs consommations dangereuses et problématiques.

Ainsi dans une première partie, nous traiterons des généralités et ferons de brefs rappels sur les BZP, leurs apparentés ainsi que les OPSs pour ensuite, dans une deuxième partie, parler de l'automédication à proprement dit, des dérives et des détournements qu'elle suscite, ainsi que ces complications. Pour terminer, dans une dernière partie, nous énoncerons les différentes mesures, décisions et moyens mis en œuvre pour y remédier.

PARTIE I : Rappels sur les Benzodiazépines (BZP) et opiacés (OPS)

I. Présentation et description des BZP et OPS

A. Les BZP

1. Généralités

Qu'est-ce qu'une benzodiazépine (BZP) ? c'est une classe de médicament destinée à traiter le plus souvent les états anxieux et les insomnies.

Les BZP ont la propriété d'avoir un effet psychotrope, c'est-à-dire qu'en tant que substances psychoactives, elles agissent au niveau du système nerveux central (SNC) par l'intermédiaire du récepteur GABA-A afin d'atténuer les troubles psychiques. Pour cela les BZP possèdent 5 propriétés pharmacologiques **FONDAMENTALES** et communes : **Amnésiante , anxiolytique, hypnotique/sédative , anti-convulsivante et myorelaxante.**(3)

Aujourd'hui il y a **20 spécialités de commercialisés en France** sachant que l'on en compte environ une cinquantaine dans le monde.(4)

Leur introduction dans la pharmacopée au début des années 60 a eu un véritable impact dans le traitement de diverses pathologies anxieuses .(5) En effet elles ont rapidement supplanté les barbituriques dans le traitement de l'agitation et de l'anxiété, car les barbituriques comportaient des symptômes de sevrage très sévères tout en présentant un risque très élevé de morbidité et de mortalité lors d'intoxication. (5)

Victimes de leur succès , les Français restent, année après année, les premiers consommateurs de BZP en Europe.(6) Mais malgré leur efficacité, les BZP présentent de nombreux effets indésirables (sédation, amnésie antérograde, hypotonie musculaire) et surtout un symptôme de sevrage dû à une dépendance qui peut être très sévères selon les cas et qui conduit à avoir des durées de prescriptions , limitées et contrôlées (maximum trois mois selon les BZP).

Ces effets indésirables sont d'autant plus dangereux chez la personne âgée, car plus sensible. Les BZP augmentent le risque de chute, de fractures et d'accident de circulation dû notamment à la somnolence induite par ces dernières.

Tout cela fait que la consommation chronique des BZP est un problème de santé publique réel notamment chez les personnes âgées et que le rôle du pharmacien en collaboration avec le médecin est nécessaire pour une meilleure prise en charge et un meilleur accompagnement du patient.

2. Mécanisme d'action

Les BZP agissent par l'intermédiaire de l'acide gamma-aminobutyrique plus connu sous l'abréviation « GABA ». Ce neuromédiateur est essentiel pour permettre l'action des BZP au niveau du SNC. En effet, le GABA se fixe sur les récepteurs GABA_A post-synaptiques et il induit un influx d'ions chlorure. On parle alors d'hyperpolarisation et cela conduit à une réponse inhibitrice. En augmentant l'affinité du GABA pour son récepteur, les BZP potentialisent donc son activité inhibitrice et ainsi entraînent une baisse de l'excitation neuronale responsable notamment des effets sédatifs, anxiolytiques des BZP.

- Le récepteur GABA_A en quelques mots...

C'est un complexe macromoléculaire qui en plus des sites de fixation du GABA, comporte des sites de fixation pour les BZP, les barbituriques, et certains stéroïdes.

Il s'agit d'un récepteur-canal, perméable préférentiellement aux ions Cl⁻ et accessoirement aux ions Br⁻ dont l'ouverture est commandée directement par le GABA qui est le médiateur essentiel.(3)

La fixation de deux molécules de GABA entraîne son ouverture et la pénétration des ions Cl⁻ dont la conséquence est l'hyperpolarisation cellulaire.(3)

Il est à noter qu'un excès de GABA désensibilise le récepteur et que ce dernier est sans effet en absence de GABA .(3)

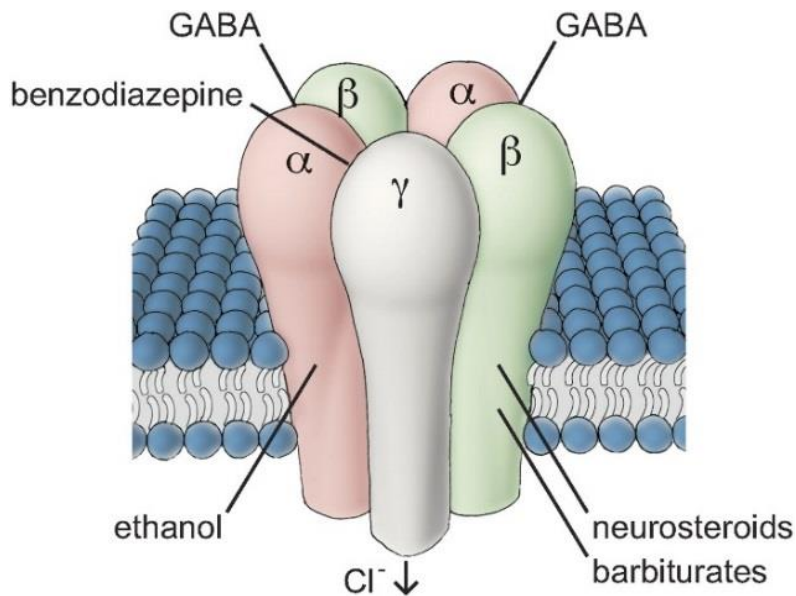


Figure 1 : Structure du récepteur GABA_A (7)

3. Structure chimique et relation structure-activité

➤ Nomenclature :

Celle-ci est liée à la structure chimique de leur noyau commun : **le noyau benzodiazépine**.

C'est une structure cyclique qui associe:

- Un benzène (accolé sur la face du cycle à 7 sommets) [Benzo]
- Deux azotes (en 1,4 pour la majorité, en 1,5 ou en 2,3) [Diaz]
- Un cycle à 7 sommets [Ep]
- Au maximum insaturé [Ine] (8)

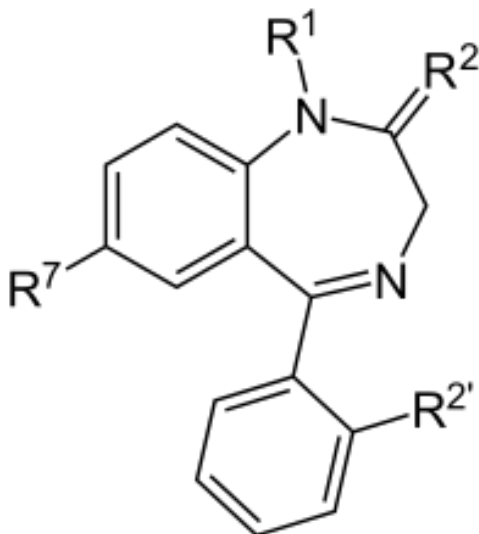


Figure 2 : Structure générale des Benzodiazépines (9)

Les BZP sont toutes substituées en R7, soit par un groupement halogène soit par un dérivé nitré et les premières molécules ne sont pas substituées en R2'

➤ **Relation structure-activité (RSA)**

- La Substitution en **7** : pour avoir une activité anxiolytique ou hypnotique, il faut un groupement électroattracteur (en position 7 car c'est la position la plus favorable pour augmenter l'activité).
- NO₂ (action hypnotique) > Br (action anxiolytique) > Cl (action anxiolytique)
- La Méthylation en **1**: pas obligatoire mais renforce la puissance d'action
- La Substitution en **3** :
 - Groupement carboxylate: permet de former un sel donc augmente la solubilité
 - Groupement hydroxyle: hydrosoluble donc s'élimine plus vite, demi-vie plus courte
- Substitution en R2': F > Cl > non substituée (molécules à activité anxiolytique).(8)

Une simple modification de leur structure chimique permet de modifier leurs paramètres pharmacocinétiques (PK) comme leur temps d'action par exemple.

4. Propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques

a. Propriétés pharmacologiques

Les BZP possèdent des propriétés pharmacologiques communes mais à des degrés variables selon la molécule :

- **Un effet anxiolytique** : Cette propriété majeure explique leur intérêt non seulement dans le traitement au long cours des états anxieux , mais aussi pour la prémédication anesthésique et la sédation en réanimation.(3)

- **Un effet hypnotique OU sédation** : les BZP diminuent le sommeil lent profond et augmentent la durée du sommeil lent léger

-**Une amnésie antérograde** : elle apparaît même pour de faibles doses(3)

Il n'y a pas d'atteinte sur la mémoire à court terme mais les BZP empêchent la mémorisation à long terme (8)

- **Effet Myorelaxant** : Relâchement du tonus des fibres musculaires striées

- **Action anti-convulsivante.**

Les BZP à absorption lente sont plus adaptées dans le traitement de l'anxiété, alors qu'une absorption rapide semble préférable dans le cas de l'insomnie, surtout d'endormissement (10).

b. Indications thérapeutiques

Avant toute prescription, le praticien doit poser le diagnostic en éliminant les erreurs hygiéno-diététiques (café, alcool, prise de stupéfiant) ou une hyperthyroïdie.

La recherche des comorbidités est importante : les troubles dépressifs et psychotiques doivent être décelés ainsi que les problèmes de dépendance.(6)

Mais elles n'agissent que sur les symptômes somatiques c'est-à-dire que sur les signes visibles relatifs au corps (6)

Les BZP sont indiqués dans :

❖ Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

- Anxiété généralisée
- Anxiété réactionnelle : troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse, anxiété posttraumatique
- Anxiété des troubles anxieux névrotiques et phobiques, des troubles anxiodépressifs, des TOC, des psychoses, des toxicomanes
- Anxiété situationnelle : préopératoire, affection somatique ou douloureuse
- Anxiété aiguë dans le cadre d'un stress aigu et transitoire, d'un trouble de l'adaptation, d'un trouble anxieux, dépressif ou psychotique (en association avec un neuroleptique)

❖ Troubles sévères du sommeil

- Dans les insomnies d'endormissements (occasionnelle),
- Dans les insomnies transitoires (< à 3 semaines) ou chronique (> à 3 semaines)

❖ Traitement de l'épilepsie

- Épilepsie généralisée : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut
- Épilepsie partielle : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire
- Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants et adolescents (de 3 mois à 18 ans)

Seules le clobazam, le clonazépam et le diazépam ont l'AMM pour l'épilepsie.

❖ Sevrage alcoolique

- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique (cas du clorazépate). Les formes injectables sont destinées aux crises d'angoisse aiguë lorsque la voie orale est impossible, delirium trémens, tétanos (jusqu'à 100mg de clorazépate toutes les 3 à 4 heures)

❖ Autres indications thérapeutiques : en anesthésiologie, confusion mentale, dystonie musculaire.

5. Caractéristiques pharmacocinétiques

Il faut savoir que les BZP sont des poudres jaunâtres (surtout les dérivés nitrés), de poids moléculaire moyen et peu hydrosolubles. Elles le sont seulement dans les solvants lipophiles et organiques polaires. Ces deux caractéristiques favorisent leur diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et donc leur action au niveau du SNC.

-Absorption : les BZP ont une bonne biodisponibilité par voie orale mais ont une liaison aux protéines plasmatiques importante. Elles sont toutes facilement absorbées par le tractus gastro-intestinal.

Pour la plupart des BZP prises par voie orale, l'effet apparaît entre 30 minutes à 2 heures après leur ingestion. (11)

- Résorption rapide (< 30 minutes) : alprazolam, bromazépam, diazépam, nordazépam, clorazépate
- Résorption intermédiaire (30 minutes à 2 heures) : clotiazépam, lorazépam, clobazam, loprazolam, nitrazépam, loflazépate, estazolam, nitrazépam
- Résorption lente (> 2 heures) : oxazépam, lormétazépam, clonazépam, prazépam

-Distribution :

Elle est assez rapide

- Liaison importante aux protéines plasmatiques
- Passage des barrières physiologiques : barrière hémato-encéphalique, placenta, lait maternel
- Redistribution vers les tissus adipeux périphériques au détriment du SNC : cela se traduit par une chute des concentrations cérébrales et plasmatiques en deçà de la concentration minimale effective, la molécule cesse alors de produire son effet thérapeutique (12).

-Métabolisation : Les BZP sont toutes hautement métabolisées par les cytochromes P450 notamment le CYP 3A4 et le 2C19 et subissent différentes réactions :

- Réactions de phase 1 (déméthylation, hydroxylation) aboutissant à des métabolites actifs :
 - Le clorazépate, le prazépam et le diazépam sont métabolisés en nordazépam (N-desméthyldiazépam) lui-même métabolisé en oxazépam (13).
 - L'alprazolam, le bromazépam, le clobazam et le clotiazépam subissent également des réactions de désalkylation et d'hydroxylation aboutissant à leurs métabolites actifs respectifs (uniquement réactions d'hydroxylation pour l'alprazolam et le bromazépam).
 - Le lormétazépam est quant à lui métabolisé en lorazépam.
- Réactions de phase 2 (conjugaison hépatique) aboutissant à des métabolites inactifs :
 - Les métabolites actifs issus des réactions de phase 1 sont conjugués et transformés en métabolites hydrosolubles inactifs pouvant être éliminés dans les urines.

Le Lorazépam et l'oxazépam subissent uniquement des réactions de phase 2 : ainsi ils sont à privilégier chez les personnes âgées ou les patients présentant des troubles hépatiques(14)

-Élimination

Les BZP sont toutes majoritairement éliminées sous forme de métabolites par voie urinaire, après conjugaison à l'acide glucuronique.

Chaque BZP a sa propre demi-vie d'élimination permettant de les classer en fonction de leur durée d'action :

- BZD à demi-vie courte (< 5 heures) : clotiazépam, midazolam
- BZD à demi-vie intermédiaire (entre 5 et 24 heures) : oxazépam, alprazolam, bromazépam, lorazépam, clobazam, loprazolam, lormétazépam, estazolam
- BZD à demi-vie longue (> 24 heures) : diazépam, nordazépam, prazépam, loflazépate, clorazépate, nitrazépam, clonazépam.

	Nom commercial	Molécule	Demi-vie ³ (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
Classe des hypnotiques				
	STILNOX®	Zolpidem	2h30	non
	IMOVANE®	Zopiclone	5	non
	NORMISON®	Témazépam	5 à 8	non
	HAVLANE®	Loprazolam	8	non
	NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10	non
	NUCTALON®	Estazolam	17	non
Classe des anxiolytiques				
	VERATRAN®	Clotiazépam	4	non
	SERESTA®	Oxazépam	8	non
	TEMESTA®	Lorazépam	10 à 20	non
	XANAX®	Alprazolam	10 à 20	non
À éviter : benzodiazépines à “demi-vie longue” (≥ 20 heures)²				
Classe des hypnotiques				
	ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
	MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non
Classe des anxiolytiques				
	LEXOMIL®	Bromazépam	20	non
	URBANYL®	Clobazam	20	oui
	VALIUM®	Diazépam	32 à 47	oui
	VICTAN®	Ethyle loflazépate	77	non
	LYSANXIA®	Prazépam	30 à 150	oui
	NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150	oui
	TRANXENE® NOCTRAN® ⁴	Clorazépate dipotassique	30 à 150	oui

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques des Benzodiazépines (15)

6. Effets indésirables

Les effets secondaires des BZP sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle. Ils peuvent s’atténuer au cours du temps, ce qui traduit le développement d’une tolérance lors d’une administration prolongée (16).

Dépression du SNC

- Somnolence diurne
- Dépression respiratoire
- Sensation ébrieuse
- Vertiges.

Effets anticholinergiques centraux :

- Confusion mentale
- Hallucinations, délires
- Troubles mnésiques : amnésie antérograde (survient dans les heures suivant la prise de la BZP).

Réactions paradoxales

- Agitation
- Irritabilité, agressivité
- Troubles du comportement
- Modification de la conscience.

Atteintes Périphériques :

- Diminution des sécrétions (digestives, bronchiques, cutanées, lacrymales, nasales) avec sécheresse des muqueuses
- Paralysie des muscles lisses : constipation, mydriase, rétention urinaire, troubles de l'accommodation
- Tachycardie
- Glaucome à angle fermé.

Pharmacodépendance, tolérance

- Pharmacodépendance : l'utilisation des BZP peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique y compris à des doses thérapeutiques. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de traitement : le traitement au long cours ou à des doses

élevées peut entraîner des affections réversibles telles que dysarthrie, incoordination motrice et troubles de la marche (ataxie), nystagmus et altération de la vision (diplopie).

- Tolérance : l'action des BZP peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administrations répétées durant plusieurs semaines. Ce phénomène est dû à la diminution de capacité de liaison des BZP à leurs récepteurs. Cette perte d'efficacité peut conduire le patient à augmenter lui-même les doses ou à rechercher l'association à d'autres molécules.

-Syndrome de sevrage

Peut-être dû à des durée de prescription longue (> 3 mois) , des doses élevées, un arrêt brutal, à l'emploi de BZP à demi-vie courte et BZP à demi-vie longue dans le cas d'un passage d'une BZP à demi-vie courte à une BZP à demi-vie longue.

Le délai d'apparition est variable selon la BZP : 2 à 3 jours pour BZP à demi-vie courte et 7 à 10 jours pour BZP à demi-vie longue et peut durer entre 2 à 6 semaines.

Les signes : anxiété, appréhension, insomnie, étourdissement , des manifestations physiques et psychiques d'hyperexcitabilité, modifications des perceptions et des sensations , des crises convulsives et manifestations psychotiques aiguës.

Que faire dans ce cas là : réintroduire la BZP, faire une switch BZP demi-vie longue/demi-vie courte par exemple(17)

Effets résiduels diurnes

- Effets sur la vigilance : effet qui dure que quelques semaines et se manifeste par de la somnolence diurne associée à une baisse de la vigilance (attention lors de la conduite de véhicules)

- Effets sur la mémoire : est fonction de la dose administrée, et est plus marquée avec les BZP à demi-vie courte

- Effets sur l'humeur : possibilité de rebond d'anxiété

- Lors de prises répétées à dose élevée : dégradation des performances psychomotrices (risque de chute).

Autres effets indésirables : réactions cutanées (rares), troubles psychomoteurs, hypotonie musculaire

7. Contre-indications et interactions médicamenteuses

a. Contre-indications

- Allergie aux BZP
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère aiguë ou chronique (risque de survenue d'encéphalopathie)
- Myasthénie
- Antécédent d'abus ou dépendance aux médicaments, drogues et alcool pour le Rivotril®.

b. Interactions

Pharmacodynamiques

- Autres déprimeurs du SNC : alcool, dérivés morphiniques et opioïdes (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), autres BZP, anxiolytiques, hypnotiques, barbituriques, neuroleptiques, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, antihistaminiques H1 sédatifs, baclofène, thalidomide

Il y a une majoration de la dépression du SNC, lors de l'utilisation concomitante des BZP et d'opioïdes qui peut conduire à une dépression respiratoire associée à une sédation profonde, et qui peut entraîner le coma puis le décès.

- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale.

Pharmacocinétiques

- Inhibiteurs enzymatiques : antifongiques azolés, macrolides, amiodarone, diltiazem,

vérapamil, cimétidine, stiripentol, ticlopidine, pamplemousse : vont inhiber le métabolisme des BZP donc il y a un risque d'accumulation qui peut entraîner une toxicité.

- Inducteurs enzymatiques : antiépileptiques, anti-infectieux, millepertuis : Vont augmenter le métabolisme des BZP et ce fait il y a un risque d'échappement thérapeutique car trop rapidement métabolisées, les BZP vont vite être éliminer.

8. Cas de la personne Agée

Les BZP restent une classe de médicament encore très prescrit en gériatrie.(4) D'ailleurs le choix de ces dernières dépend de 3 critères : la demi-vie , la durée d'action et le temps d'action.(Annexe 1)

En France, malheureusement la prescription de BZP est souvent inadéquate, notamment chez les personnes âgées, qui est une population fragile autant physiquement que métaboliquement (métabolisme ralenti voir lent), et la surconsommation peut être source d'effets secondaires sévères.

Chez les personnes âgées, les troubles relatifs au sommeil sont trop fréquemment traités par BZP et souvent, ces troubles ne correspondent pas à une insomnie mais sont liées à des problèmes de santé cachés. L'anxiété ressentie masque souvent une dépression ou l'effet indéniable d'une autre classe thérapeutique comme les β -bloquants.

Qu'il s'agisse de dépression ou de maladie anxieuse, les BZP n'ont guère leur place ici car elles ne font que traiter les symptômes d'une maladie sous-jacente (18) ou une cause iatrogène.

De plus, l'emploi au long cours des BZP est déconseillé chez les personnes âgées en raison du risque d'accoutumance, de masquage, de dépression, d'impossibilité de sevrage, et d'apparition ou d'aggravation de troubles mnésiques (19).

La prescription de BZP à longue demi-vie est considérée comme inappropriée chez le sujet âgé du fait d'un sur-risque iatrogénique (20) , risque d'autant plus accrue que la personne âgée est souvent polymédiquée et polypathologique.

Quels sont les risques liés à la consommation de BZP chez la personne âgée ?

- l'apparition de troubles cognitifs (psychomoteurs et mnésiques)
- le risque de dépendance physique et psychique accrue (21)
- le risque de démence décrit dans plusieurs études, dont l'étude BENZODEM (22), qui confirme l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de BZP et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (23) Cette étude a conclu à une augmentation du risque de démence chez les personnes âgées ayant utilisé des BZP (24).

Quel sont donc les bénéfices de l'arrêt des BZP chez la personne âgée ?

L'arrêt progressif et encadré d'une BZP est recommandé pour ne pas altérer la qualité de vie de la personne âgée et éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

Les personnes âgées aiment garder leurs habitudes et prennent souvent des BZP depuis longtemps. Un arrêt de traitement peut signifier la remise en cause d'un mode de vie, d'un équilibre, auquel ils sont habitués. Il est donc recommandé d'analyser et évaluer avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de BZP et à son interruption (25).

Particularités des personnes âgées quant à l'adaptation de posologique

La prudence est requise chez le sujet âgé en raison du risque de sédation et/ou de l'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, dont des conséquences peuvent se révéler graves dans cette population.

De plus le risque d'accumulation dû à une fonction hépatique plus lente car celle-ci diminue avec l'âge. Cela conduit à une diminution de posologie afin d'éviter toutes survenues d'effets indésirables et le cas échéant d'utiliser des BZP peu métabolisés par voie hépatique comme c'est le cas du lorazépam et de l'oxazépam.

Il est aussi recommandé de diminuer la dose de moitié.

B. Apparentés au BZP : Zolpidem et Zopiclone

1. Généralités

Même s'ils n'ont pas la même structure chimique que les BZP, le zolpidem et le zopiclone sont dit « apparentés aux BZP » car ils agissent de la même manière que ces dernières.

Ces apparentés possèdent donc les mêmes propriétés pharmacologiques ainsi que les mêmes effets thérapeutiques et indésirables.

Nom de spécialités	Classe chimique
Zolpidem (STILNOX [®])	imidazopyridine.
Zopiclone (IMOVANE [®])	cyclopyrrolone.

2. Mécanisme d'action

Les apparentés aux BZP sont des molécules hypnotiques GABAergiques. Comme les BZP, elles se fixent sur le récepteur GABA_A et augmentent l'affinité du GABA pour son récepteur.

Leur particularité est de se fixer uniquement sur la **sous-unité $\alpha 1$ (alpha 1)**, ce qui leur confère un grand pouvoir hypnotique.

3. Propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil chez l'adulte : les insomnies occasionnelles et transitoires.

Leur propriété pharmacologique est d'entraîner un effet hypnotique seul

4. Caractéristiques pharmacocinétiques

- **Absorption** : absorption rapide et biodisponibilité de l'ordre de 70 à 80%.

- **Distribution** : distribution rapide et passage des barrières physiologiques.

- Métabolisation : Elle est hépatique et réalisée par les cytochrome P450, notamment le CYT 3A4 comme les BZP.

- Le zolpidem est métabolisé par le foie puis éliminé sous forme de métabolites inactifs
- Le zopiclone est fortement métabolisé par le foie et donne deux métabolites dont un pharmacologiquement actif. Des précautions sont à prendre en cas de cirrhose en raison de cette forte métabolisation hépatique.

- Élimination : l'élimination se fait sous forme de métabolites par voie urinaire et par les fèces.

Ce sont des molécules à courte durée d'action :

- La demi-vie d'élimination du zolpidem est d'environ 2,4 heures
- La demi-vie d'élimination du zopiclone est d'environ 5 heures.

5. Interactions médicamenteuses

- Interactions pharmacodynamiques

- Majoration de la dépression du SNC avec les autres médicaments dépresseurs du SNC
- Associations à prendre en compte : buprénorphine car comme avec les BZP il y a un risque majoré de dépression respiratoire et la clozapine qui augmente le risque de collapsus.

- Interactions pharmacocinétiques

- Inhibition ou augmentation du métabolisme avec les inhibiteurs et les inducteurs des cytochromes P450
- Majoration des concentrations sanguines de zolpidem si utilisation concomitante du fluvoxamine (antidépresseur)

Les effets indésirables ainsi que les contre-indications sont similaires à ceux des BZP : se référer à la partie correspondance des BZP.

C. Opiacés (OPS) ou dérivés de l'opium

1. Généralités

Les opioïdes sont des substances psychotropes qui agissent en se fixant sur les récepteurs aux OPS qui sont logés dans le SNC.

Les OPS sont des substances dérivées de l'opium (au sens large), suc issu des capsules de pavot ou *Papaver Somniferum* de son nom latin et est utilisé depuis l'Antiquité pour soulager notamment la douleur et la toux.

Les OPS peuvent être de synthèse (fentanyl ,héroïne) ou d'origine naturelle (morphine), et possèdent des effets similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés pour certains .

La particularité de l'opium est sa forte activité analgésique essentiellement dû à la morphine, principal alcaloïde constitutif qui constitue aujourd'hui, une des molécules « phare » pour la lutte contre la douleur.

L'un des effets indésirables les plus marquants chez les OPS est leur capacité à induire une dépendance psychique et physique. Cette dépendance pousse à une surconsommation pour avoir une sensation de plaisir et de plénitude, entraîne des détournements, des utilisations en dehors de leur norme d'usage, notamment dans les marchés noirs, à des fins de toxicomanie.

De ce fait l'usage des opioïdes est aujourd'hui réglementé et surveillé et est devenu un réel problème de santé publique.

Il est important de préciser que par « abus de langage », le terme « opioïde » se confond avec le terme « opiacé », ce dernier désignant au sens propre toute molécule issue du *Papaver Somniferum* alors que « opioïde » désigne des molécules ayant une action du type morphinique, mais une structure chimique tout à fait différente de la morphine. (26)

➤ **Rappel sur la douleur** : (27)

La douleur selon l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) se définit comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes »(27)

Il est possible de distinguer trois grands types de douleur selon leur profil évolutif : **douleur aiguë, douleur procédurale et douleur chronique.**

- **La douleur aiguë** est liée à une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire, distension d'un viscère. Elle est souvent associée à des manifestations neurovégétatives adrénergiques (tachycardie, sueurs, élévation de la pression artérielle) et à une anxiété. C'est un **signal d'alarme** dont la « finalité » est d'informer l'organisme d'un danger pour son intégrité. Une fois son origine identifiée, sa prise en charge nécessite sa reconnaissance et un traitement essentiellement pharmacologique reposant sur les antalgiques avec un objectif **curatif**.

- **La douleur procédurale** est la **douleur induite par les soins** (ponction, pansement, prise de sang, mobilisation du patient. Sa prise en charge nécessite l'identification préalable des soins potentiellement douloureux et la mise en place de protocoles qui ont un objectif préventif (pose d'anesthésiant local avant ponction, prémédication avec un antalgique d'action rapide immédiatement avant la réalisation d'un soin douloureux. La prise en charge de **la douleur procédurale doit être une préoccupation constante** de tout professionnel de santé et c'est un élément majeur de la qualité des soins.

- **La douleur chronique** ou syndrome douloureux chronique est définie, selon la Haute Autorité de Santé, comme un « syndrome multidimensionnel », défini de manière subjective par la personne atteinte. Nous associerons le terme de chronicité, lorsque la douleur présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur évolue depuis plus de 3 mois.
- Détérioration significative et progressive, du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne.

Lorsque la douleur devient chronique, la douleur perd son statut de signal d'alarme et devient alors une affection. La douleur chronique est souvent associée à des facteurs de consolidation qui participent à son entretien comme des manifestations psychopathologiques, un recours aux médicaments ou à des procédures médicales inefficaces selon le patient et une difficulté du patient à s'adapter à la situation.

Il existe 3 paliers de la douleur définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) auxquels sont associés 3 niveaux de traitements antalgiques, classé selon l'intensité de la douleur (28)

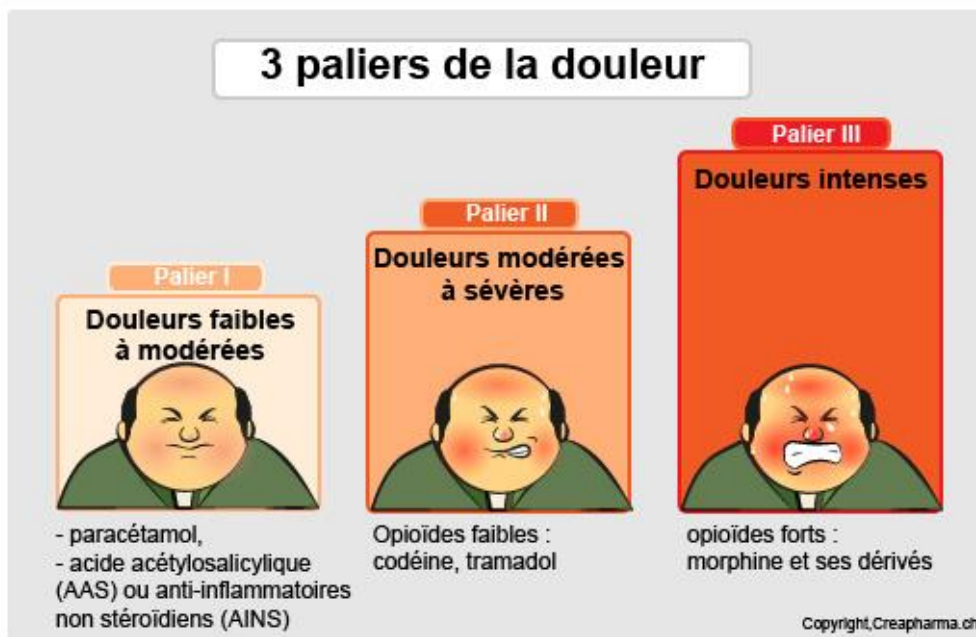


Figure 3 : Les 3 paliers définis par l'OMS (28)

- Antalgiques de **niveau 1** : sont dédiés aux douleurs peu intenses ou débutantes. Ce sont des antalgiques périphériques non opioïdes (paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) aspirine et dérivés salicylés) (28)

- Antalgiques de **niveau 2** : sont dédiés aux douleurs persistantes ou intenses, rebelles aux antalgiques de palier 1: ce sont des antalgiques opioïdes **FAIBLES** (codéine, tramadol) ou non-opioïde (néfopam) .Il s'agit d'agonistes faibles et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , κ et δ . (28)
- Antalgiques de **niveau 3** : dédiés aux douleurs intenses à sévères et/ou rebelles aux antalgiques de palier 2: ce sont des antalgiques opioïdes **FORTS** (oxycodone, morphine fentanyl) (28)

2. **Mécanisme d'action des opioïdes :**

Les antalgiques de niveau 2 et 3 agissent par stimulation directe ou indirecte des récepteurs opiacés . Ces récepteurs sont de 3 sortes : μ (mu), δ (delta), κ (kappa).Ils sont localisés dans diverses zones du SNC : μ (substance grise péri-aqueducule, noyaux cunéiformes et graciles, thalamus, noyau du tractus solitaire, noyau ambigu, noyau parabrachial), κ (hypothalamus et corne postérieure de la moelle) et δ (moelle épinière)(29)

Ces récepteurs sont couplés à une protéine G et leurs activations entraînent :

- Une hyperpolarisation par l'ouverture des canaux K^+ donc il y a fermetures des neurones post-synaptiques.
- Fermeture des canaux calciques ce qui empêchent la libération de neuromédiateurs(30)

Leurs activations entraînent d'ailleurs des effets différents selon la molécule qui s'y fixe.

Les effets pharmacologiques résultant de l'activation des différents types de récepteurs sont résumés dans le tableau ci-dessous :

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

Tableau 2 : Effets pharmacologiques des opioïdes selon les récepteurs (31)

Les antalgiques opioïdes sont classés selon leur action au niveau des récepteurs opioïdes. Ainsi nous distinguons plusieurs classes :

- **Opioïdes agonistes** : les agonistes purs comme la morphine vont directement sur les récepteurs opioïdes et reproduisent tous les effets de la morphine. (cas de codéine ,fentanyl)
- **Opioïdes agonistes/antagonistes ou agonistes partiels** : ils ont une efficacité limitée car ils ont un effet plafond même en augmentant les doses. Ils ne reproduisent pas tous les effets de la morphine et s'ils prennent la place d'un agoniste pur ils en réduisent l'effet. (Cas de la buprénorphine : agoniste sur récepteur μ et antagoniste sur le récepteur K)
- **Opioïdes antagonistes** : Ils se fixent sur un des récepteurs opioïdes mais ne l'activent pas et empêchent les agonistes d'agir. Ce sont des antidotes à une intoxication aux opioïdes agonistes. (Cas de la naloxone)

Dans ce document, nous nous intéresserons spécifiquement aux antalgiques et analgésiques de palier 2 (codéine, dérivé et tramadol) et palier 3 (morphine) pour ne pas alourdir le

document. C'est d'ailleurs les médicaments de ces 2 paliers qui sont sujets à de nombreuses dérives et abus.

3. La codéine et la dihydrocodéine

Dérivée de l'opium, la codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6. C'est l'antalgique de référence du palier 2 et se fixe sur les récepteurs μ .

Il est utilisé le traitement des **douleurs modérées** à intenses et/ou ne répondant pas aux antalgiques de palier 1 et traitement symptomatique des **toux non productives** gênant (32)

La codéine et la dihydrocodéine sont responsables d'effets indésirables comme la constipation, une somnolence importante, des hallucinations, vertiges nausées, vomissements, jusqu'à une dépression respiratoire à des doses supra-thérapeutique.

Il est contre-indiqué chez les enfants < 30 mois , les insuffisants respiratoires, lors d'hypersensibilités et lors de toux productive asthmatique.(32)

Souvent associée au paracétamol, sa consommation nécessite la plus grande prudence, puisque le paracétamol est déjà présent dans plusieurs médicaments et est toxique pour le foie, en cas de surdosage.

Il est indispensable de prendre en compte les interactions :

- Liées à la codéine : autres analgésiques morphiniques agonistes (fentanyl, morphine, oxycodone), antitussifs morphine like (dextrométorphan), antitussifs morphiniques vrais (codéine), les médicaments sédatifs (antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, BZP...), les anticholinergiques (inhibition du transit intestinal).
- les inducteurs enzymatiques (barbituriques, l'isomiazide, la carbamazépine, la rifampicine, l'alcool qui diminue la vigilance et potentialise l'édation)
- Liées au paracétamol : la phénytoïne (augmentation du risque d'hépatotoxicité),
- les anticoagulants oraux (potentialisation de l'effet anticoagulant).

Mais depuis le 17 Juillet 2017 quelle que soit la dose elles sont toutes listées. Cette décision fait suite à l'augmentation de signalements de mésusage de ces médicaments.

4. Le Tramadol :

Le tramadol n'est pas un dérivé de la morphine, mais issu d'une synthèse chimique et tout comme la codéine c'est un agoniste des récepteurs morphiniques.

Il est indiqué dans les douleurs dites modérés à intenses chez l'adulte.

Avec une action opioïde commune, le tramadol est un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , κ et δ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ ce qui lui confère une action mono-aminergique. En effet son effet analgésique est associé à une inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et une augmentation de la libération de sérotonine.

Contrairement à la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire. Il présente néanmoins, de nombreux effets indésirables : vertiges, nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, hyperhidrose, et asthénie.

A l'origine d'un syndrome sérotoninergique, le tramadol peut augmenter le potentiel épiléptogène en association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de l'adrénaline (IRSA), les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques et la mirtazapine.

Il sera également déconseillé toute association avec l'alcool, les agoniste-antagonistes morphiniques, la carbamazépine (inducteur enzymatique), les morphiniques antagonistes partiels...

De nombreuses associations médicamenteuses font l'objet de précautions d'emploi : médicaments sédatifs (majoration de la dépression centrale), autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like, BZP et apparentés, barbituriques (majoration du risque de dépression respiratoire), les AVK (augmentation du risque hémorragique) venlafaxine, ondansétron (diminution de son effet).

5. La morphine :

C'est un morphinique fort et est le chef de file des antalgiques du palier 3 utilisés après échec des paliers 1 et 2 lors de douleurs aiguës ou chroniques intenses.

Au niveau médical, elle est utilisée sous forme de chlorhydrate ou de sulfate principalement, hydrosoluble contrairement à la morphine pure, peu soluble.

D'autre part, nous retrouvons les dérivés synthétiques comme le fentanyl, bien plus puissant que les sels de morphine et également les opiacés synthétiques tels que la méthadone et la buprénorphine, utilisés dans le traitement de substitution destinés aux héroïnomanes.

Agoniste pur, la morphine présente une action centrale. Elle se fixe au niveau des récepteurs μ et induit en plus d'un effet analgésique, une libération de dopamine dans l'organisme, provoquant une sensation de plaisir ou d'euphorie, intéressants dans le traitement de la douleur. Elle reproduit l'action des endorphines et joue ainsi un rôle dans la sensibilité émotionnelle de la douleur.

Elle se fixe aussi sur les récepteurs K et δ au niveau de la moëlle épinière, et par une action agoniste, inhibe ces récepteurs qui ne seront plus réceptifs aux influx nerveux.

Elle provoque une analgésie spinale, sur les récepteurs k et δ , en diminuant la libération des neurotransmetteurs et en entraînant une hyperpolarisation neuronale, évitant toutes conditions d'apparition du potentiel d'action. Le signal douloureux se retrouve bloqué.

a. Structure chimique et relation structure-activité de la morphine(32)

La morphine est un alcaloïde, avec une structure formée par un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique obtenu avec ses dérivés, essentiellement à partir de *Papaver Somniferum* (morphine, codéine, papavérine), de Papaver Bracteatum (thébaïne) et *Papaver Nigrum*. Son activité est surtout assurée par :

- La fonction phénolique libre en 3, responsable de l'activité antalgique, dépressive respiratoire et toxicomanogène. Cette fonction donne la possibilité de liaisons hydrogènes avec le OH ou de liaisons de Van der Waals avec le cycle aromatique.

- La fonction amine tertiaire, responsable de l'effet dépressur respiratoire. Cette fonction est chargée positivement au pH physiologique, permettant la formation de liaisons ioniques.

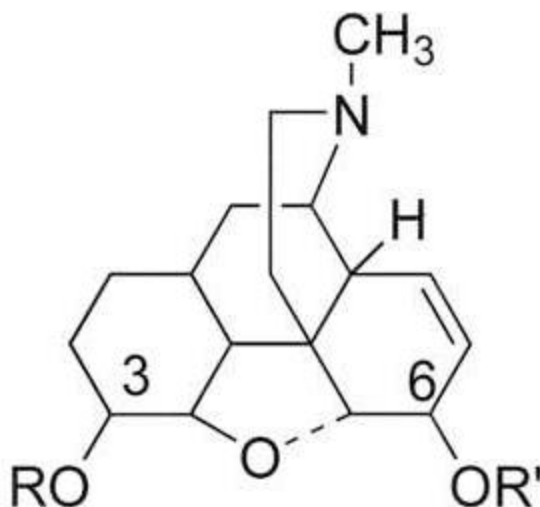


Figure 4 :Structure chimique de la morphine(32)

b. Propriétés pharmacologiques de la morphine(32)

- **Activité antalgique dose dépendant au niveau du SNC à 3 niveaux :**

Au niveau médullaire : avec un renforcement du rôle physiologique des enképhalines
L'inhibition de la libération de la substance P. Au niveau du bulbe rachidien avec l'activation des systèmes descendants (bloquant l'action des neurones nociceptifs et au niveau des sites suprabulbaires avec une action sur la composante émotionnelle de la douleur. De plus une activation de tous les systèmes de contrôle de la sensation douloureuse entraîne une action dépressive directe au niveau spinal et une action indirecte par renforcement des contrôles inhibiteurs.

- **Action psychodysléptique** :se caractérise par un état de bien être, d'euphorie, d'excitation, dysphorie avec hallucination, délires et convulsions à fortes dose par baisse du seuil épileptogène
- **Action respiratoire** :se caractérise par une dépression respiratoire dose -dépendante due à la diminution de la sensibilité des centres respiratoire au CO₂ et a un effet antitussif puissant.

- **Action vomitive** : à faible dose, ils induisent des vomissements (par stimulation du centre CTZ) et à forte dose nous retrouvons un effet antiémétique (par dépression du centre)
- **Action sur muscle lisse** : s'observe surtout au niveau du tractus gastro-intestinal et urinaire (présence de récepteurs μ) : baisse du péristaltisme intestinal et augmentation du tonus des sphincters (anus, vessie)
- **Effet cardiovasculaire et histamino-libérateur** : apparition d'une hypotension orthostatique et d'une vasodilatation cutanée responsable de flush
- **Autres** : il s'observe aussi un myosis, une diminution de la sécrétion d'hormones hypophysaires : LH, FSH, ACTH et une augmentation de la prolactine et de la GH et une hypothermie à forte dose.

c. Caractéristiques pharmacocinétiques de la morphine(32)

-Absorption : Par voie orale mais elle est irrégulière et incomplète car il y a un effet de premier passage important

-Distribution : en périphérie : elle est bonne et rapide et au niveau central elle est variable selon la lipophilie => plus la molécule est lipophile et plus elle passe (morphine < fentanyl < buprénorphine). La liaison aux protéines plasmatiques est variable aussi selon la lipophilie.

-Métabolisme : il est rapide et se déroule au niveau hépatique avec des étapes de glucoro-conjugaison et de déméthylation qui donne des dérivés inactifs

sauf : pour la péthidine (agoniste morphinique) qui donne la norpéthidine ,métabolite toxique pro-convulsivante et la morphine qui donne un métabolite actif le 6 glucuronide qui possède une action analgésique très puissante.

-Elimination : rénale essentiellement, sous forme conjuguée sauf la péthidine qui a une élimination biliaire.

La morphine présente une durée d'élimination d'environ 3 à 4 heures.

d. Effets indésirables :

- Somnolence, confusion
- Nausées, vomissements
- Myosis
- Constipation : un traitement par laxatif osmotique doit être systématiquement associer (lactulose, mannitol ou sorbitol).
- Sédation, excitation, cauchemars plus spécialement chez le sujet âgé
- Dépression respiratoire
- Hypertension intracrânienne, à corriger dans un premier temps
- Dysurie et rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale
- Prurit, rougeur
- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement déconseillé : anxiété, irritabilité, insomnie, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, diarrhées, myalgies, arthralgies
- A long terme : phénomène de dépendance physique ou psychique et de tolérance
- Chez les insuffisants rénaux ou sujets âgés : risque de surdosage ou augmentation rapide des doses entraînant l'apparition exceptionnelle de myoclonies

e. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Contre- indications

- Hypersensibilité au sulfate de morphine ou l'un des constituants
- Enfant de moins de six mois
- Insuffisance rénale décompensée (en absence de ventilation artificielle)
- Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie)
- Epilepsie non contrôlée
- Allaitement
- En traitement aigu, contre-indiqué en cas de traumatisme crânien et hypertension intracrânienne

- Allaitement, en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours (passage dans le lait)
- Trouble de la coagulation
- Opiïdes agoniste-antagoniste : il y a un risque de diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

➤ Précautions d'emploi pour les :

- Insuffisance rénale : adaptation de la posologie
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance respiratoire non décompensée
- Etiologie de la douleur traitée simultanément : adaptation de la posologie et la forme
- Personnes âgées : prise en compte de l'état de ses fonctions rénales et hépatiques
- Co-prescription de traitements psychotropes et dépresseurs du système nerveux central ou avec un effet anticholinergique
- Constipation : attention au syndrome occlusif
- Hypertension intracrânienne

Interactions

- La nalbuphine et la buprénorphine (agoniste-antagoniste) qui entraînent une diminution de l'effet antalgique de la morphine, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- L'association avec la naltrexone est déconseillée en raison du risque de diminution de l'effet antalgique.
- Une association avec la rifampicine, demande une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie, en raison d'une diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif
- La prise concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes agonistes (codéine, fentanyl, oxycodone, tramadol...), les antitussifs morphine-like (dextrométorphan, la

noscapine, la pholcodine), les antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine),

- les barbituriques, les BZP et apparentés (majoration du risque de dépression respiratoire) et d'autres médicaments sédatifs (majoration de la dépression centrale).
- Les boissons alcoolisées sont déconseillées, puisqu'il existe une majoration de l'effet sédatif
- L'utilisation de la morphine et de ses dérivés ne doit être envisagée chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité : il y a un risque d'insuffisance respiratoire chez le nouveau-né d'une mère traitée par des doses élevées, même si le traitement a été bref et s'il a précédé de peu l'accouchement.

Un syndrome de sevrage peut concerner les nouveau-nés dont la mère a bénéficié d'un traitement régulier à la morphine, à faible dose. L'enfant souffre alors d'irritabilité, de vomissements voire de convulsions.

- Une prise unique apparaît sans risque pour le nouveau-né lors de l'allaitement. En cas d'administration répétée sur quelques jours, il sera nécessaire de le suspendre momentanément. Or en cas d'instauration ou de poursuite après la naissance d'un traitement au long cours, l'allaitement est contre indiqué.

II. LA LEGISLATION

A. Stratégie de prescription pour les dérivés de l'opium

Le choix du traitement dépend du type de douleur (aigüe ou chronique), de sa localisation et de son intensité qui est évaluée par le patient sur une échelle verbale.(33)

1. Ceux classés comme « non stupéfiant »

Ce sont les antalgiques de palier 2 appelés aussi les morphiniques MINEURS dans lequel nous retrouvons notamment la Codéine (**CODOLIPRANE®**), la Dihydrocodéine (**DICODIN LP®**), le Tramadol (**TOPALGIC®**).

Les antalgiques de palier 2 sont indiquée dans le traitement des douleurs modérées à sévères qui ne répondent pas ou insuffisamment aux antalgiques de palier 1 aux doses maximales tolérées.

Chez l'adulte :(33)

- Ils sont utilisés lors de douleurs aiguës par excès de nociception après caractérisation de la douleur, établissement d'un bilan étiologique ainsi que de son traitement lorsque la cause de la douleur a été identifiée et après échec des antalgiques de palier 1
- Dans les douleurs chroniques non cancéreuse après évaluation lors de l'anamnèse de la douleur : lorsque c'est une douleur par excès de nociception, on traite la composante dominante par les antalgiques de palier 2 si échec palier 1 associé à des traitements physiques ré- adaptatifs et/ou un traitement destiné aux douleurs neuropathiques (antidépresseur, antiépileptique, neurostimulation) le cas échéant. Lorsque c'est une douleur neuropathique, on traite la composante prédominante par des antidépresseurs, des antiépileptiques associés à un traitement de la douleur par excès de nociception. Enfin lorsque la douleur est d'origine psychogène, on traite la composante par psychothérapie et si besoin l'associe à un traitement de la douleur par excès de nociception ou un traitement pour les douleurs neuropathiques.
- Dans les douleurs chroniques de l'adulte liée au cancer : après évaluation de l'intensité de la douleur, si la douleur est d'intensité faible après échec des palier 1, les médicaments du palier 2 sont requis. Si c'est une douleur d'intensité modérée, on passe directement au palier 2 et si le traitement de l'antalgie n'est pas résolu : la morphine par voie orale peut être envisagée. Si c'est une douleur d'intensité modérée à forte : passage aux antalgiques de palier 3 directement.

Chez l'enfant :(33)

Le diagnostic de la douleur est difficile chez l'enfant. Des outils adaptés à l'âge permettent d'évaluer l'intensité comme les échelles d'hétéroévaluation chez les moins de 4 ans (échelle NFCS : neonatal facial coding system, échelle OPS : objective pain scale par exemple) ou les échelles d'autoévaluation à partir de 4 ans (échelle EVA : échelle visuelle analogue par exemple).

La stratégie thérapeutique comporte toujours le traitement étiologique et tient compte du type de douleur, de son intensité, de son retentissement et de l'âge de l'enfant

Après l'interrogatoire, la prise en charge thérapeutique passe par les antalgiques de palier 1 si c'est pour soigner une douleur induite par des soins ou par excès de nociception d'intensité faible. Les antalgiques de palier 2 seront utilisés en association avec les médicaments de palier 1 si échec de ces derniers ou si la douleur est d'intensité modérée .

Leur prescription doit comporter selon l'article R.5132-3 du CSP (34)

-le nom, qualité, identifiant, adresse, et signature du prescripteur

-la date sur l'ordonnance

-le nom commercial du médicament ou sa dénomination commune internationale (DCI), la posologie et le cas échéant le mode d'utilisation

-la durée de traitement ou le nombre de conditionnement et le nombre de renouvellement le cas échéant

-le nom, prénom, sexe et âge du patient et le poids pour les enfants.

- Depuis le 17 Juillet 2017, toutes les spécialités à base de codéine et dérivés sont listées. Avant cette décision, certaines spécialités contenant de la codéine en association avec des antalgiques de palier 1 comme le Co-doliprane® pouvaient être dispensés sans prescription, sous la surveillance du pharmacien. Ce changement de réglementation fait suite à l'augmentation de signalements de mésusage de ces médicaments. (nous y reviendrons plus loin dans le document)

2. Ceux classés comme stupéfiant

Ce sont les antalgiques de palier 3 qui englobent tous les morphiniques majeurs qui sont considérés comme des stupéfiants, car ils entraînent une dépendance physique et psychique. Ils sont soumis à une législation spécifique. En plus des obligations d'une ordonnance classique ce genre de spécialités doivent :

- être prescrites sur une ordonnance sécurisée conforme (art.R 5132-5 du Code de la Santé Publique) (cf **PARTIE I , II)La législation : C) Conformité de l'ordonnance sécurisée**).
- Avoir systématiquement le nom du pharmacien ou de la pharmacie sur l'ordonnance

- L'inscription des coordonnées du médecin, associée à son tampon et sa signature.
- Que la rédaction de l'ordonnance soit manuscrite, **en toutes lettres**, intégralement tant par le nom de la spécialité que par la posologie et sa durée (art. R.5132-29 du Code de la Santé Publique).

On y retrouve notamment la Morphine (**SKENAN®**, **MOSCONTIN®**), l'Oxycodone (**OXYCONTIN®**) le Fentanyl (**FENTANYL®**, **DUROGESIC®**, **ACTIQ®**), le Chlorhydrate de méthadone (**METHADONE®**)

Les antalgiques de palier 3 sont indiquée dans le traitement des douleurs modérées à sévères qui ne répondent pas ou insuffisamment aux antalgiques de palier 2 aux doses maximales tolérées.

Chez l'adulte :(33)

- Ils sont utilisés lors de douleurs aiguës par excès de nociception après caractérisation de la douleur, établissement d'un bilan étiologique ainsi que de son traitement lorsque la cause de la douleur a été identifiée et après échec des antalgiques de palier 2
- Dans les douleurs chroniques non cancéreuse après évaluation lors de l'anamnèse de la douleur :lorsque c'est une douleur par excès de nociception ,on traite la composante dominante par les antalgique de palier 3 si échec palier 2 mais il a un risque de dépendance au long cours possible (décision au cas par cas). Lorsque c'est une douleur neuropathique, on traite la composante prédominante par des antidépresseurs, des antiépileptiques associés à un traitement de la douleur par excès de nociception. Enfin lorsque la douleur est d'origine psychogène, on traite la composante par psychothérapie et si besoin l'associé à un traitement de la douleur par excès de nociception ou un traitement pour les douleurs neuropathiques.
- Dans les douleurs chroniques de l'adulte liée au cancer : après évaluation de l'intensité de la douleur si c'est une douleur d'intensité modérée à forte :passage aux antalgiques de palier 3 directement, notamment la morphine par voie orale. Une évaluation du rapport efficacité/effets indésirables est primordiale pour une prise en charge optimale.

Chez l'enfant : (33)

La stratégie thérapeutique comporte toujours le traitement étiologique et tient compte du type de douleur, de son intensité, de son retentissement de l'âge et du poids de l'enfant.

Après l'interrogatoire, la prise en charge thérapeutique passe par les antalgiques de palier 3 si c'est une douleur d'intensité élevée, en association avec des antalgiques de palier 1 le plus souvent ou si échec des antalgiques de palier 2.

B. Stratégie de prescription des BZP et apparentés

Il faut savoir que la prescription d'une BZP ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses.

➤ **Règles de bon usage des BZP :(35)**

- La prescription des BZP à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- Cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) c'est-à-dire pour les BZP anxiolytiques et anti-convulsivantes, la durée de prescription est limitée à 12 semaines et pour le BZP hypnotiques, elle est limitée à 28 jours.
- Cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- Le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée.

L'ANSM rappelle toutefois que les BZP ont démontré leur utilité thérapeutique, en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées.

➤ **Durée de prescription**

- pour les BZP anxiolytiques : la prescription est limitée à 12 semaines sauf le clorazépate dont la prescription est limitée à 28 jours.
- pour les BZP et apparentés hypnotiques) la prescription limitée à 4 semaines soit 28 jours.
- pour les BZP anti convulsivantes (Diazépam, clobazam et clonazépam) la prescription est limitée à 12 semaines.

Dans l'anxiété et l'insomnie, les BZP ont montré leur efficacité sur des durées brèves de traitement. Ainsi, ils perdent leur intérêt thérapeutique en cas de traitement prolongé qui, dans la plupart des cas, devient injustifié alors qu'en parallèle les effets indésirables persistent (36).

Cas des BZP assimilées stupéfiants(37,38)

On retrouve le clorazépate (TRANXENE ®) 20 mg, le clonazépam (RIVOTRIL®) et le midazolam (BUCCOLAM ®)

Ces dernières sont prescrites obligatoirement sur une ordonnance sécurisée en toutes lettres par un médecin habilité à le faire. La prescription initiale est réservée aux neurologues et aux pédiatres pour clonazépam et le midazolam, par contre pour clorazépate, elle est possible par tout médecin.

Le renouvellement de la même prescription est interdit sauf pour clonazépam et midazolam.

Précision sur les conditions de prescription et de délivrance du clonazépam (RIVOTRIL®) (39)

En raison de sa large prescription en dehors des indications de son AMM et afin de favoriser le bon usage du Rivotril ® et de limiter le détournement de son utilisation, en septembre 2011, l'ANSM (ancien l'Afssaps) a décidé de sécuriser et d'encadrer ses conditions de prescription et de délivrance.

- Inscription des spécialités sur liste 1
- Durée de prescription limitée à 12 semaines
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée
- Chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur l'ordonnance

- Copie de l'ordonnance conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

La prescription initiale est réservée aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres qui devront la renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin.(40)

Précision sur les conditions de prescription et de délivrance du midazolam (BUCCOLAM®)(41)

- La prescription de midazolam doit être faite sur ordonnance sécurisée (arrêté du 31 mars 1999).
- La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin.
- le midazolam peut également être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R.5121-96 du code de la santé publique).
- un carnet doit être remis au patient lors de toute initiation de traitement.

Précision sur les conditions de prescription et de délivrance du Zolpidem (Stilnox®) : nous y reviendrons plus loin dans le document (cf :PARTIE 3, II.A cas d'un apparenté au BZP : Le zolpidem (STLNOX®)(42)

➤ **Références médicales opposables** (43)

La prescription des hypnotiques et anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications d'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991.

Dans le cadre de cette prescription :

- Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques
- Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.
- Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescriptions maximales réglementaires et les reconduire sans réévaluations régulières.
- Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débiter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées. (43)

C. Conformité de l'ordonnance sécurisée (44)

L'ordonnance sécurisée est en papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, avec des mentions pré-imprimées en bleu, avec une numérotation de lot, et un carré en micro-lettres. Dans ce double carré, le prescripteur fera apparaître le nombre de spécialités prescrites.

The image shows a template for a secured prescription form, divided into two columns. The left column contains a sample prescription with numbered markers (1-7) indicating specific fields. The right column provides a legend for these markers.

Left Column (Sample Prescription):

- 1** Docteur DUPONT François Charles
Médecine générale
RPPS 10025215330
5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE
☎ +33 1 44 49 43 49
✉ françois.dupont@gmail.com
- 2** 04 janvier 2015
- 3** Mademoiselle Durand Léa Sophie
Femme
26/02/1990
1m69 65 kg
- 4** Spécialité stupéfiant
Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours
- 5** Dupont
- 6** 9812345
- 7** 1

Right Column (Legend):

- 1 Informations prescripteur**
Noms et prénoms du prescripteur
Qualité, titre ou spécialité le cas échéant
N° identification (Adeli ou RPPS)
Adresse professionnelle précisant la mention « France »
Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »
Adresse électronique
Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant
- 2 Date de rédaction de l'ordonnance**
- 3 Informations patient**
Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade
Taille et poids si nécessaire
- 4 Informations prescription**
Dénomination du médicament et dénomination commune
En toutes lettres : - Nombre d'unités thérapeutiques de prise
- Nombre de prises
- Dosage
Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement
- 5 Signature du prescripteur** immédiatement sous la dernière ligne de la prescription
- 6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées**
- 7 Nombre de spécialités prescrites**

Figure 5 : Modèle d'une ordonnance sécurisée (45)

D. Modalités de dispensation

Il y a différentes étapes à suivre lors d'une dispensation d'une ordonnance, notamment lors d'une ordonnance sécurisée, car elle sous-entend la délivrance d'un stupéfiant, d'un assimilé stupéfiant ou d'un médicament listé.

Les médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants seront dispensés par un pharmacien ou un étudiant de cinquième année hospitalo-universitaire ou un préparateur sous le contrôle effectif d'un pharmacien. (Article 4 art.L.5126 1).

Tout d'abord, la première étape est l'identification du prescripteur (nom , adresse, numéro de téléphone, sa qualification afin de déterminer son droit de prescription des stupéfiants concernés , son numéro ADELI , RPPS et le nom de l'établissement le cas échéant).

Afin d'éviter toute tentative de falsification de l'ordonnance, la signature du praticien doit être apposée directement après la dernière ligne de la prescription.

Ensuite la deuxième étape est de vérifier la conformité de l'ordonnance en vérifiant l'absence de chevauchement avec une autre prescription antérieure, pour le même patient, de la même spécialité soumise à la réglementation des stupéfiants. La vérification doit aussi se porter sur la durée prescrite car, pour la délivrance des stupéfiants elle est de 28 jours maximum. Attention l'exécution de l'ordonnance dans sa totalité ou la totalité de la fraction du traitement ne peut être assurée que si la prescription est présentée dans **les 3 jours** suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente.(46) Si elle est présentée au-delà de ce délai, la dispensation ne pourra être garantie que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.

Exceptionnellement, ce délai n'influencera pas la délivrance des stupéfiants, si uniquement le prescripteur fait mentionner sur l'ordonnance « chevauchement autorisé », dans la mesure du raisonnable (art. R 5132-33, 2ème alinéa du Code de la Santé Publique)

Dans le cas, où le délai est à prendre en considération, le déconditionnement de la spécialité sera faite. Ce déconditionnement sera bien retranscrit sur l'ordonnance avec le nombre d'unités exactes délivrées ainsi que la date de l'exécution.

Au sein de la pharmacie, le déconditionnement des spécialités sera fait de manière rigoureuse, avec inscription sur le conditionnement du nombre d'unités restantes dans la boîte entamée ainsi que la date de la dernière délivrance du produit.

E. Modalités de conservation :

1. Balance des stupéfiants (47,48)

Toute entrée et/ou sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants sont inscrites sans blanc, ni rature, ni surcharge sur un registre (l'ordonnancier), un registre comptable des stupéfiants ou enregistrées informatiquement de sorte qu'aucune modification des données n'est possible après validation de leur enregistrement.

Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande de toute autorité de contrôle. Chaque page éditée doit comporter le nom et l'adresse de l'établissement.

L'enregistrement ou l'inscription des entrées et des sorties se fait à chaque délivrance, en précisant la date à laquelle elle est établie : le nom et la quantité de stupéfiants reçus y sont inscrits (comptabilisées en unités de prise, et non nombre de conditionnements).

L'inscription ou l'enregistrement des sorties comprend la désignation et la quantité de stupéfiants utilisée pour les préparations magistrales et officinales, et la quantité délivrée en unités de prise pour les spécialités pharmaceutiques.

Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre ou éditée. Le registre, les enregistrements informatiques et les éditions de ces enregistrements par période maximale d'un mois sont conservés dix ans à compter de leur dernière mention, pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle.

3. Détention et destruction

➤ Détention(50)

Les stupéfiants ne doivent pas être directement accessibles au public. Ils sont obligatoirement conservés dans des armoires ou locaux réservés au stockage de ces médicaments, fermés à clef et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée contre toute tentative d'effraction. Aucun texte réglementaire ou législatif n'oblige le pharmacien à détenir dans son officine des produits stupéfiants.

Tout vol ou détournement est signalé sans délai aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'ANSM. Les quantités volées ou détournées sont portées soit sur le registre, soit enregistrées électroniquement.

➤ Destruction(50)

En cas d'altération, de péremption ou de retour, le pharmacien titulaire de l'officine procède à la dénaturation des substances, préparations ou médicaments classés comme stupéfiants en présence d'un confrère désigné, dans des conditions excluant tout conflit ou toute réciprocité, par le Président du conseil régional de l'Ordre des pharmaciens, du conseil central de la section E.

Un mois avant l'acte prévu, le pharmacien titulaire de l'officine en informera par écrit le pharmacien inspecteur de santé publique ou inspecteur de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) ayant statut de pharmacien, en mentionnant la date prévue, les noms, quantités et toutes précisions sur les formes et conditionnements des produits à détruire. Ces spécialités amenées à la dénaturation doivent être rangées dans une armoire ou un local fermé à clef, dans une zone bien définie et isolée, différente de celle des médicaments stupéfiants destinés à être délivrés. Après destruction des produits dénaturés, les documents certifiant la dénaturation sont conservés dix ans et peuvent être présentés lors de toute justification auprès des autorités de contrôle. Une copie du document attestant cette destruction est adressée par le pharmacien titulaire de l'officine au pharmacien inspecteur régional de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien. Le modèle de document attestant la destruction est fixé par arrêté ministériel.

PARTIE II : Automédication, dérives et détournements

I. L'automédication

A. Définitions

1. Automédication : les définitions

Il n'existe pas de définition légale de l'automédication et des médicaments destinés à l'automédication.

Ces derniers sont des médicaments disponibles, sans ordonnance, non listés et utilisables pour des pathologies bénignes et dont le patient reconnaît facilement les symptômes.

-Selon AMELI « L'automédication consiste à se soigner avec des médicaments accessibles en pharmacie, sans prescription médicale. »(51)

Il est précisé de quand même vérifier avec l'aide du pharmacien s'ils sont adaptés aux besoins et d'échanger avec le médecin dans le cas où le patient suit un traitement médicamenteux régulier.(51)

-Selon l'Ordre des médecins : « l'automédication est l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, des médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), avec la possibilité d'assistance de conseils de la part des pharmaciens » définition adopté en février 2001 lors du le Conseil national de l'Ordre des médecins (52)

-Selon Sylvie Fainzaing, anthropologue , l'automédication au sens littéral est « l'acte de consommation de médicaments décidé par soi-même »(53)

De manière générale, toutes ces définitions s'accordent sur le même point :

« L'automédication est un comportement de consommation de médicaments mais aussi de produits de phytothérapies, de compléments alimentaires, de produits d'aromathérapie ou de remède de grand-mère ... en **dehors d'une prescription médicale**. »(54)

N'oublions pas que « qui dit automédication » dit aussi prise d'un médicament dans le stock de la pharmacie familiale (les restes d'anciennes ordonnances) ou même consommation d'un

médicament donné par l'entourage, et dit aussi l'ajustement par le patient d'un traitement prescrit (augmentation ou diminution des dosages des médicaments) ou même l'utilisation du médicament dans un autre objectif que celui prescrit par le médecin.

Bien évidemment, les conseils du pharmacien restent nécessaires voir obligatoires dans cette pratique, car l'automédication doit être « **RESPONSABLE** ».

2. De l'automédication à l'automédication responsable

L'automédication responsable consiste, pour les individus, à soigner leurs maladies grâce à des médicaments autorisés, accessibles sans ordonnance, sûrs et efficaces dans les conditions d'utilisation indiquées (OMS, 2000), avec le conseil du pharmacien.(54)

A cet effet, **il ne s'agit plus d'automédication responsable** en cas de :

- Recours systématique dans son armoire à pharmacie à des médicaments prescrits pour soi-même ou pour quelqu'un d'autre
- Achat d'un médicament sur internet si le site en question n'est pas autorisé par l'Ordre des pharmaciens
- Utilisation d'un médicament en dehors des conditions spécifiées dans la notice

Ces pratiques s'avèrent en effet dangereuses et contraires au bon usage des produits de santé.(55)

3. Les différentes catégories de médicaments utilisés en automédication

Tous les médicaments ne peuvent être utilisés en automédication.

On distingue :

- Les médicaments dit de « **prescription médicale facultative** » : ce sont des médicaments disponibles à la fois grâce à une prescription médicale mais aussi sans ordonnance
- Les médicaments « **en libre accès** » : ce sont des médicaments librement accessibles en officine, devant le comptoir, en accès libre et direct mais situés dans un endroit dédié à cet effet.

Ces médicaments sont dits des médicaments « OTC » (Over The Counter).

Ces deux catégories de médicaments sont dits de médication officinale, puisqu'ils sont destinés à soigner des symptômes courants et bénins pendant une courte période.

C'est le cas par exemple de la fièvre, des maux de gorge, des maux de tête, de la constipation occasionnelle.

Comme tous les médicaments, ils ont reçu une AMM et ne peuvent être achetés qu'en pharmacie. C'est le pharmacien d'officine qui s'assure que le médicament est bien adapté au besoin du patient. Ces médicaments sont non listés et NON REMBOURSSABLE.

Ils sont inscrits sur une liste établie par l'ANSM, consultable sur leur site officiel, et peuvent faire l'objet de communication auprès du grand public (publicité, panneau d'affichage, dépliant ...) mais doivent au préalable recevoir l'autorisation de l'autorité compétente, à savoir l'ANSM.

B. Etape d'une bonne automédication (55)

Selon AFIPA (Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable), certaines étapes sont à respecter pour une automédication responsable :

- Etape 1 : J'identifie mes symptômes

Nez qui coule, troubles digestifs, bouton de fièvre, maux de gorge ce sont des petits maux auxquels j'ai déjà été confronté.

- Etape 2 : Je demande conseil à mon pharmacien

Je décris mes symptômes au pharmacien et je lui demande conseil pour qu'il m'oriente vers le traitement le plus adapté et qu'il m'informe des règles de bon usage.

- Etape 3 : Je lis la notice et je prends les médicaments en respectant la posologie, la durée de traitement et les précautions d'emploi.

Avec les conseils d'un pharmacien et après lecture de la notice, je sais exactement ce que je dois prendre et sur quelle durée. Je conserve l'emballage et la notice qui contiennent toutes

les informations qui pourraient m'être utiles (indications, limite d'âge, présentation, composition, précautions d'emploi, effets indésirables possibles, conditions de conservation.

- Etape 4 : Si les symptômes persistent au-delà de la durée de traitement ou s'ils s'aggravent, je consulte mon médecin. Je ne prends pas de risque.

Je vais voir mon médecin au moindre signe d'aggravation ou de prolongement des symptômes et je lui précise quelle spécialité d'automédication j'ai pris lorsque je le rencontre.

C. Les raisons de sa mise en place

1. Pour le patient

Les principales motivations à prendre un médicament en automédication sont : (56)

- Le manque de temps pour consulter
- La sensation que le symptôme à traiter est simple et sans gravité
- La non-disponibilité du médecin
- La recherche de performance ou du bien-être, le besoin d'un soulagement rapide
- Pour des raisons économiques (avec une consultation à 25 euros chez le médecin)

2. Pour l'Etat

La loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) , promulguée le 21 juillet 2009 a eu pour but de remodeler le système de santé français et notamment réussir à faire des économies tout en garantissant la continuité et la qualité des soins.

D'où le fait que l'état veut promouvoir l'automédication et réduire les dépenses de l'assurance maladie. Ainsi de nouvelles mesures sont prises, comme le déremboursement de certains médicaments, dont le service médical rendu est jugé insuffisant, pour qu'ils soient disponibles en vente libre.

L'objectif est de limiter le déficit de la sécurité sociale en augmentant le nombre de médicaments à prescription médicale facultative et ainsi le nombre de médicament en vente

libre et donc favoriser l'automédication, mais toujours sous la surveillance étroite du pharmacien.

3. Pour les industriels

L'automédication est une « mine d'or » pour les industries car c'est un nouveau marché qui est en voie d'émergence.

Pour cela, elles usent de publicité et de très grandes ressources de communication pour le lancement de leurs produits. Le but de ces industries est financier, c'est à dire faire beaucoup de bénéfices

D. Les objectifs de sa mise en place

- Faciliter l'accès aux soins pour le patient, disposer des « soins de premier recours », et ainsi avoir un gain de temps
- responsabiliser le patient dans sa démarche tout en restant vigilant et attentif
- la mise en avant des différents aspects du métier de pharmacien : du conseil à la prévention
- encourager le patient à l'éducation thérapeutique auprès des professionnels de santé.

E. Précision sur la nuance entre médication officinale et automédication

Il est vrai qu'aujourd'hui le terme de « médicament d'automédication » est employé et est compris par l'opinion publique comme étant les médicaments disponibles à la pharmacie **SANS ORDONNANCE** et **SANS AVIS PHARMACEUTIQUE**.

Il serait plus juste d'utiliser le terme « médication officinale ».

On entend par médication officinale un médicament qui est « destiné à soigner des **symptômes courants** pendant **une courte période**, qui ne nécessitent pas l'intervention d'un médecin, et doivent être accompagnés **des conseils du pharmacien**. Il dispose de plus d'un conditionnement (dosage, durée de traitement) et d'une notice d'information adaptés. »

Définition proposée par l'AFSSAPS aujourd'hui devenue ANSM.(57)

Le terme « automédication » est un abus de langage car ce terme suggère que l'on se soigne seul, par soit même, **sans avis médicale et/ou pharmaceutique**,ce qui est une pratique à PROSCRIRE CAR DANGEREUSE.

F. Epidémiologie

1. Etat des lieux de l'automédication en France

En France, nous avons malheureusement peu de données récentes représentative de la population française en termes d'automédication.

Mais selon l'étude du DR ETIENNE.L, 80% des français recourent à l'automédication plus ou moins fréquemment. On y retrouve essentiellement la tranche d'âge des 40 - 70 ans sachant qu'en 2010, l'automédication représentait 6,1% du marché des médicaments.(58)

Selon l'étude annuelle de l'AFIPA : le chiffre d'affaires de l'automédication en pharmacie a baissé de 3,7% à 2,2 milliards d'euros en 2017 après deux années de forte hausse.(59) Ce déclin s'explique principalement par :

- des pathologies saisonnières de moindre intensité
- la nouvelle réglementation qui touche les médicaments à base de codéine, de dérivés d'opium ou de morphine uniquement sur ordonnance, pour lutter contre les usages détournés. (59)

En effet, les ventes de ces médicaments désormais vendus sur ordonnance ont chuté de 31% sur un an, selon l'AFIPA. (60)

Evolution des ventes de médicaments à base de Codéine et Dextrométhorphan au dernier trimestre 2017

SEGMENTS	Ventes Valeur en € (PPUB - TTC)		
	T4 2016	T4 2017	Évolution
Médicaments à base de Codéine	44.1m€	31.8 m€	- 28%
Médicaments à base de Dextrométhorphan	8.3 m€	4.4 m€	- 47%
TOTAL	52.4 m€	36,2 m€	- 31%

Impact sur les ventes sur le dernier trimestre 2017 vs dernier trimestre 2016 : - 31%

Tableau 3 : Evolution des ventes de médicaments à base de Codéine et Dextrométhorphan au dernier trimestre 2017 (60)

Pratiquement toutes les catégories de l'automédication ont affiché des ventes en baisse en 2017 en particulier les médicaments pour les voies respiratoires (-8,4%) qui étaient les spécialités les plus vendues suivies par ceux traitant la douleur, les troubles digestifs et médicaments dermatologiques.

A contrario les médicaments homéopathiques ont enregistré une croissance de 2,4% (voir tableau ci-dessous)(60)

La dynamique des segments de l'automédication reflète le profil des pathologies saisonnières en 2017

Classement sur les Ventes valeur hors prescription en € (PPUB – TTC)

	2017	2017 vs 2016
AUTOMEDICATION	2 240 M€	-86 M€ (-3,7%)
VOIES RESPIRATOIRES	490 M€	-45 M€ (-8,4%)
ANTALGIE	472 M€	-20 M€ (-4,1%)
VOIES DIGESTIVES	306 M€	-8 M€ (-2,7%)
DERMATOLOGIE	221 M€	1 M€ (+0,2%)
HOMEOPATHIE	129 M€	3 M€ (+2,4%)
CIRCULATION	126 M€	-5 M€ (-3,6%)
VITAMINES + SUPPLÉMENTS MINÉRAUX	109 M€	-6 M€ (-5,4%)
MÉDICAMENT ANTI-TABAC	85 M€	+0 M€ (+0,6%)
SEDATIFS ET TRANQUILLISANTS	79 M€	-2 M€ (-3,0%)
AUTRES CLASSES	224 M€	-4 M€ (-1,6%)

Tableau 4 : Classement des ventes hors prescription (60)

En agrégeant les ventes de médicaments hors prescription avec celles des dispositifs médicaux non prescrits (+3,5%) et des compléments alimentaires (+12,1%), le marché global de l'automédication a stagné sur un an à 3,9 milliards d'euros.(59)

Une plus grande implication de l'état ainsi que des instances quant à la promotion et au développement de l'automédication permettrait à celle-ci de prendre toute son importance et son ampleur afin d'avoir « une automédication responsable ».

Concernant les BZP et les dérivés d'opium, il est difficile de quantifier leurs consommations en automédication car il n'y a peu voire pas de données dans la littérature. En effet ce ne sont pas des produits de prescriptions médicales facultatives ou en vente libre mais des produits listés dont la délivrance nécessite OBLIGATOIREMENT une ordonnance.

Mais c'est justement le fait qu'ils ont ce statut-là qui fait qu'ils font l'objet de détournement, d'abus et de mésusage dans leurs consommations.

Par exemple, une consommation abusive à partir d'une prescription (surconsommation, non-respect des posologies) peut être relever. Une automédication à partir de la pharmacie familiale, issus d'anciennes ordonnances donnée par l'entourage ou encore une consommation illégale issue de marché au noir et internet.

Intéressons-nous à la consommation de ces deux classes :

➤ Etat des lieux de la consommation des BZP

Voici les résultats issus du rapport de l'ANSM publié en avril 2017 sur : « l'État des lieux de la consommation des benzodiazépines en **France** » qui reprend l'évolution de la consommation entre 2012 et 2015 : (61)

Ce rapport montre que la France se situe, au niveau européen, au 2ème rang de la consommation de BZP et compte 117 millions de boîtes vendues en 2015. L'âge médian des consommateurs est de 57 ans et 65% des utilisateurs sont des femmes.

La consommation de BZP augmente avec l'âge : 38,3 % des femmes de plus de 80 ans.

Consomment des BZP. Le traitement par BZP est initié à 82% par un médecin généraliste.

On note que c'est l'alprazolam qui est la BZP la plus consommée chez les moins de 65 ans.

Pour terminer, le nombre de consommateurs a baissé de 5,7 % entre 2012 et 2015 avec une:

- Baisse de 3,8 % pour les consommateurs de BZP anxiolytiques
- Baisse de 12,8 % pour les consommateurs de BZP hypnotiques
- Le nombre de consommateurs de clonazépam a baissé de 84% en 5 ans, cela fait suite à la mise en place en 2011/ 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant l'accès au clonazépam, principale BZP anti-convulsivante.

Toujours d'après ce rapport la France se situe par rapport au voisin européen :(61)

- Au 2ème rang pour sa consommation totale de BZP (derrière l'Espagne)
- Au 3ème rang pour sa consommation de BZP hypnotiques (derrière la Suède et la Norvège)
- Au 2ème rang pour sa consommation de BZP anxiolytiques (derrière l'Espagne)

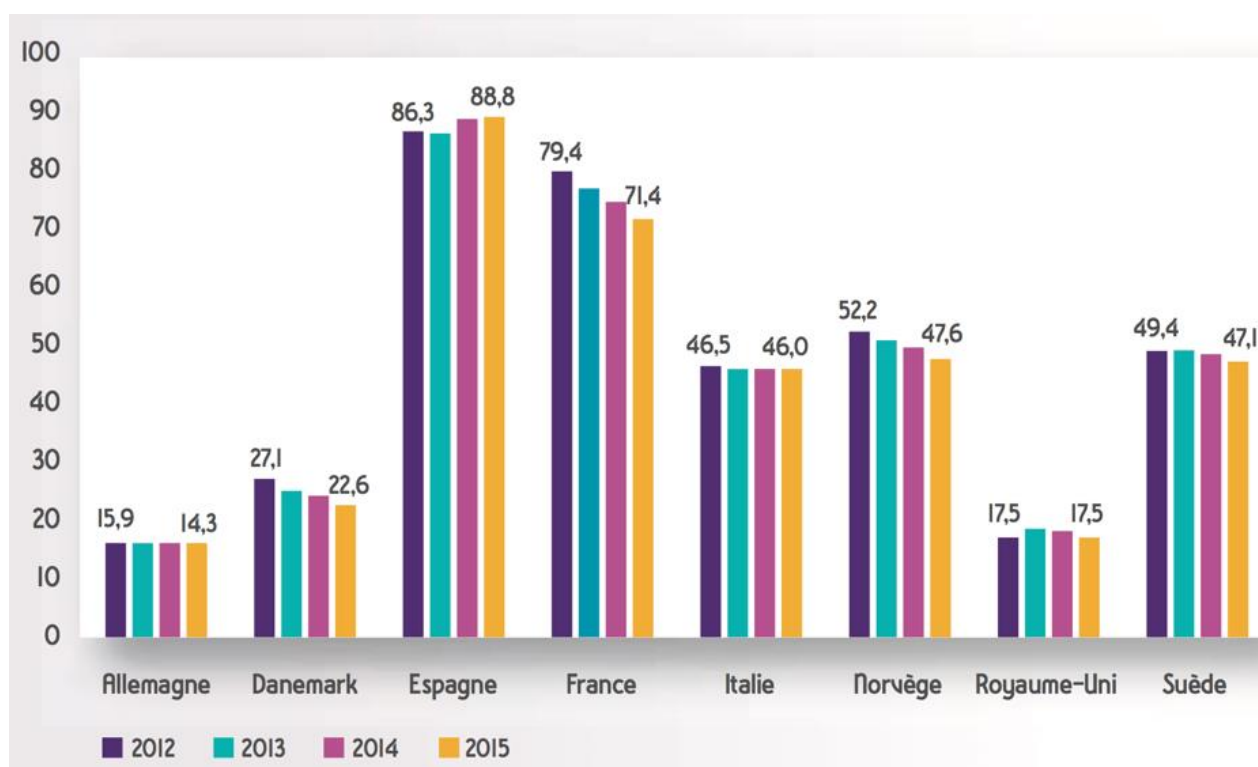


Figure 7 : Niveau de consommation des benzodiazépines dans huit pays européens, en DDJ/1000 habitants/J entre 2012 et 2015(61)

-concernant la répartition de la consommation des BZP selon leur indication ,les anxiolytiques représentaient en 2015, comme en 2012 ou en 2010, plus de la moitié des boîtes de BZP vendues (56.1%) suivis par les hypnotiques(43,5 %). La part des antiépileptiques demeure très faible (0.4%) et la part des BZP myorelaxantes est inexistante.

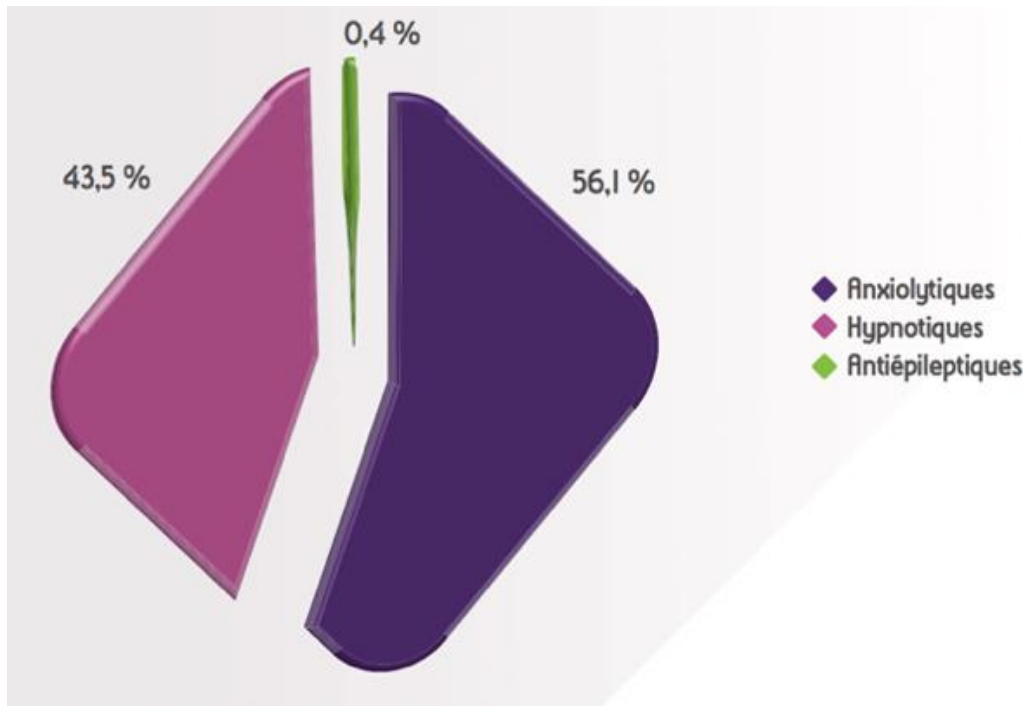


Figure 8: Répartition des indications de benzodiazépines en 2015 (61)

➤ Etat de lieu sur la consommation des dérivés de l'opium

Selon OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) qui est un dispositif de surveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives. Ce dernier recueille des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Ici ce sont les résultat de l'enquête de 2017 :(62)

Comme nous le montre le graphique ci-dessous, depuis plusieurs années (2004 à 2017), il y a une réelle augmentation de la consommation d'analgésiques opioïdes. En effet pour le tramadol, on constate une augmentation nette : environ 18% 2014 VS environ 37% en 2017

Il en va de même pour l'oxycodone aussi, sa consommation est stable jusqu'en 2012 puis une augmentation progressive mais non négligeable se fait, environ 8% en 2012 VS 18% en 2017. Il faut noter que l'oxycodone est un puissant analgésique , deux fois plus puissant que la morphine (62)

Pour la morphine il y a un véritable boom malgré de nombreuses fluctuations , on atteint quand même 170% en 2017(62) comme nous le montre le graphique ci -dessous :

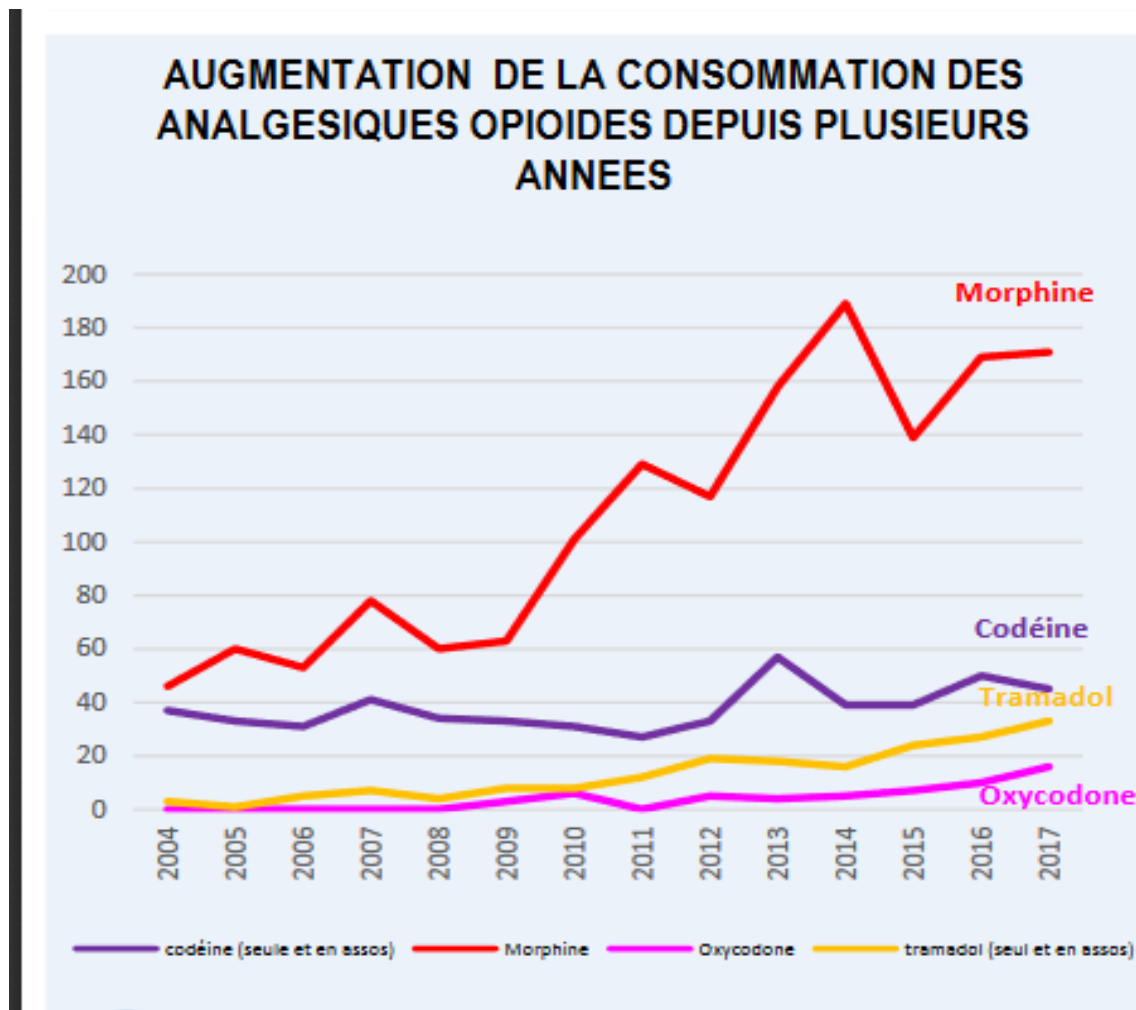


Figure 9 : Graphique révélant la consommation d'analgésiques opioïdes sur plusieurs années (en %) (62)

2. Les raisons d'une telle progression de la consommation des BZP et dérivés de l'opium

➤ Pour les BZP :

Cette surconsommation en BZP est due à divers facteurs :

- l'importante prévalence du trouble anxieux en France
- l'influence des industries pharmaceutiques
- l'enseignement délivré aux étudiants en médecine et en pharmacie ainsi que le comportement des patients qui insistent pour avoir leur prescription difficilement refusable par le médecin (63).

De plus, il faut ajouter à cela des durées de prescription qui sont trop longues. En effet, bien que les recommandations préconisent une durée d'utilisation courte, la durée moyenne d'utilisation était supérieure à 6 mois chez 76.5% des personnes de plus de 18 ans , depuis plus de 3 mois chez 6,9%, plus d'une semaine chez 9,6% et moins d'une semaine chez 2,6% selon l'étude de LAGNAOUI et al(64).

Toujours selon cette étude, une enquête sur l'usage des BZP par un échantillon de sujets représentatifs de la population française a montré que 7,5 % sont des utilisateurs réguliers de BZP. Que dans ces 7,5%, 86,4% prennent une seule BZP, 12,9% en prennent deux et 0,7% en prennent trois simultanément et que les molécules les plus prescrites sont le bromazépam (33.4%), le lorazépam (17.9%), l'alprazolam (13.9%), le zolpidem (11.3%) et le zopiclone (11.3%). (64)

➤ Pour les dérivés de l'opium

Les opioïdes sont susceptibles de provoquer une dépendance, ce qui pousse le patient à la consommation du produit encore et encore malgré ses conséquences délétères. Il y a aussi un phénomène de tolérance accrue et une réaction de sevrage en cas d'arrêt du produit qui pousse le patient à réitérer la consommation. La recherche d'un état euphorique, de défoncé et de plénitude recherché par les toxicomanes et les héroïnomanes est aussi une source de surconsommation.

II. Dérive et détournement

A. Définitions

1. Dérive et usage détourné

Il n'y a pas vraiment de définition à proprement parler, mais il y a usage détourné lorsque l'emploi du médicament est « **hors cadre** », pas « **dans les normes** ».

Cela peut être par exemple le cas d'un usager qui consomme un médicament qui ne lui a pas été prescrit, ou l'utilisation d'un médicament qui lui a été prescrit mais qui a pour but final d'être revendu ou délivré à des proches ou à des connaissances.

Cela peut-être aussi un non- respect des doses, des posologies de prise ou même la modification de la voie d'administration comme par exemple un comprimé pour voie orale écrasé pour pouvoir être administré en injectable ou « snifé ».

Malheureusement, toutes ces conduites et ces dérives aboutissent à de l'abus et à du mésusage.

2. L'abus

Qu'entend t-on par « ABUS » ? c'est un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique de médicament ou de produit mentionnés à l'article R.5121-150 accompagné de réactions physiques ou psychologique nocives(65)

3. Le mésusage

Selon le code de la santé publique (CSP) : c'est l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration , les indications , ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (65)

B. Pourquoi ?

➤ En ce qui concerne les opioïdes :

En théorie, la logique voudrait que la recherche d'un soulagement à long terme lors de fortes douleurs pousse à en surconsommer, motivée par une prise en charge insuffisante de la douleur. Chez certains patients, cette surconsommation peut être l'interpréter à tort, comme étant des manifestations d'addictions : on parle de pseudo-addiction.

Chez d'autres patients, notamment les toxicomanes, c'est surtout la recherche d'un état de plénitude, de plaisir, et d'euphorie qui incite à la répétition et à l'utilisation compulsive de la substance en question. Par un effet « boule de neige », plus la consommation est importante et fréquente et plus le patient en devient dépendant et si cette dépendance prend le pas sur le patient, celle-ci peut se transformer en réelle addiction.

➤ En ce qui concerne les BZP :

On observe une réelle consommation des BZP , surtout chez les femmes et chez les personnes âgées puisque , environ un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une BZP anxiolytique et 18 % une BZP hypnotique selon l'ANSM (4) . Les personnes âgées qui sont des sujets à risques et sensibles, sont souvent polymédiqués et requièrent donc une vigilance encore plus accrue.

Différents états motivent les patients à un détournement de BZP ou apparentés :

1. **Le phénomène de tolérance** : ce manifeste pour l'effet anxiolytique, hypnotique et anticonvulsivant des BZP. De plus la prise de la même dose pendant une longue période entraîne un effet moindre et une diminution progressive de l'effet thérapeutique.
2. **La Dépendance** : Le CSP définit la pharmacodépendance comme étant :« 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 (66)

On distingue deux types de dépendance :

- Dépendance physique : qui se caractérise et se manifeste par la survenue de symptômes/signes dus à l'arrêt ou à la diminution du médicament en question.
Il en découle l'apparition d'une tolérance qui se traduit par le besoin d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets que ceux ressentis les premières fois et qui motive l'envie de reprendre la substance.
- Dépendance psychique : liée aux effets bénéfiques que le sujet attribue au produit. Elle est notamment favorisée par divers facteurs : des doses élevées, des durées de prescription trop longues, des antécédents ou l'addition à d'anciennes addictions (notamment l'alcool), et l'environnement (familial, « l'effet de groupe »).

Certains facteurs semblent favoriser sa survenue, comme par exemple la durée du traitement, où la dose mais la pharmacodépendance peut survenir à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteurs de risque individualisés. Il est évident que l'association de plusieurs BZP risque d'accroître le risque de pharmacodépendance

3. **Phénomène de sevrage** : c'est un phénomène qui se traduit par un syndrome de manque dû notamment à un état de pharmacodépendance et se manifeste lors d'un arrêt brutal du traitement par BZP. Cliniquement il s'observe :

- Des symptômes fréquents : tremblements, sueurs, insomnie, irritabilité, myalgies, tension musculaire, céphalée, anxiété importante
- Des symptômes plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, dépersonnalisation, convulsions.

Il est impératif de prévenir le patient que ces symptômes peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement et que le passage d'une BZP à longue durée d'action à une BZP à courte durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

4. **Phénomène de rebond** : C'est tout simplement la réapparition des symptômes d'anxiétés ou et/d'insomnies dus à l'arrêt du traitement, souvent sous une forme plus accentuée.

Il faut noter que le risque de phénomène de rebond est plus élevé après un arrêt brutal du traitement et qu'il est donc recommandé de diminuer progressivement la posologie.

5. **A des fins criminelles** : l'agresseur utilise la propriété « amnésiante antérograde » des BZP pour pouvoir agir sans que la victime en ait le moindre souvenir : On parle de soumission chimique (SC).

Les BZP qui provoquent les amnésies les plus intenses sont le flunitrazépam et l'alprazolam.

L'ANSM a mené une enquête nationale en octobre 2003, afin d'obtenir des données exhaustives sur les cas de soumission chimique. Dans ce cadre, une mise au point sur l'usage criminel des produits psychoactifs a été adressée aux médecins et un protocole national d'enquête a été établi. En 2016, grâce à la participation de plusieurs structures et analyse des données 339 cas sont retenus (diminution de 7% par rapport à 2015) répartis en :

- 42 cas (12%) de SC vraisemblables (14% en 2015)
- 173 cas (51%) de SC possibles (55% en 2015)
- 124 cas (37%) de vulnérabilité chimique (31% en 2015)
- 296 cas (87 %) ont déposé plainte (67)

Il en ressort que le zolpidem arrive en tête suivi de l'alprazolam, suivie par les substances non médicamenteuses (SNM).(67)

C. Qui ?

Tout le monde est susceptible de détourner un médicament. Il n'y a pas de profil « type » à proprement dit.

Pendant longtemps, il a été difficile de sonder la ou les populations d'usagers et d'obtenir des informations précises sur les profils d'usagers mais depuis quelques années des outils ont permis de mieux identifier ces profils. (cf partie III , I : C)Quels outils ?)

- **En ce qui concerne les opioïdes :**

Il y a majoritairement des détournements par les toxicomanes à travers les réseaux illégaux, motivés par l'obtention de cet état de « plénitude », ou par la revente pour se faire un peu d'argent. L'opioïde le plus impliqué est la morphine, qui par acétylation peut donner de l'héroïne, connu pour ces propriétés euphorisantes.

D'autres usagers comme des usagers ponctuels, opportunistes, des patients souffrant d'une maladie chronique, des patients âgés et / ou en détresse psychologique peuvent être concernés.

Il existe aussi des usagers aux opioïdes faibles, ceux de palier II, à savoir la codéine et le tramadol. Souvent consommés par défaut, plus à des fins de dépannages, ils pouvaient être obtenus sans ordonnance selon les spécialités, et faisaient l'objet d'utilisation « récréative » par les adolescents, mais depuis le 12 juillet 2017 par un arrêté, toutes les spécialités contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sont désormais soumises à prescription médicale obligatoire (relistage en liste I ou II selon les cas) quelle que soit la dose délivrée et quel que soit l'âge du demandeur. (68) Cette décision a fait suite à l'augmentation récente de leur consommation et d'un détournement de l'usage par certains adolescents à but de "défoncer" (cocktails "purple drank", ou code soda). (68)

Concernant les BZP :

Par les criminels : les BZP font l'objet de détournement pour usage mal-attentionné comme des viols ou des actes de pédophilies par exemple. Le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam sont d'ailleurs les BZP les plus impliquées. (69)

Les personnes âgées : on observe également une réelle consommation chez les personnes âgées, surtout chez les sujets de 65 ans et plus avec des taux de consommation qui s'élèvent de 39 à 55 % dans cette tranche d'âge(70).

D. Comment ?

Faut savoir qu'en France, aucun médicament ne peut être vendu en dehors d'une structure pharmaceutique (officine ou pharmacie hospitalière).

Certains sont sur liste I, d'autre sur liste II ou classés comme stupéfiant selon leur dangerosité. Ces types de médicaments sont donc prescrit OBLIGATOIREMENT sur une ordonnance par un médecin prescripteur et notamment les stupéfiants dont les conditions de prescription et de dispensation sont plus strictes que ceux listés (I et II). Plus strict dans la durée de prescription (limitée à 28 jours) ou dans le non renouvellement de l'ordonnance par exemple. Cette dernière doit être faite par un prescripteur habilité le cas échéant, en toute lettres et sur une ordonnance sécurisée (**Cf partie I, II) : la législation**).

A la différence des médicament listés ou stupéfiants, d'autres médicament dont la prescription médicale est facultative peuvent être dispensée par le pharmacien sans ordonnance, et donc en vente libre . D'ailleurs, certains de ces médicaments contiennent des substances psychoactives mais la dose n'est pas assez conséquente pour théoriquement entraîner des abus (c'était le cas du Co doliprane® par exemple)

Pour les BZP et les dérivés de l'opium, il faut obligatoirement une prescription car ce sont des produits listés.

Avant le 12 juillet 2017, la codéine était disponible sans ordonnance à la pharmacie a des doses exonérées. Mais détournée dans un but toxicomaniaque, elle n'est désormais disponible que sur prescription par un médecin.

4. Détournement au moyen d'une prescription

- Le vol d'ordonnance

Certains patients volent des ordonnances vierges et y apposent la signature du médecin afin d'y inscrire les médicaments.

- La falsification d'ordonnance

C'est de modifier la prescription initiale établie par le médecin en modifiant la quantité de médicament, la posologie, la durée de prescription par exemple.

Des outils de pharmacodépendance comme ASOS (antalgique, stupéfiant et Ordonnance sécurisées) et l'OSIAP (Ordonnance Suspectes, Indicateur d'abus possible) permettent d'évaluer et de quantifier le détournement par falsification d'ordonnance. (cf **Partie III : I,C) les outils ?**)

- Le nomadisme médical (71)

Le nomadisme c'est le fait d'aller parcourir plusieurs pharmacies différentes pour obtenir plus de boîtes. Le patient obtient donc plusieurs ordonnances issues de médecins différents, ce qui lui permet d'avoir une quantité importante de boîtes sur une période déterminée. La poly-prescription concerne les personnes qui désirent de grandes quantités pour leur usage personnel mais aussi pour la revente lors de marché illégaux ou contre des échanges.

- Les ordonnances de complaisance

C'est le fait que le médecin fasse une ordonnance pour satisfaire les demandes d'un patient. Certains médecins prescrivent car ils y sont contraints en raison de menaces, peur de représailles ou par peur de perdre de la patientèle. Cela génère une certaine pression qui poussent les médecins à agir ainsi.

5. Détournement en « l'absence de prescription »

-Les Contres-façons : les ordonnances sont fabriquées sur un ordinateur ou volées et modifiées par exemple.

-Internet : par le biais de sites frauduleux. Le sujet crée un faux site pharmaceutique où il vend de faux médicaments à moindres coûts, contre fait, non-conforme aux normes de bonnes fabrications.

-les réseaux illégaux et marchés noirs.

- Par l'automédication : utilisation sans avis pharmaceutique d'un médicament comme les dérivés codéinés par exemple.

E. Conséquences et complications

6. Cas des opioïdes :

- L'imprégnation qui se caractérise par un myosis, un prurit, une bouche pâteuse, une démarche lente et une inclinaison de la tête quasi permanente.

-L'intoxications dont les signes sont définies dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux(72) :

- L'exclusion au préalable de la présence d'une pathologie générale ou psychiatrique
- Un myosis associé ou non à une somnolence /coma, des troubles de la parole , de l'attention ou de la mémoire
- L'usage récent d'un opiacé
- L'apparition de trouble comportementaux ou psychique (euphorie, agitation)

La triade caractéristique de l'intoxication aux opioïdes est la dépression respiratoire, la diminution de l'état de conscience et le myosis.(73)

-La mort par overdose : C'est une réaction immédiate due à une trop forte consommation d'opioïdes et entraîne une mort par dépression respiratoire. L'association opioïdes + alcool + sédatifs accroît les risques de dépression respiratoire et de décès(74).

Il existe tout de même un antidote : la naloxone qui est un antagoniste opioïde et par son action antagoniste va complètement inverser les effets de l'overdose si elle est prise à temps. Elle est efficace lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale. La naloxone n'a pratiquement pas d'effet sur les personnes qui n'ont pas consommé d'opioïdes. (74)

-Le risque infectieux (viral, fongique ou bactérien) lors d'un emploi chronique notamment par injections intraveineuse.

- Risque potentiel pour l'enfant en cas de grossesse : l'utilisation de la morphine et de ses dérivés ne doit être envisagée chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité. En effet un risque d'insuffisance respiratoire chez le nouveau-né peut apparaître et de dépendance, même si le traitement a été bref et s'il a précédé de peu l'accouchement. Un syndrome de sevrage concerne les nouveau-nés dont la mère a bénéficié d'un traitement régulier à la morphine, à faible dose. L'enfant souffre alors de vomissements, d'irritabilité, voire même de convulsions.

L'obstétricien, devra être informé afin de pouvoir prévenir des risques par une surveillance accrue voire une réadaptation du traitement antalgique

7. Cas des BZP :

Un mauvais emploi des BZP entraîne l'apparition d'effets secondaires, voire de complications.

- un phénomène de tolérance, de dépendance et de sevrage qui sont trois effets indésirables étroitement liés sont la conséquence d'un non-respect des recommandations et donc à un mésusage.

-un phénomène de rebond : c'est l'apparition ou la réapparition de symptômes qui étaient absents ou contrôlés durant le traitement, mais (ré)apparaissent lorsque ce traitement est arrêté ou que la dose est réduite. En cas de réapparition, les symptômes qui surviennent sont souvent plus intense par rapport aux symptômes présents avant traitement.

- une amnésie antérograde : ce caractérise par l'incapacité à se souvenir d'événements qui suivent le début de l'amnésie .Elle survient surtout à des doses élevées, dans les heures qui suivent la prise du médicament.
- des troubles du comportement : cauchemar, euphorie, agressivité, sédation, effets résiduels diurnes notamment
- Un risque d'accumulation notamment chez les sujets à risque (les personnes âgées, les insuffisants rénaux, hépatique) qui présentent des troubles de métabolisations.
- un risque d'addiction : les BZP sont en effet parfois utilisées dans un but toxicomane à la recherche d'un effet euphorisant, d'un effet de « descente » après la prise de substances psychostimulantes comme la cocaïne et les amphétamines, ou encore d'un effet de potentialisation des opiacés.(75)

PARTIE III : Lutte contre le mésusage, les dérives, le détournement.

I. L'instance impliquée

A. ANSM

1. Présentation brève

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. C'est une agence d'évaluation, d'expertise et de décision.(76) Elle a en charge huit vigilances différentes, toutes définies dans le code de la santé publique, mais pour notre exposé seules la pharmacovigilance et l'addictovigilance nous intéressent.

la **Pharmacovigilance**

Elle concerne les médicaments à usage humain et les matières premières à usage pharmaceutique. C'est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance :

- Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage.
- Elle assure la mise en œuvre et coordonne le système national de pharmacovigilance.

Le système de pharmacovigilance comprend un **échelon national : l'ANSM** et un **échelon régional : les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)**, et s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne : lois, décrets, directives, bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté. D'autres acteurs interviennent pour faire remonter l'information au CRPV :

- Les professionnels de santé
- Les patients et/ou les associations de patients
- Les entreprises du médicament

La pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance.
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.(76)

la **pharmacodépendance ou addictovigilance**(77)

Elle concerne les substances psychoactives dont les stupéfiants et les psychotropes.

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. 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.

L'addictovigilance se traduit principalement par :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés.
- la surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs.

- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes.
- La diffusion d'alertes.

Son objectif est de surveiller l'utilisation des produits psychoactifs et surtout d'évaluer leur potentiel d'abus et de dépendance et leurs risques pour la santé publique. Il permet ainsi aux autorités de santé de prendre des mesures adaptées pour préserver la santé publique telles que l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs (conditions de prescription et de délivrance, mise en place de plan de gestion de risques) ou la diffusion d'information aux professionnels de santé ou au grand public.(78)

➤ Les centres d'évaluations et d'informations sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance : CEIP

Il est nécessaire de préciser que cette surveillance repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer ces cas : c'est le « centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance » (CEIP). On en compte 13 dans toute la France, toutes coordonnées par l'ANSM. (79)

Ils recueillent les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné liés à la prise de substances psychoactives et notifiés par les professionnels de santé. Ils les évaluent grâce à des outils adaptés. Leurs enquêtes préparent les travaux de la Commission des stupéfiants et des psychotropes.(79) Le réseau des CEIP est complémentaire à celui de la pharmacovigilance qui ne s'applique qu'aux médicaments et qui est un système de veille des effets "indésirables" attendus ou inattendus d'un traitement médicamenteux dans ses conditions normales d'utilisation et dans le cadre des mésusages (utilisation d'un médicament dans un but thérapeutique mais non conforme aux recommandations).(79)

Les données recueillies par le réseau des CEIP proviennent :

- Des outils spécifiques à la pharmacodépendance qui sont des enquêtes annuelles, pérennes (OPPIDUM, OSIAP, DRAMES et SINTES, enquête sur la soumission chimique et ASOS)

- Des notifications spontanées par les professionnels de santé des cas d'abus et de dépendance.
- Des enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse et de produits psychoactifs divers.
- Des études expérimentales chez l'animal.

Ces travaux permettent ainsi l'identification des risques pour la santé publique (identification des usages détournés, des abus de drogues et des modes de consommation). Les CEIP ont également un rôle d'expertise et de conseil auprès des établissements de santé et du Ministre chargé de la Santé.(79)

B. Circuit de transmission de l'information

Le CEIP recueille les informations à trois niveaux : national, européen et international.

Au niveau national :

Dès lors qu'un professionnel de santé est au courant d'un cas de pharmacodépendance et/ou d'abus liés à la prise de substance psychoactive, il est dans l'obligation de le notifier aux CEIP ou aux centres correspondants (article 5132-114 du Code de la santé publique).(80)

Au niveau européen :

L'ANSM transmet à l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) des rapports d'évaluations réalisés par les CEIP. Elle transmet également à l'Agence Européenne du médicament, l'**EMEA** les cas d'abus concernant les spécialités pharmaceutiques et évalue également le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne.(79)

Au niveau international :

L'ANSM transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives réalisés par les CEIP.(79)

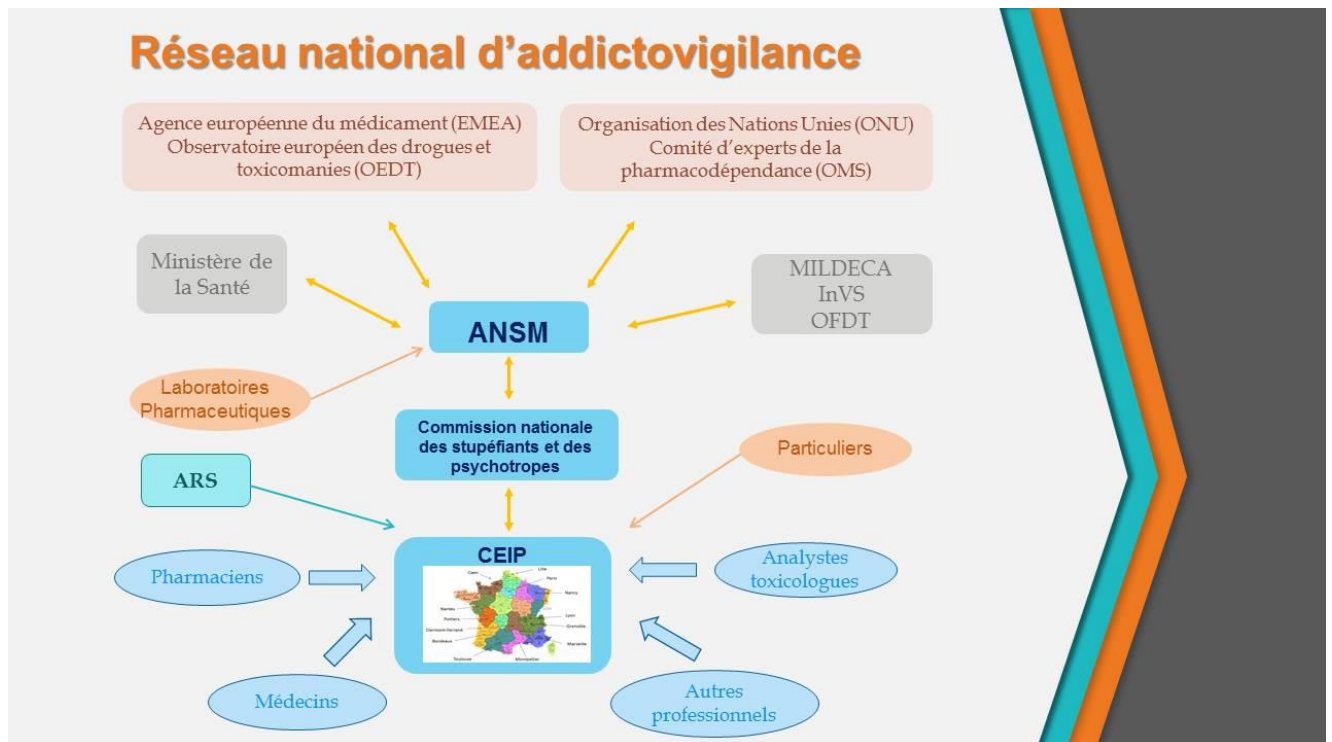


Figure 10: Schéma récapitulatif du réseau d'addictovigilance.(81)

C. Quels outils ?(82)

Les CEIP ont mis en place différents outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance :

- **ASOS** (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)
Cette enquête a pour objectif de recueillir les opinions de pharmaciens, de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, d'évaluer le respect des règles de prescription et les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants pour pouvoir comparer les données recueillies. Ces informations sont recueillies auprès de pharmaciens d'officine par le réseau des CEIP
- **DRAMES** (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)
Cet outil recense les cas de décès survenant chez les toxicomanes[auprès des toxicologues, d'analystes volontaires et des CEIP] liés aux médicaments et drogues

illicites qui sont ainsi identifiées et quantifiées. DRAMES permet également d'obtenir une estimation plus précise du nombre de décès liés à la drogue en France.

- **DTA** (Décès Toxiques par Antalgiques)

L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) mise en place depuis 2013 s'appuie sur un recueil annuel prospectif des cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques. L'enquête permet :

- D'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité
- D'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Des experts toxicologues analystes volontaires, répartis sur l'ensemble du territoire français, réalisent les analyses toxicologiques puis notifient ces cas au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM et au CEIP-A responsable de la coordination de cette étude et de l'analyse de ces données.

- **NOTS** (Notification spontanée)

NOTS est un système de recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus transmises à l'ANSM par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sage -femme, infirmiers). L'évaluation de ces données représente un système d'alerte efficace.

- **OSIAP** (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

C'est un dispositif qui permet :

- d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées, suspectes présentées en pharmacie d'officine
- de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente.

Ce système est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

- **OPEMA** (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

C'est une enquête pharmaco-épidémiologique nationale transversale conduite auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP. Son objectif principal est de recueillir des informations sur :

- les caractéristiques socio démographiques,
- les consommations de produits
- l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, utilisateurs de substances actives illicites de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

Cette enquête complète les dispositifs déjà existants, en particulier OPPIDUM.

- **OPPIDUM** (Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

C'est un programme anonyme et annuel qui permet de recueillir des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Tous les sujets présentant une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances ou qui sont sous traitement de substitution sont inclus.

Ce programme permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses.

- **SINTES** (Système d'Identification National des Toxiques et Substances)

Ce système est un des composants du dispositif TREND. (Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes et Nouvelles Drogues mis en place par l'OFDT). SINTES vise à apporter une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites à travers :

- un volet observation (synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis et mise en oeuvre de recueils spécifiques auprès d'usagers)
- et un volet veille (avec notamment l'analyse toxicologique de produits nouveaux ou à l'origine d'effets inattendus).

Quelques exemples de résultats :

- Enquête OPEMA (CEIP de Marseille, 2015)

Résultats concernant les BZP : c'est une enquête qui a été faite par 86 médecins généralistes et qui ont procédé à 1040 inclusions valides de sujets, dans 37 départements. Cette enquête a permis de mettre en évidence que la première substance psychoactive consommée (hors tabac et alcool) est une BZP pour 9% des sujets et que la première substance psychoactive ayant entraîné une dépendance (hors tabac) est une BZP pour 6% des sujets.

Cette enquête précise aussi que les BZP les plus consommées sont l'oxazépam (18%), le bromazépam (14%) et l'alprazolam (14%) et que les plus détournées sont l'oxazépam (1er pour souffrance à l'arrêt), le zolpidem (1er pour dose supérieure à l'AMM) et le diazépam (1er pour abus/dépendance) (83)

- Enquête OSIAP (CEIP de Toulouse, 2016)

Résultats concernant les BZP : réalisé sur 223 ordonnances suspectes, recueillies sur 2 périodes exhaustives de 4 semaines, provenant de 13 réseaux de pharmacies d'officine soit plus de 5000 pharmacies. Cette enquête révèle que dans le top 10 des médicaments détournés, 6 BZD et apparentés sont présents : le zolpidem (37,4%), l'alprazolam (9%), le bromazépam (7,3%), le zopiclone (6%), l'oxazépam (5,1%) et le diazépam (3,6%).

Quels sont les critères de suspicion ? Pour 58% des cas, la prescription était sur ordonnance falsifiée ; pour 33% des cas un élément de contexte suspect (refus de montrer la carte vitale par exemple) ; pour 14% des cas des ordonnances étaient volées. La buprénorphine et le

zolpidem sont les 2 médicaments qui sont le plus retrouvés dans ces ordonnances, suivi de l'alprazolam, du diazépam et de l'oxazépam (84)

- Etude sur la consommation de psychotropes menée par L'OFDT en 2013 :

Résultats concernant les BZP : Ces résultats sont issus des données de remboursement de l'assurance maladie) : cette étude révèle une durée de prescription non respectée .En effet, la durée médiane de traitement par BZP est de 7 mois. Des cas de mésusage sont retrouvés dont les principaux médicaments psychotropes non opiacés consommés par les usagers de drogues illicites sont les BZP.

On retrouve aussi des cas de détournement et parmi les 20 médicaments les plus détournés, on retrouve 11 BZP ou apparentés, les plus concernés étant le zolpidem, le bromazépam et l'alprazolam. Enfin des cas d'usage criminel ont été répertoriés et les substances les plus souvent impliquées dans les cas de soumission chimique sont les BZP et en particulier le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam. (69)

II. Le mésusage dans son actualité

Malgré les efforts fournis par l'ensemble des professionnels de santé, de l'Etat par le moyen de publicités, de campagne de prévention, de sensibilisation, le mésusage et les abus dans l'emploi des médicaments est de plus en plus fréquent, voir banalisé et cela conduit malheureusement à des dérives et a une exposition accrue au danger. Nous allons dans cette partie se pencher sur 2 faits récents qui ont suscités de la part des grandes instances des mesures .

A. Cas d'un apparenté au BZP : Le zolpidem (STLNOX®)

Le zolpidem est l'hypnotique le plus fréquemment utilisé de manière abusive. Son utilisation abusive et à long terme entraîne notamment une baisse de la vigilance voir de la somnolence.

En effet une analyse d'enquêtes nationales mises en place depuis 1993, a mis en évidence une hausse du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem qui se traduit soit par :

- une utilisation à doses élevées et sur de longues périodes par des patients mais dans les indications thérapeutiques.
- un mésusage et /ou abus à la recherche d'un effet autre que thérapeutique, notamment récréatif
- une utilisation détournée par les utilisateurs de drogues, avec notamment des cas d'injections
- une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le zolpidem qui est maintenant la molécule la plus impliquée(42,85)

Quelle mesure concrète a été prise par les instances ? le renforcement de la législation pour le zolpidem.

En effet depuis le 10 Avril 2017, toutes les spécialités contenant du zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) sont soumises à la réglementation de prescription des stupéfiants, avec une ordonnance sécurisée dont la rédaction sera en toutes lettres, pour une dispensation toujours limitée à 28 jours.(42). Cependant le patient n'est pas obligé de présenter l'ordonnance à l'officine, dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité du traitement comme c'est le cas pour les stupéfiants et le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans. (42)

B. Cas d'un dérivé de l'opium : La codéine et apparentés

Lors de son métabolisme, la codéine est transformé en morphine. De ce fait, lors d'un usage thérapeutique à long terme ou lors d'un usage à des fins récréatives notamment, un processus de dépendance physique et/ou psychique peut s'installer.

La codéine est retrouvée dans de nombreuses spécialités, dont les indications sont diverses comme la douleur (Migralgine®, Prontalgine®, Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Claradol codéiné®, Antaréne codéiné), ou la toux avec (Tussipax®, Polery®, Néo-codion®, Euphon®)

1. La nouvelle réglementation relative au changement de statue de la codéine et apparentés(86) (ANNEXE 2)

Depuis 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 l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées. Les spécialités présentant ces substances, sont alors soumis à des conditions de prescription et de délivrance des médicaments de liste II pour les sirops à base de codéine ou d'éthylmorphine, et les médicaments de liste I pour toutes les autres formes pharmaceutiques autres que sirops.

La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est désormais plus possible. Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas de dérives et d'usages détournés de ces médicaments en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes.

2. Cas du « Purple drank »

Il s'agit d'une boisson, composée de sirops à base de codéine, de prométhazine (anti-histaminique H1) et de soda, concoctée pour un usage récréatif ou de « défonce », qui a fait l'objet de signalements par l'ANSM plus particulièrement chez les jeunes. Les symptômes décrits sont des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.(87)

En 2017, ce comportement dangereux a provoqué le décès de 2 adolescents, victimes des effets indésirables de la codéine. L'OFDT a publié le 11 juillet, soit la veille de la signature de l'arrêté, une note sur ces abus et le profil des utilisateurs. (68)

Par ailleurs, notons que cette augmentation de la consommation s'observe également chez certains adultes et inquiète depuis plusieurs années en raison des risques de dépendance, même si ce motif n'a pas été invoqué par la ministre de la santé pour signer cet arrêté à effet immédiat et concernant tous les âges. (68)

Ainsi le centre d'addictovigilance PACA-Corse a mené une étude et a fait une synthèse de la consommation des médicaments opioïdes sur 17 mois (1er janvier 2017—31 mai 2018). Les

résultats de cette étude montrent que sur une cinquantaine de cas, il y a 21 spécialités différentes et que la consommation de codéine reste quand même élevée malgré qu'elle soit sous prescription obligatoire.

En résumé, on observe un phénomène de «Purple drank» très marqué et une consommation de codéine à forte dose qui est toujours d'actualité .(88)

En conclusion, les autorités sanitaires ainsi que les professionnels de santé se doivent de redoubler d'effort en termes de vigilance afin que de tels abus ne se reproduisent plus.

III. Place et rôle des professionnels de santé

Le rôle des professionnels de santé est primordial dans la lutte contre les dérives et le détournement liés à l'automédication. Ce sont les remparts face à ce fléau car ce sont eux qui sont au contact DIRECT des patients et qui peuvent agir en conséquence.

Le pharmacien quant à lui a un rôle intermédiaire entre le médecin et le patient, mais aussi avec les autres professionnels de santé (infirmier, sage-femme, psychiatre/psychologue) Il a une place clef dans le contrôle, la bonne pratique, la surveillance du médicament et des risques d'abus.

Il est donc nécessaire qu'il y ait une **COORDINATION** entre tous, pour que la prise en charge du patient et la limitation des risques soient des plus optimales.

A. Coopération médecin/pharmacien

Elle est nécessaire pour une prise en charge complète et efficace. Elle permet un suivi régulier au long terme du patient et d'éviter les redondances. Par exemple alerter le médecin sur une prescription qui s'étend sur plusieurs mois, voir s'il n'y a pas une autre alternative.

Cette entente permet le partage d'un maximum d'informations ce qui pour le patient est un très bon avantage car il se sentira entourer et suivi et cela conditionnera son adhérence au traitement. De plus, cette coopération permet de replacer le pharmacien au « cœur du parcours de soins du patient.»

B. Le dossier pharmaceutique (DP)

Le DP a été créé et mis en œuvre par le conseil national de l'Ordre des pharmaciens pour améliorer la coordination, la continuité des soins, la qualité et la sécurité de la dispensation des médicaments (article L.1111-23 du code de la santé publique)(89)

C'est une source d'information pour connaître le traitement médicamenteux du patient car il y recense tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, peu importe la pharmacie(90). Il est créé qu'après l'accord du patient donc non obligatoire, gratuit et peut être supprimé à tout moment.

- **Quels sont les objectifs du DP ?(90)**

A l'origine le DP était un dossier patient (DP-Patient) qui permettait aux seuls pharmaciens d'officine de **mieux sécuriser la dispensation des médicaments** en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. Aujourd'hui, il est également bien plus que cela, il sécurise **la chaîne d'approvisionnement** pharmaceutique, en proposant des services : DP-Ruptures, DP-Alertes, DP-Rappels, DP-Suivi sanitaire.

Cet outil permet aussi la conciliation médicamenteuse. En effet, il est désormais accessible aux pharmaciens et médecins exerçant dans les hôpitaux. **Il améliore donc la coordination entre professionnels de santé, permet le décroisement ville-hôpital, et favorise l'amélioration de la couverture vaccinale.**(90)



Figure 11: Mission du dossier pharmaceutique(90)

C. La conciliation médicamenteuse

C'est un processus mis en place par les professionnels de santé qui vise à sécuriser la prise en charge thérapeutique entre la ville et l'hôpital. Elle consiste à établir une liste complète dans la mesure du possible de tous les médicaments pris ou à prendre par le patient sur une période précise (généralement, la période précédant la prise en charge actuelle car c'est la plus récente)

Les sources sont diverses : dossier du patient, ancienne ordonnance, entretiens avec la famille. Cette liste permettra de réaliser un bilan médicamenteux optimisé (BMO).(91)

L'objectif étant de garantir la sécurité et la continuité des soins en intégrant à la prescription hospitalière l'ensemble des traitements en cours du patient et à s'assurer de la continuité des soins entre les différentes étapes de la prise en charge d'un patient(91)

D. Rôle de prévention et de sensibilisation

Le pharmacien est le professionnel de proximité et de ce fait, il est nécessaire qu'il établisse une relation de confiance afin de faciliter le dialogue avec le patient, le suivi et surtout le rappel des bonnes pratiques d'emploi (posologie, voie d'administration, mode et durée de conservation)

Il doit questionner son patient pour avoir toutes les informations nécessaires (antécédents, symptômes) avant de délivrer quoi que ce soit et le sensibiliser sur les risques d'effets indésirables.

E. Les solutions en pratique

1. Quelles solutions concrètes pouvons-nous proposer aux patients souffrant d'anxiété ou d'insomnie et qui sont sous BZP?

a. Essayer de nouvelles alternatives thérapeutiques

- Par une approche pharmacologique : elle n'est pas à utiliser de manière systématique mais peut être proposée : (voir tableau ci-dessous)

Traitement adjuvant de l'Anxiété	Traitement adjuvant de l'insomnie	L'aromathérapie : c'est une thérapie basée sur l'utilisation des huiles essentielles(HE) (92,93)	La phytothérapie :c'est l'emploi des plantes :approche intéressante car peu d'effets indésirables et faible risque de dépendance	L'oligothérapie : c'est l'emploi d'oligo-élément L'homéopathie : L'emploi de souche homéopathique
L'hydroxyzine (Atarax®)	La mélatonine(Circadin®)	L'HE de camomille romaine :quelques gouttes sur plexus solaire	La passiflore	Homéopathie : Sedatif PC® QUIETUDE® Oligothérapie : Le magnésium L'aluminium Le lithium
L'étifoxine (Stressam®)	Doxylamine(Donormyl®)	L'HE de lavande fine :dilué dans de l'huile végétale , en diffusion	La valériane	
La Buspirone(Buspar®)			L'eschsoltzia	
Certains neuroleptiques : olanzapine , aripiprazole			L'aubepine	
Les β bloquants			L'houblon	
Les antidépresseurs : venlafaxine Ip(Effexor®)			Le tilleul, la verveine	

Tableau 5 : Récapitulatif des approches pharmacologiques pour traiter l'anxiété

- Par une approche NON pharmacologique

- L'instauration de règles hygiéno-diététiques (94–96)

Voici quelques conseils à donner aux patients. En effet, le pharmacien est en première ligne pour proposer différentes alternatives non médicamenteuses.

-Pour maîtriser son anxiété et son stress : le pharmacien se doit de rappeler au patient qu'il peut se détendre par le biais de massage, de séance de yoga ou de sport, écouter de la musique, faire des sorties entre amis par exemple. De plus lui rappeler qu'une hygiène de vie saine, avec un sommeil suffisant et une consommation limitée en alcool contribue à un avoir moins de stress.

Les exercices de respiration et de relaxation (la respiration abdominale qui diminue les tachycardie, les paresthésies et les tensions musculaire) sont aussi un bon moyen pour se détendre.

Le pharmacien se doit de rassurer son patient en lui rappelant d'essayez de penser à autre chose, d'agréable si possible, lorsque les sensations d'anxiété apparaissent.

-Pour lutter contre les insomnies, le patient doit se dépenser la journée et se détente le soir! Il faut éviter les efforts intenses 1h avant le coucher. Par -contre, une demi-heure de détente favorise un meilleur sommeil. Le pharmacien peut orienter le patient et lui conseillant d'éviter les repas lourds, les boissons contenant de la caféine ou le thé, et l'alcool 4 à 6 heures précédant. Dans un premier temps, l'alcool favorise l'endormissement, mais son abus entraîne un sommeil moins profond et des réveils plus fréquents.

Choisir un bon matelas et un bon oreiller ainsi qu'une température agréable dans la chambre favorise un bon sommeil.

Avoir un rythme régulier en se levant chaque jour à la même heure, et éviter de rester éveillé au lit. Si le patient n'est pas endormi après une demi-heure, le pharmacien peut lui conseiller de faire une tâche dans une autre pièce. Dès que la fatigue arrive, aller se recoucher.

➤ La Thérapie cognitive et comportementale(TCC)(6)

L'objectif des TCC est de prendre en charge certains troubles psychologiques ainsi que la souffrance psychique. Elle permet un nouvel apprentissage c'est-à-dire que le comportement inadéquat est ainsi remplacé par un autre, plus adapté. Elles intègrent les théories de l'apprentissage selon lesquelles un comportement inadéquat, tel qu'une phobie par exemple, serait le résultat d'expériences passées et se manifesterait dans des situations similaires. Au cours du sevrage aux BZP, ces techniques permettent de mettre en lumière les causes de surconsommation de médicaments, de faire mieux accepter les symptômes de manque et de trouver de nouveaux mécanismes pour lutter contre le stress. Bien sûr, elles ne conviennent pas à tous les patients.

Évidemment, les TCC ne résolvent pas miraculeusement tous les problèmes, mais la relation entre patient et thérapeute est forte et l'angle adopté ainsi que les outils utilisés par le praticien sont adaptés à chaque patient en vue d'améliorer sa qualité de vie

b. Le rôle de conseil et de soutien du pharmacien

- Le pharmacien établit une relation de proximité avec le patient puisqu'une atmosphère de confiance et de confidentialité règne entre les deux. Le patient peut donc se confier et le pharmacien peut l'orienter sur une voie qu'il jugera plus propice et plus judicieuse pour le patient. Son rôle de conseiller est donc primordial. Notamment dans la promotion du bon usage des médicaments. Il a un rôle de prévention et de rappel afin d'expliquer le traitement, les effets indésirables et les effets positifs de ce dernier, l'informer des risques de surconsommation d'un emploi chronique et des conséquences (dépendance++), notamment grâce aux fiches de bon usages dédiées à cette effet.

Le pharmacien le cas échéant, peut réaliser une éducation thérapeutique c'est-à-dire aider le patient dans sa prise en charge après entretien et analyse de son historique médicamenteux et pour un suivi plus personnalisé.

c. La coopération interprofessionnelle

Notamment celle médecin /pharmacien par l'intermédiaire du dossier pharmaceutique ou lors de la réalisation de conciliation médicamenteuse par exemple: cela permet un meilleur encadrement et un meilleur suivi du patient car une vraie communication sera établie et plus donc il y aura moins d'erreurs à l'avenir.

Après analyse et concertation avec le patient, le pharmacien peut contacter le médecin pour une nouvelle stratégie thérapeutique afin de limiter la surconsommation de BZP en diminuant les prescriptions par exemple.

La déprescription peut être une alternative à proposer au médecin: c'est la réduction et/ ou l'arrêt total d'un médicament qui ne présente plus d'intérêt pour le patient. Cela nécessite l'accord du patient et un suivi très rigoureux pour limiter les risques de sevrage induit par les BZP .

d. Le dossier pharmaceutique (DP)

C'est un outil utile car il permet de sécuriser la dispensation. Il permet notamment :

- D'éviter les traitements redondants, notamment lors d'une délivrance par une autre pharmacie
- De contribuer au bon usage des BZP (vérifier la durée de prescription si elle n'est pas trop longue par exemple)
- Permet de détecter les changements de traitements, de posologies grâce à l'historique
- Permet de mieux coordonner les soins, surtout les soins entre ville et hôpital
- Permet d'anticiper les interactions éventuelles (par exemple l'emploi de pamplemousse qui est un inhibiteur des BZP et qui risque d'entraîner une toxicité)

e. Le soutien des proches, de l'entourage

2. Quelles solutions concrètes pouvons-nous proposer aux patients sous opiacés ?

a. Le pharmacien peut proposer des thérapies alternatives non médicamenteuses :

- Des traitements physiques comme le massage, la kinésithérapie, la physiothérapie (avec l'Harpagophytum dans les douleurs articulaires et le saule blanc dans les douleurs névralgiques), L'aromathérapie (avec les huiles essentielles comme celle de giroflier pour les douleurs dentaires, l'huile essentielle de Gaulthérie reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires)
- des méthodes comportementales comme la relaxation, l'hypnose ou la neurostimulation qui ont pour but de diminuer le stress et l'anxiété et minorer la perception de la douleur.
- Les thérapies cognitives et comportementales

b. Le rôle de conseil et de soutien du pharmacien

Ce rôle qui est propre au pharmacien est de notamment :

- Informer et orienter le patient sur les différents centres de toxicomanies
- Faire des entretiens avec le patient afin d'évaluer le traitement et opter pour une autre approche le cas échéant après concertation avec le médecin
- Formuler, réitérer des conseils à tous les moments du suivi notamment sur les risques liés à l'usage de toutes les substances opioïdes (les risques de dépendances , de dépression respiratoire voir même d'overdose)
- Faire de la prévention quant au bon usage et la conduite à tenir en cas de surdose.
- Interroger, remettre en cause et adapter ses pratiques quand elles échouent ou ne rencontrent pas l'adhésion, plutôt que d'en attribuer les échecs aux insuffisances de motivation ou d'observance des patients.

c. L'utilisation d'outils comme le DP qui permet en pratique :

- D'éviter les traitements redondants et surtout les chevauchements, notamment lors d'une délivrance par une autre pharmacie.
- De contribuer au bon usage des opioïdes (vérifier que la durée de prescription est conforme, ou que la prescription est justifiée par exemple)
- Permet de détecter les changements de traitements, de posologies et avoir une traçabilité supplémentaire en plus de l'ordonnancier grâce à l'historique de délivrance.
- Permet de mieux coordonner les soins, surtout les soins entre ville et hôpital.
- Permet d'anticiper les interactions éventuelles (par exemple la prise concomitante d'agoniste-antagoniste ou de naltrexone)

d. Le rôle de vigilance(97)

Les autorités sanitaires françaises appellent les médecins et pharmaciens à une prise de conscience pour repérer les patients dépendant , pour une prise en charge et un accompagnement rapide .Notamment chez les jeunes consommateurs, pouvoir les orientés vers des structures spécialisés compétentes comme les centres de consultations jeunes consommateurs. Ce repérage précoce est d'autant plus nécessaire car d'autres sources d'approvisionnements peuvent être utiliser (par exemple la pharmacie familiale, le trafic de rue, internet).

e. La coopération médecin/ pharmacien

Les médecins et les pharmaciens sont en première ligne pour le diagnostic, la décision thérapeutique, la prescription, le suivi de l'observance et l'accompagnement des personnes ayant une conduite addictive aux substances opiacées. En effet les pharmaciens doivent être en lien, fonctionner en réseau, en partenariat entre eux et avec un addictologue ou une structure spécialisée en addictologie, sur lesquels ils peuvent s'appuyer en cas de difficulté. La concertation, le dialogue, entre médecins et pharmaciens doivent être systématiques que ça soit pour chaque patient lors de la première ordonnance, à chaque fois que le patient n'est pas connu, à chaque fois qu'il y a modification des doses ou chevauchement et aussi souvent que nécessaire au cours du suivi pour une meilleures prise en charge(97)

f. Les traitements de substitutions aux opiacés

C'est la prise en charge globale c'est-à-dire psychologique , sociale et médicale pour les sujets dépendants aux opiacés. Elle comprend notamment l'utilisation des médicaments de substitutions à savoir la méthadone et la buprénorphine à haut dosage. Ces médicaments agissent comme les opioïdes en se fixant sur les récepteurs opiacés.

L'objectif de ce traitement est de prévenir les problèmes sanitaires en réduisant la consommation d'opiacé issus de marché illicite, de favoriser l'insertion des usagers dans un processus thérapeutique et donc favoriser le suivi médical et pharmaceutique et de lutter efficacement contre le trafic.

Ainsi cela permet à l'utilisateur d'être plus souvent au contact des professionnels de santé et permettre ainsi une prise en charge globale ,adaptée et au long cours.

L'objectif final est d'arriver à une abstinence complète d'opiacés sans médicament de substitution.

Là encore, ce sont aussi des médicaments qui sont sujets à des détournements et qui requièrent une extrême vigilance.

Conclusion

Beaucoup trop de dérive et de détournement surtout via l'automédication, on contraint les instances à prendre des mesures législatives. Notamment un mésusage évident et excessif des BZP et des opioïdes qui a conduit à des modifications récentes de réglementation et de prescription pour ces derniers.

En effet une surconsommation et un usage détourné du zolpidem ont conduit à un renforcement de sa législation puisqu'il n'est désormais disponible que sur ordonnance sécurisée comme les stupéfiants.

Depuis l'affaire « purple drank » qui a abouti au décès de deux jeunes personnes, un changement de statut et une réglementation plus stricte concernant la délivrance des produits codéinés a été décréter.

Les autorités sanitaires et les professionnels de santé doivent continuer de réagir et d'agir face à ce problème de santé publique qui prend de plus en plus d'ampleur.

Malgré toutes ces mesures, le problème est loin d'être réglé, et c'est d'ailleurs au pharmacien, professionnel de santé de premier recours qui est le mieux placé pour lutter contre ce fléau : Il se doit de :

- Faire la promotion du bon usage des médicaments et faire la prévention de la iatrogénie en repérant les situations à risque.
- Faire de l'éducation thérapeutique en prenant le temps d'échanger avec le patient.
- Relayer l'information grâce au prospectus et fiche de bonne usage dédiée aux patients, les sensibilisés car c'est le spécialiste du médicament.
- Réaliser une coopération interprofessionnelle notamment avec le médecin pour un meilleur suivi et une meilleure prise en charge.
- Redoubler de vigilance notamment grâce au DP (éviter les redondances et les interactions médicamenteuses)
- Poursuivre l'évaluation de la consommation et des mésusages grâce aux différents outils du CEIP et de se tenir informé de tout changements relatifs aux médicaments.

- Tenir son rôle de soutien et d'accompagnateur
- Rappeler les règles hygiéno-diététiques et les différentes alternatives possibles aux patients (phytothérapie, homéopathie, relaxation...)

D'autres solutions doivent encore être trouvées pour résoudre ce problème, celle-ci ne sont pas exhaustive et sont loin d'être suffisante, mais c'est déjà un pas de fait contre le mésusage.

Liste des annexes

- Annexe 1 : Choix d'une BZP dans les troubles anxieux ou dans les troubles du sommeil chez les sujets de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans
- Annexe 2 : Liste des médicaments, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitant à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)

I. Annexe 1 : Choix d'une BZP dans les troubles anxieux ou dans les troubles du sommeil chez les sujets de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans(98)



BENZODIAZEPINES

Choix d'une benzodiazépine¹

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

Octobre 2014

Si un traitement par benzodiazépine est réellement justifié pour un patient donné, il est recommandé :

- d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique²
- d'utiliser préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (clées à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées³.

► A utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)⁴

	Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
hypnotiques	STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
	IMOVALE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
	NORMISON®	Témazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
	HAVLANE®	Loprazolam	8 h	non	4 semaines
	NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
	NUCTALON®	Estazolam	17 h	non	4 semaines
anxiolytiques	VERATRAM®	Clofazépam	4 h	non	12 semaines
	SERESTA®	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
	TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
	XANAX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines
	MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines

▲ A éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)⁴

anxiolytiques	LEXOMIL® et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
	URBANYL®	Clobazam	20 h	oui	12 semaines
	VALIUM® et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
	VICTAN®	Ethyle loflazépate	77 h	non	12 semaines
	LYSANXIA® et Génériques	Praxépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	TRANXENE®	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines : gél. 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée ; gél. 20 mg

¹ Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et apparentés (généralistes des risques sur benzodiazépines).

² Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé : recommandations HAS - octobre 2007.

³ Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France : rapport d'expertise ANSM - décembre 2013.

⁴ Définition adoptée dans une étude conduite dans la cohorte des 3 clés (Natalie Luchet-Michel et al. : European Journal of Clinical Pharmacology 2004).

Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Drs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2009).

II. Annexe 2 : Liste des médicaments, auparavant en prescription médicale facultative, nécessitant à présent une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)(99)

ATUXANE, sirop	HUMEX ADULTES TOUX SECHE
BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS	DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE 15
SANS SUCRE, sirop édulcoré à la	mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à
saccharine sodique et au maltitol	la saccharine sodique
CLARIX TOUX SECHE CODETHYLINÉ	HUMEX ADULTES TOUX SECHE
0,1 % SANS SUCRE, solution buvable	DEXTROMETHORPHANE, sirop
CLARIX TOUX SECHE	HUMEX ENFANTS TOUX SECHE
DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml	DEXTROMETHORPHANE, sirop
ADULTES SANS SUCRE, solution buvable	NEO-CODION, comprimé enrobé
en sachet édulcorée à la saccharine sodique	NEO-CODION ADULTES, sirop
CLARIX TOUX SECHE	NEO-CODION ENFANTS, sirop
DEXTROMETHORPHANE	NODEX ADULTES, sirop en récipient unidose
MEPYRAMINE ADULTES, sirop	PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobe
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1 POUR	PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop
CENT, solution buvable édulcorée à la	POLERY ADULTES, sirop
saccharine	POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop
DEXTROCIDINE 0,3 %, sirop	édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate
DEXTROMETHORPHANE ELERTE 1,5	de sodium
mg/ml, sirop	PULMODEXANE 300 mg/100 ml SANS
DEXTUSSIL 0,2 %, sirop	SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol
DINACODE ADULTES, sirop	liquide et à la saccharine sodique
DRILL TOUX SECHE	PULMODEXANE 30 mg, comprimé pelliculé
DEXTROMETHORPHANE ADULTES 15	PULMOSERUM, solution buvable
mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au	SIROP PETER'S 0,049 POUR CENT, sirop
maltitol liquide	THIOPECTOL ADULTES, sirop
DRILL TOUX SECHE	TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé
DEXTROMETHORPHANE ENFANTS 5	sécable
mg/5 ml SANS SUCRE, sirop édulcoré au	TUSSIDANE 1,5 mg/ml, sirop
maltitol liquide	TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE,
ERGIX 20 mg TOUX SECHE, gélule	solution buvable édulcorée au maltitol liquide et
ERGIX ADULTES TOUX SECHE, sirop	à la saccharine sodique
EUCALYPTINE LE BRUN, sirop	TUSSISEDAL, sirop
EUPHON, sirop	TUSSIPAX, comprimé pelliculé
EUPHONYLL TOUX SECHE	TUSSIPAX, sirop
DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml	VICKS TOUX SECHE
ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à	DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg
la saccharine sodique et au sorbitol	ADULTES MIEL, pastille
FLUIMUCIL TOUX SECHE	VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE
DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml	MIEL, sirop
ADULTES SANS SUCRE, solution buvable	VEGETOSERUM ADULTES, sirop
en sachet édulcorée à la saccharine sodique	
FLUIMUCIL TOUX SECHE	
DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml	
ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à	
la saccharine sodique et au maltitol liquide	

Dans la douleur (et fièvre)

ALGISEDAL, comprimé	LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé
ALGICALM, 400 mg/25 mg, comprimé	MIGRALGINE, gélule
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé	NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé
CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable
COMPRALGYL 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PRONTALGINE, comprimé
GAOSEDAL CODEINE, comprimé	SEDASPIR, comprimé
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé	

Liste des médicaments contenant de la codéine, indiqués dans la douleur, nécessitant déjà une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)

Dans la douleur (et fièvre)

ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg, comprimé pelliculé	KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé	PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé	PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable	PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé	PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable	PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Dans la toux

Aucune spécialité concernée

BIBLIOGRAPHIE

1. Floch - Les pratiques d'automédication (spécificité des ps.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00998961/document>
2. Automédication : les Français se soignent trop par eux-mêmes [Internet]. LCI. [cité 9 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/sante/automedication-les-francais-se-soignent-trop-par-eux-memes-avec-des-medicaments-dont-des-antibiotiques-2079305.html>
3. Beaulieu P. Généralités sur les benzodiazépines. :8.
4. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. oct 2016;16(95):246-57.
5. Landry P, Mainguy N. Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazépines. smq. 2003;28(2):43-58.
6. Radan C. Benzodiazépines, du traitement au sevrage. Actualités Pharmaceutiques. mars 2017;56(564):46-8.
7. Uusi-Oukari M, Korpi ER. Regulation of GABAA Receptor Subunit Expression by Pharmacological Agents. Pharmacol Rev. 1 mars 2010;62(1):97-135.
8. Moiras M. Les enjeux de la déprescription des benzodiazépines. :171.
9. Benzodiazépine. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Benzodiaz%C3%A9pine&oldid=149303518>
10. Teboul E,, Chouinard P. A Guide to Benzodiazepine Selection. Part II: Clinical Aspects. 1999.
11. Cowley D, Roy-Byrne P, Greenblatt DJ. Benzodiazepines: pharmacokinetics and pharmacodynamics.
12. Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E. Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. Cell Mol Neurobiol. août 1999;19(4):533-52.
13. Shader RI, Greenblatt DJ. The use of benzodiazepines in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 1981;11(Suppl 1):5S-9S.
14. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. 20 août 2008; Disponible sur: <http://www.em-premium.com>
15. lettre-medecins-n18-memo-benzo.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/lettre-medecins-n18-memo-benzo.pdf
16. Perlemuter L,, Perlemuter G. Guide de thérapeutique. [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
17. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? Expert Opin Drug Saf. mai 2015;14(5):733-47.
18. lettre_has_10.pdf.
19. iatrogénèse médicamenteuse. :12.

20. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med. 28 juill 1997;157(14):1531-6.
21. Antier D, Pu-Ph P. Arrêter le traitement par benzodiazépines de la personne âgée : enjeux & réflexions. :12.
22. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 27 sept 2012;345:e6231.
23. Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence. :2.
24. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? Expert Opin Drug Saf. mai 2015;14(5):733-47.
25. synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf
26. Bonnet N. État des lieux de la consommation des opiacés et offre de soins. Actualités Pharmaceutiques. oct 2017;56(569):18-22.
27. Définition | SFETD [Internet]. [cité 31 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
28. Douleur - 3 paliers de la douleur | Creapharma [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/douleurN.htm>
29. DCEM1_Pharmacologie_chapitre_20_Les_analgésiques_centraux_septembre_2005.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_20_Les_analgésiques_centraux_septembre_2005.pdf
30. antalgiques.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/du_diu/fichiers/sallerin/antalgiques.pdf
31. Netgen. Analgésie et insuffisance rénale [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-175/Analgésie-et-insuffisance-renale>
32. 10-Antalgiques opiacés. :11.
33. Vidal recos, recommandations et pratique : douleur de l'adulte et de l'enfant. 3ème.
34. Code de la santé publique - Article R5132-3. Code de la santé publique.
35. Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence. :2.
36. DICOM_Lisa.C. Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante>
37. Meddispar - 3400936298859 - TRANXENE [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments/TRANXENE-20-B-28#nav-buttons>
38. Meddispar - 3400938164985 - RIVOTRIL [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments/RIVOTRIL-2-B-28#>

39. Confrère C. Rivotril - clonazépam. :2.
40. Rivotril (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Rivotril-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Communiqué>
41. Confrère C. Nous vous informons de la mise à disposition auprès du corps médical de la spécialité pharmaceutique. I F. :3.
42. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>
43. Arrêté du 13 novembre 1998 portant règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l'absence de convention médicale.
44. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
45. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
46. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
47. Meddispar - Transcriptions et enregistrements [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Transcriptions-et-enregistrements#nav-buttons>
48. Meddispar - Comptabilité [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Comptabilite#nav-buttons>
49. Registre comptable des stupefiants | Source : www.guillard-publications.com [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://registre.guillard-publications.com/flipbook/PDF-1207499/registre-comptable-des-stupefiants.html>
50. Meddispar - Destruction [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Destruction#nav-buttons>
51. Automédication [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-traitement/automedication>
52. POUILLARD J. L'automédication. Rapp Adopté Lors Sess Cons Natl L'Ordre Médecins Février 2001. 2001 févr p. 10 p.
53. Fainzang S. .L'automédication: Une pratique qui peut en cacher une autre. Anthropol Sociétés. 2010.
54. La définition de l'OMS sur l'automédication responsable [Internet]. Phytonutrition Santé. 2015 [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://phytonutrition-sante.com/la-definition-de-loms-sur-lautomedication-responsable/>

55. Afipa [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.afipa.org/selfcare-description>
56. Automédication et libre accès aux médicaments, enjeux de la responsabilité et de l'éducation des patients [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/dossier.pdf>
57. annexe.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexe.pdf>
58. L'automédication c'est quoi ? - Zeblogsanté [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.zeblogsante.com/lautomedication-cest-quoi/>
59. Le marché de l'automédication en pharmacie recule de 3,7% en 2017 [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2018/02/Le-marche-de-l-automedication-en-pharmacie-recule-de-3-7-en-2017.aspx>
60. barometre_selfcare_2017_afipa.pdf.
61. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
62. Batisse A, Peyrière H, Eiden C, Courné M-A, Djezzar S. Usage de psychostimulants dans un contexte sexuel : analyse des cas rapportés au Réseau français des centres d'addictovigilance. Évaluation des risques liés à la pratique du SLAM. *Thérapie*. oct 2016;71(5):447-55.
63. BOUCHET-MARQUIS. Evaluation des connaissances et des attitudes des personnes âgées concernant leur traitement hypnotique par benzodiazépines.. [Grenoble,]; 2005.
64. LAGNAOUI, R, DEPONT, F, FOURRIER, A. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;Vol. 60, 7,:523-529.
65. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique.
66. Code de la santé publique - Article R5219-1. Code de la santé publique.
67. Soumission chimique - Resultats de l'enquete 2016. :2.
68. Codéine, dextrométorphan, éthylmorphine et noscapine : prescription médicale obligatoire, liste des produits concernés [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine_dextrometorphane_ethylmorphine_et_noscapine_prescription_medicale_obligatoire_liste_des_produits_concernes/
69. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Pousset M. Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis La Plaine: Observatoire français des drogues et des toxicomanies. 2013.
70. Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse J-L. Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. août 2008;8(46):9-16.
71. INSERM. Médicaments psychotropes: consommations et pharmacodépendances. Inserm. Paris; 2012. 600p p. (Expertise collective).
72. Association Americaine de psychiatrie. Manuel diagnostique et thérapeutique des troubles mentaux. Masson. 2005. 1065p p.

73. Protocole de traitement de l'intoxication aiguë aux opioïdes | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/protocole-de-traitement-de-l-intoxication-aigue-aux-opioides>
74. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes [Internet]. WHO. [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/
75. CP O. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762817>
76. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
77. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: [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)
78. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/0)
79. Organisation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
80. Code de la santé publique - Article R5132-114. Code de la santé publique.
81. CEIP KESAKO ? [Internet]. Addictovigilance Paris. 2012 [cité 8 déc 2018]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/les-ceip-kesako/>
82. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)
83. COURNE M.A. Compte rendu de séance du Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.Pôle Stupéfiants et Psychotropes. 2014.
84. e0ecc89b5ed3c48a0cba9d1857b0dcf0.pdf [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e0ecc89b5ed3c48a0cba9d1857b0dcf0.pdf
85. Soumission chimique - Resultats de l'enquete 2016.pdf.
86. L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphan-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information>
87. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

- [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
88. Lacroix C, Spadari M, Pochard L, Frauger E, Micallef J. Dépendance aux antalgiques et antitussifs opioïdes : état des lieux et modalités de prise en charge. *Thérapie*. déc 2018;73(6):568-9.
 89. Code de la santé publique - Article L1111-23. Code de la santé publique.
 90. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 17 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
 91. Reliquet C. La conciliation médicamenteuse. :15.
 92. Roux D. Conseils en aromathérapie 2eme édition. Wolters Kluwer. France; 2008. 187 p.
 93. MILLET F, BERGER S. Ma petite herboristerie anti-stress. Marabout. 2011. 64 p.
 94. anxiete-une-fatalite-fiche-patient-sspf.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.sspf.be/servlet/Repository/anxiete-une-fatalite-fiche-patient-sspf.pdf?ID=1563>
 95. stress-naturel-ou-pathologique-fiche-patient-sspf.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.sspf.be/servlet/Repository/stress-naturel-ou-pathologique-fiche-patient-sspf.pdf?ID=1564>
 96. troubles-du-sommeil-fiche-patient-sspf.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.sspf.be/servlet/Repository/troubles-du-sommeil-fiche-patient-sspf.pdf?ID=1565>
 97.

Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+médicaments+de+substitution+aux+opiacés.pdf [Internet]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376626/1813620/version/1/file/Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+m%C3%A9dicaments+de+substitution+aux+opiac%C3%A9s.pdf>
 98. FEENOR_PIS_RI_Avis1_CT13342.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/FEENOR_PIS_RI_Avis1_CT13342.pdf
 99. Mise à jour : médicaments contenant de la codéine et autres dérivés de l'opium, l'ANSM publie la liste des produits désormais sur ordonnance - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-a-jour-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-autres-derivees-de-l-opium-l-ANSM-publie-la-liste-des-produits-desormais-sur-ordonnance>