



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2012

FACULTE DE PHARMACIE

**DETOURNEMENT DE MEDICAMENTS
A PROPOS DE LA CODEINE ET DU NEO-CODION®**

Données des Centres d'Evaluation et d'Information sur
la Pharmacodépendance

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 janvier 2012

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Marie FABRE**

Née le 04 novembre 1984

Membres du jury

Président : **M. le Docteur Luc FERRARI**, Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy et Praticien attaché au Centre Antipoison du CHU de Nancy

Juges : **Mme le Docteur Valérie GIBAJA-HENRION**, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier au CHU de Nancy au CEIP-A de Nancy

M le Professeur Henri LAMBERT, Professeur émérite de l'Université Henri Poincaré, Officier de l'Ordre des Palmes académiques

M le Docteur Benoit THIEBAUT, Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♣	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♣	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☒	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☒	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A Monsieur Luc Ferrari

Maitre de Conférences

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Madame Valérie Gibaja

Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse. Vous m'avez accordé votre confiance, et avez su me motiver dans les moments d'impasse. Pour votre investissement, votre gentillesse et votre rigueur, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur Henri LAMBERT

Professeur émérite de l'Université Henri Poincaré, Officier de l'Ordre des Palmes académiques

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger mon travail, comme vous avez jugé celui de mon père il y a vingt sept ans. Soyez assuré de laisser un souvenir impérissable à notre famille.

A Monsieur Benoit THIEBAUT

Pharmacien d'officine

Vous m'avez vu grandir durant toutes ces années de faculté. Merci de vous être rendu disponible pour participer au jury qui en marque l'aboutissement.

A mes parents

Vous m'avez choyée, guidée, inculquée l'amour des études et des discussions animées entre médecin et pharmacien. Pour tout cela, merci. Une pensée toute particulière pour toi, maman, à qui je n'ai plus peur de dire que je suis fier de ressembler.

A ma sœur Isabelle et mon frère Philippe

Pour tout ce qu'on a partagé ensemble, connexion comprise !

A ma famille

*Vous qui êtes venus en ce jour et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer.
Je tiens fort à vous.*

A tous mes amis de faculté

Jonathan, Emilie, Mélina, Aurélie, Antoine, Julien, Dimitri, Lucie... avec qui j'ai partagé les bancs de la fac, et des tonnes de bons moments.

A Jonathan

Pour tout ce qu'on a construit, pour tout ce qu'on va construire. Merci de ton soutien, de ta patience, et soit assuré de mon amour.

Sommaire

Table des tableaux	14
Table des figures et graphiques	15
Liste des abréviations	16
INTRODUCTION.....	17
PREMIERE PARTIE : Propriétés de la codéine.....	19
1. Historique	20
2. Description de la substance.....	22
2. 1. Identification	22
2. 2. Structure.....	22
2. 3. Obtention de la codéine	22
2. 3. 1. Obtention par hémisynthèse	22
2. 3. 2. Obtention par extraction.....	23
2. 3. 2. 1. A partir de l'opium	23
2. 3. 2. 2. À partir de la paille de pavot.....	24
3. Propriétés physico chimiques	26
3. 1. Codéine base	26
3. 2. Chlorhydrate de codéine.....	26
3. 3. Phosphate de codéine	26
3. 4. Sulfate de codéine	27
3. 5. Correspondance	27
4. Propriétés pharmacologiques	27
4. 1. Définitions.....	27
4. 2. Relation structure activité.....	28
4. 3. Les récepteurs aux opioïdes.....	29
4. 4. Répartition anatomique des récepteurs opioïdes.....	31
4. 5. Pharmacocinétique	32
4. 5. 1. Voie orale	32
4. 5. 1. 1. Absorption.....	32
4. 5. 1. 2. Distribution tissulaire	33
4. 5. 1. 3. Métabolisme.....	33
4. 5. 1. 4. Demi vie	34
4. 5. 1. 5. Elimination	34
4. 5. 2. Autres voies d'administration	34
4. 6. Activité pharmacologique et effets indésirables des alcaloïdes morphiniques.....	34
4. 6. 1. Effet antitussif	34
4. 6. 2. Effet antidiarrhéique.....	35
4. 6. 3. Effet analgésique	35
4. 6. 4. Effets indésirables.....	35
4. 6. 4. 1. A dose thérapeutique	35
4. 6. 4. 2. A dose suprathérapeutique	35
4. 6. 4. 3. Etude des notifications spontanées.....	36
4. 6. 5. La tolérance	37
4. 7. Utilisation de la codéine	37
4. 7. 1. Indications thérapeutiques	37
4. 7. 2. Posologie.....	37
4. 7. 3. Recommandations d'usage.....	38
4. 7. 3. 1. Rappel : la classification des antalgiques par paliers.....	38
4. 7. 3. 2. Utilisations des opiacés de palier II	38
4. 7. 3. 3. Recommandation d'utilisation au retrait du DXP.....	38

5. Spécialités, formes galéniques et réglementation	40
5. 1. En France	40
5. 1. 1. Spécialités et formes galéniques	40
5. 1. 2. Réglementation	43
5. 2. En Europe	43
5. 2. 1. Spécialités et formes galéniques	43
5. 2. 2. Réglementation	43
5. 2. 2. 1. En Grande-Bretagne	43
5. 2. 2. 3. En Allemagne	44
5. 2. 2. 4. En Belgique :	44
5. 3. Les recommandations d'usage de l'OICS	44
5. 3. 1. Définition de l'OICS	44
5. 3. 2. Données du rapport annuel 2010	45

DEUXIEME PARTIE : Les différents types de détournement – L'abus et la pharmacodépendance

DEUXIEME PARTIE : Les différents types de détournement – L'abus et la pharmacodépendance	46
1. Définitions	47
1. 1. Les différents outils	47
1. 1. 1. Le DSM	47
1. 1. 2. La CIM	47
1. 1. 3. Le CSP	47
1. 2. Détournement	47
1. 3. Effet toxicomanogène	48
1. 4. Dépendance	48
1. 4. 1. Définition selon le DSM-IV	48
1. 4. 2. Définition selon la CIM-10	50
1. 4. 3. Définition selon le CSP	51
1. 4. 4. Synthèse	51
1. 5. Abus et utilisation nocive pour la santé	51
1. 5. 1. Définition selon le DSM-IV	52
1. 4. 2. Définition selon la CIM-10	52
1. 5. 3. Définition selon le CSP	53
1. 5. 4. Synthèse	53
2. Mode d'action des drogues sur le cerveau	54
2. 1. Notions de base sur le fonctionnement du cerveau	54
2. 1. 1. Les cellules nerveuses	54
2. 1. 1. La synapse	55
2. 2. Mode d'action moléculaire des drogues	56
2. 3. Le système de récompense dopaminergique	56
2. 4. Modèles animaux et addictologie expérimentale	58
2. 5. Installation de l'addiction : le dérèglement du système dopaminergique de récompense	60
2. 6. Les circuits de l'addiction	61
2. 7. Le cas des opiacés	62
2. 8. La codéine	62
3. L'évaluation de la pharmacodépendance et l'addictovigilance	63
3. 1. Définition de l'addictovigilance	63
3. 2. Que sont les CEIP-A ?	63
3. 3. Missions des CEIP-A	64
3. 4. Place des CEIP-A dans le réseau d'évaluation de la pharmacodépendance	64
3. 4. 1. Au niveau national	64
3. 4. 2. Au niveau européen	65
3. 4. 3. Au niveau international	65
3. 5. Recueil de l'information et outils des CEIP-A	66
3. 5. 1. La notification spontanée ou NOTS	66

3. 5. 2. Le dispositif OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible	66
3. 5. 3. Le dispositif ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées	67
3. 5. 4. Le dispositif DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de MEDicaments Et de Substances.....	67
3. 5. 5. Le dispositif OPPIDUM : Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse	67
3. 5. 6. Le dispositif OPEMA : Observation des Pharmacodépendances En Milieu Ambulatoire	67
3. 5. 7. Le dispositif SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances.....	68
TROISIEME PARTIE - Usage détourné – Le cas de la codéine	69
1. Cas particulier du Néo-Codion®	70
1. 1. RCP du Néo-Codion®	70
1. 1. 1. Forme pharmaceutique et présentation.....	70
1. 1. 2. Composition.....	70
1. 1. 3. Indication	71
1. 1. 4. Posologie.....	71
1. 1. 5. Contre indications, mises en garde et précautions d'emploi.....	71
1. 1. 5. 1. Contre indications absolues	71
1. 1. 5. 2. Contre indications relatives	72
1. 1. 5. 3. Mise en garde	72
1. 1. 5. 4. Précautions d'emploi.....	72
1. 1. 6. Interactions médicamenteuses.....	72
1. 1. 6. 1. Contre indiquées.....	72
1. 1. 6. 2. Déconseillées.....	72
1. 1. 6. 3. A prendre en compte.....	73
1. 1. 7. Grossesse et allaitement.....	73
1. 1. 7. 1. Grossesse.....	73
1. 1. 7. 2. Allaitement	73
1. 1. 8. Conduite et utilisation de machines.....	73
1. 1. 9. Effets indésirables.....	74
1. 1. 10. Surdosage	74
1. 1. 11. Prescription, délivrance et prise en charge.....	74
1. 2. Statut réglementaire dans les pays européens	75
1. 2. 1. En France	75
1. 2. 2. En Europe.....	75
1. 3. Etat des lieux du problème de l'usage détourné du Neo-Codion®	76
1. 3. 1. Introduction.....	76
1. 3. 2. Matériel et méthode	76
1. 3. 2. 1. Enquête officinale.....	76
1. 3. 2. 2. Outils des CEIP-A	77
1. 3. 2. 2. 1. Enquête OPPIDUM.....	77
1. 3. 2. 2. 2. Enquête DRAMES.....	77
1. 3. 2. 2. 3. Enquête OSIAP	77
1. 3. 2. 2. 4. Signalements NOTS.....	77
1. 3. 2. 3. Autres données	77
1. 3. 2. 3. 1. Déclaration auprès du réseau des CRPV et de la pharmacovigilance des laboratoires Bouchara-Recordati	77
1. 3. 2. 3. 2. Chiffres de vente du Néo-Codion® et des TSO, selon les déclarations des laboratoires dans le cadre de la taxe annuelle	78
1. 3. 2. 3. 3. Chiffres de prescription du Néo-Codion®.....	78
1. 3. 3. Résultats.....	79
1. 3. 3. 1. Enquête officinale.....	79
1. 3. 3. 1. 1. Résultats de l'année 2008	79

1. 3. 3. 1. 1. 1. Données générales	79
1. 3. 3. 1. 1. 2. Caractéristiques du client	80
1. 3. 3. 1. 1. 3. Le type de demande.....	81
1. 3. 3. 1. 1. 4. L'usage détourné	82
1. 3. 3. 1. 2. Résultats comparatifs des cinq enquêtes entre 1992 et 2008	84
1. 3. 3. 2. Outils des CEIP-A	86
1. 3. 3. 2. 1. Enquête OPPIDUM (48)	86
1. 3. 3. 2. 1. 1. Résultats de l'enquête du 20 octobre 2008	86
1. 3. 3. 2. 1. 1. 1. Caractéristiques du sujet consommateur de Neo-Codion®	86
1. 3. 3. 2. 1. 1. 2. Le type de demande	86
1. 3. 3. 2. 1. 1. 3. L'usage détourné	86
1. 3. 3. 2. 1. 2. Résultats comparatifs des enquêtes de 1990 à 2008	86
1. 3. 3. 2. 1. 2. 1. Données générales.....	86
1. 3. 3. 2. 1. 2. 2. Caractéristiques du sujet consommateur de Néo-Codion®	88
1. 3. 3. 2. 1. 2. 3. Le type de demande	88
1. 3. 3. 2. 1. 2. 4. L'usage détourné	88
1. 3. 3. 2. 1. 2. 5. Les consommations associées	89
1. 3. 3. 2. 2. Enquête DRAMES : résultat de la période 2003 à 2008	90
1. 3. 3. 2. 3. Enquête OSIAP : résultats de l'année 2003.....	90
1. 3. 3. 2. 4. Signalements NOTS : résultat de la période 2003 à août 2009.....	90
1. 3. 3. 3. Autres données	91
1. 3. 3. 3. 1. Déclaration auprès du réseau des CRPV et de la pharmacovigilance des laboratoires Bouchara-Recordati durant la période 1998 à 2008	91
1. 3. 3. 3. 2. Chiffres de vente du Neo-Codion® et des TSO	91
1. 3. 3. 3. 3. Chiffres de prescription du Néo-Codion®.....	91
1. 3. 3. 3. 4. Avis de l'Académie nationale de Pharmacie	92
1. 3. 4. Discussion	93
2. Les associations paracétamol et codéine	95
2. 1. Généralités, métabolisme, et toxicité du paracétamol	95
2. 1. 1. Propriétés physico-chimiques.	95
2. 1. 2. Pharmacocinétique	95
2. 1. 2. 1. Absorption.....	95
2. 1. 2. 2. Distribution tissulaire	96
2. 1. 2. 3. Métabolisme.....	96
2. 1. 2. 4. Demi-vie.....	96
2. 1. 2. 5. Elimination	96
2. 1. 3. Toxicité à dose supratherapeutique	97
2. 1. 3. 1. Mécanisme d'action	97
2. 1. 1. 3. 2. Traitement	97
2. 2. Spécialités disponibles et statut réglementaire	97
2. 3. Résultats de l'enquête d'addictovigilance	98
2. 3. 1. Notifications spontanées.....	98
2. 3. 2. Signalements par OPPIDUM.....	100
2. 3. 3. Enquête OSIAP	101
2. 4. Paroles d'usagers : la réduction des risques avec les associations paracétamol codéine.....	102
3. La codéine dans les sirops antitussifs.....	103
3. 1. Généralités	103
3. 2. Spécialités disponibles	103
3. 3. Profils des consommateurs.....	103
3. 4. Données des outils des CEIP-A.....	103
4. Revue de publications récentes.....	105

Conclusion	108
Bibliographie	109
Annexes	114
Annexe 1 : les médicaments contenant de la codéine en Europe	114
Annexe 2 : fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance ou d'abus grave	121
Annexe 3 : fiche de l'enquête officinale réalisée chaque année par les CEIP	123
Annexe 4 : Courrier du CEIP-A de Nancy du Professeur Kahn et du Docteur Gibaja	124

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Classification des opiacés en fonction de leur structure.....</i>	<i>27</i>
<i>Tableau 2 : Effet et répartition des récepteurs selon leur type</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 3 : Effets indésirables notifiés suite à la prise de codéine, à dose thérapeutique ou supratherapeutique.</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 4 : Spécialités antitussives à base de codéine</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 5 : Spécialités antalgiques à base de codéine.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 6 : Les catégories d'usage détourné de médicaments.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 7 : Critères de caractérisation d'une dépendance selon le DSM.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 8 : Critères de sevrage à une substance selon le DSM.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 9 : Critères de caractérisation d'une dépendance selon le CIM-10.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 10 : Critères de définition de l'abus d'une substance selon le DSM-IV</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 11 : Neurotransmetteurs les plus courants et leurs effets post synaptiques.....</i>	<i>54</i>
<i>Tableau 12 : Statut du Néo-Codion® au Luxembourg</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 13 : Données de l'enquête officinale de 1990 à 2008.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 14 : Données de l'étude OPPIDUM de 2003 à 2008.....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 15 : Produits de substitutions disponibles selon les pays de l'UE</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 16 : Spécialités disponibles contenant une association de paracétamol et codéine</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 17: Sirops antitussifs contenant de la codéine</i>	<i>103</i>

Table des figures et graphiques

Figure 1: Extrait du papyrus d'Ebers.....	21
Figure 2 : Structure de la codéine.....	22
Figure 3: Extraction de la codéine.....	23
Figure 4 : Composition de l'opium.....	23
Figure 5 : Schéma extractif des alcaloïdes de l'opium.....	24
Figure 6 : Représentation de <i>Papaver somniferum</i> L.....	25
Figure 7 : Comparaison de la structure chimique de la morphine et d'un pentapeptide endogène.....	29
Figure 8 : Récepteur, affinité et activité intrinsèque relative.....	31
Figure 9 : Les voies métaboliques de la codéine.....	33
Figure 10 : Recommandations de l'AFSSAPS dans la prise en charge de la douleur après le retrait du DXP.....	39
Figure 11 : Le neurone et son fonctionnement.....	55
Figure 12 : Système de récompense et dépendance.....	56
Figure 13 : Les cibles moléculaires des substances addictives.....	57
Figure 14 : Appareil d'autostimulation selon Olds (1976).....	59
Figure 15 : Habituation du système dopaminergique.....	60
Figure 16 : Fonctionnement du cerveau addict et non addict selon Nora Volkow (2003).....	61
Figure 17 : Schéma du réseau national de pharmacodépendance.....	66
Figure 18 : Aspect du packaging et des comprimés de Neo-Codion®.....	70
Figure 19 : Voies d'élimination et toxicité du paracétamol.....	96
Graphique 1 : Pourcentage de nombre de boîtes de Néo-Codion demandées par client en 2008.....	79
Graphique 3 : Demande pour le client lui-même ou non.....	80
Graphique 2 : Profil du demandeur : client habituel ou non.....	80
Graphique 4 : Sexe des consommateurs de Néo-Codion en 2008.....	80
Graphique 5 : Répartition de l'âge des consommateurs de Néo-Codion en 2008.....	80
Graphique 6 : Formes de Néo-Codion® délivrées en 2008.....	81
Graphique 7 : Type de délivrance selon la forme en 2008.....	81
Graphique 8 : Utilisation conforme à l'AMM ou non en fonction de la délivrance.....	81
Graphique 9 : Usage du Néo-Codion® en 2008.....	82
Graphique 10 : Usage détourné selon la forme du Néo-Codion® en 2008.....	82
Graphique 11 : Proportion du nombre de boîtes de Néo-Codion® demandées.....	83
Graphique 12 : Proportion de patients habituels ou non faisant un usage détourné du Néo-Codion® en 2008... ..	83
Graphique 13 : Evolution du nombre moyen de demandes de Néo-Codion® par pharmacie et par semaine et du nombre moyen de boîtes demandées par client de 1992 à 2008.....	84
Graphique 14 : Evolution du sex ratio des consommateurs de Néo-Codion® de 1992 à 2008.....	85
Graphique 15 : Evolution du profil du client de 1992 à 2008.....	85
Graphique 16 : Evolution du type d'usage du Néo-Codion® de 1992 à 2008.....	85
Graphique 17 : Evolution des proportions de consommation de Néo-Codion®, de produits codéinés, d'héroïne et de traitement de substitution aux opiacés de 1990 à 2008.....	87
Graphique 18 : Evolution de l'âge du sujet consommateur de Néo-Codion® par rapport à celui du sujet inclus dans OPPIDUM.....	88
Graphique 19 : Evolution de la proportion de consommateurs d'héroïne.....	89
Graphique 20 : Nombre de NOT'S concernant le Néo-Codion® par année.....	90
Graphique 21 : Nombre de NOTS concernant une association paracétamol codéine par an.....	98
Graphique 22 : Raison de l'initiation de la consommation.....	99
Graphique 23 : Evolution du nombre de citations par spécialité et par an relevé par les NOTS.....	99
Graphique 24 : Manière dont les usagers se procurent les médicaments.....	100
Graphique 25 : Evolution du nombre de citations par spécialité et par an relevé par le dispositif OPPIDUM....	100
Graphique 26 : Evolution du nombre de citations par spécialité et par an relevé par l'enquête OSIAP.....	101

Liste des abréviations

Acide gamma-aminobutyrique : GABA

Activité Intrinsèque Relative : RIA

Agence Européenne du médicament : EMEA

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : AFSSAPS

American Psychiatric Association : APA

Antalgique, Stupéfiant et Ordonnances Sécurisées : ASOS

Anti Inflammatoire Non Stéroïdien : AINS

Autorisation de Mise sur le Marché : AMM

Base Nationale de PharmacoVigilance : BNPV

Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance : CEIP-A

Classification Internationale des Maladies : CIM

Code de la Santé Publique : CSP

Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes : CNSP

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

Dextropropoxyphène : DXP

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM

Direction de la Pharmacie et du Médicament : DPHM

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : MHRA

Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies : OEDT

Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies : OFDT

Observation des Pharmacodépendances En Milieu Ambulatoire : OPEMA

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

Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible : OSIAP

Organisation des Nations Unies : ONU

Organisation Mondiale de la Santé : OMS

Prescription Médicale Facultative : PMF

Résumé des Caractéristiques du Produit : RCP

Système d'Identification National des Toxiques Et Substances : SINTES

Système Nerveux Central : SNC

Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues : TREND

Traitements de Substitution Orale : TSO

INTRODUCTION

Avec le développement de la chimie analytique, l'opium, substance pharmacologique reconnue depuis des temps très anciens, a pu être séparé en ses différents composants. Au XIX^{ème} siècle, Robiquet isole la codéine, aux propriétés antitussives, analgésiques et antidiarrhéiques.

Aujourd'hui, la codéine entre dans la composition de nombreuses spécialités, souvent disponibles sans prescription médicale. Cependant, son potentiel de dépendance associé à cette facilité d'accès entraînent un détournement important.

Les spécialités antitussives sont dans la majorité des cas disponibles sans prescription médicale, et sont donc de ce fait sensibles à un mésusage. C'est le cas du Néo-Codion®, dont la réputation sulfureuse n'est plus à faire auprès des pharmaciens d'officine et des services d'addictovigilance.

Les spécialités analgésiques, quant à elles, sont soit accessibles sans prescription médicale, soit inscrites sur la liste I. Ces produits contiennent souvent de la codéine en association avec une ou plusieurs autres molécules, qui peuvent elles aussi provoquer des effets indésirables en cas d'utilisation inappropriée.

L'annonce du retrait du dextropropoxyphène (DXP) en juin 2009, puis son retrait effectif en mars 2011, a imposé aux médecins de modifier leurs habitudes de prescription. Face à des douleurs modérées à intenses, l'arsenal thérapeutique dont dispose le médecin ne comporte plus que le tramadol et la codéine, en association ou non avec le paracétamol. Une augmentation de la quantité de codéine prescrite irait vers une plus grande disponibilité de la molécule, et un risque plus important de mésusage.

Nous verrons tout d'abord les propriétés de la codéine, les spécialités disponibles et la réglementation en France et dans les pays limitrophes.

Puis nous évoquerons dans une deuxième partie la définition des différents types de détournements, le mécanisme d'action des drogues sur le cerveau, et les structures et dispositifs spécialisés dans le suivi de l'addictovigilance.

Enfin, nous aborderons dans une troisième partie les données sur le détournement de la codéine, plus particulièrement l'étude réalisée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Nancy qui a suivi le détournement du Néo-Codion®, sur la période 1990-2008. Nous verrons également l'enquête réalisée par le CEIP-A de Paris sur le détournement des associations paracétamol-codéine, les problèmes de toxicité spécifique liés au paracétamol, et le recueil de données sur les sirops antitussifs contenant de la codéine, réalisé par le CEIP-A de Toulouse. Cette partie se terminera par une revue des publications récentes.

PREMIERE PARTIE
—
Propriétés de la codéine

1. Historique

L'opium, exsudat laiteux et desséché des capsules de *Papaver somniferum*, est l'un des agents pharmacologiques les plus anciennement utilisés : 4000 ans avant notre ère, les sumériens connaissaient déjà les vertus du pavot, dont l'idéogramme signifiait « plante de la joie ». (1)

Un texte médical ancien, le fameux papyrus Ebers, conseille, contre les pleurs d'enfants, de *mêler les capsules de pavot avec des excréments de mouches sur le mur, passer au tamis et absorber pendant quatre jours*. (2)

Reconnu ensuite par la pharmacopée arabe, puis introduit en Occident par Paracelse au début du XVI^{ème} siècle, l'opium entre dans la composition de nombreux remèdes, avec lesquels on traite toutes sortes de troubles, des douleurs à la dysenterie, jusqu'aux désordres mentaux.

C'est à cette période qu'apparut la toxicomanie aux opiacés, par ingestion ou inhalation de l'opium.

Il faut attendre le XIX^{ème} siècle, avec le développement de la chimie analytique, pour que les différents composants de l'opium soient isolés : tout d'abord la morphine, puis la narcotine et enfin la codéine par Robiquet, pharmacien et chimiste français. On connaît maintenant plus de vingt alcaloïdes issus de l'opium.

C'est à cette époque qu'on commença à utiliser en thérapeutique les alcaloïdes purs plutôt que l'opium. Ces molécules soulagent efficacement trois types de symptômes : douleur, diarrhée, et toux. Ces actions thérapeutiques sont néanmoins accompagnées d'effets indésirables : dépression respiratoire, nausées, vomissements, constipation, tolérance et dépendance physique.

L'invention de la seringue hypodermique et le développement de l'usage parentéral décuplèrent les risques de dépendance et de tolérance. (3)

Les chimistes s'employèrent à développer des molécules possédant les propriétés thérapeutiques des opioïdes sans leurs effets secondaires. Cependant certains dérivés semi synthétiques obtenus présentèrent une action antagoniste compétitive de la morphine, telle la naloxone.

On supposa alors l'existence de récepteurs spécifiques aux opiacés, hypothèse vérifiée ensuite expérimentalement en 1973 par des techniques de liaisons spécifiques et de marquage radioactif. Ce qui souleva une nouvelle interrogation : pourquoi le système

nerveux de l'homme possède-t-il des récepteurs spécifiques aux molécules d'une plante d'Asie Mineure ?

Kosterlitz et Hugues, en découvrant dans le cerveau deux pentapeptides d'action similaire à la morphine, et antagonisés par la naloxone, trouvèrent la réponse : le système nerveux produit des opiacés endogènes : les enképhalines. (1)

Encore aujourd'hui, les opiacés sont utilisés en thérapeutique et pour un usage récréatif. Nous nous intéresserons plus particulièrement au cas de la codéine.

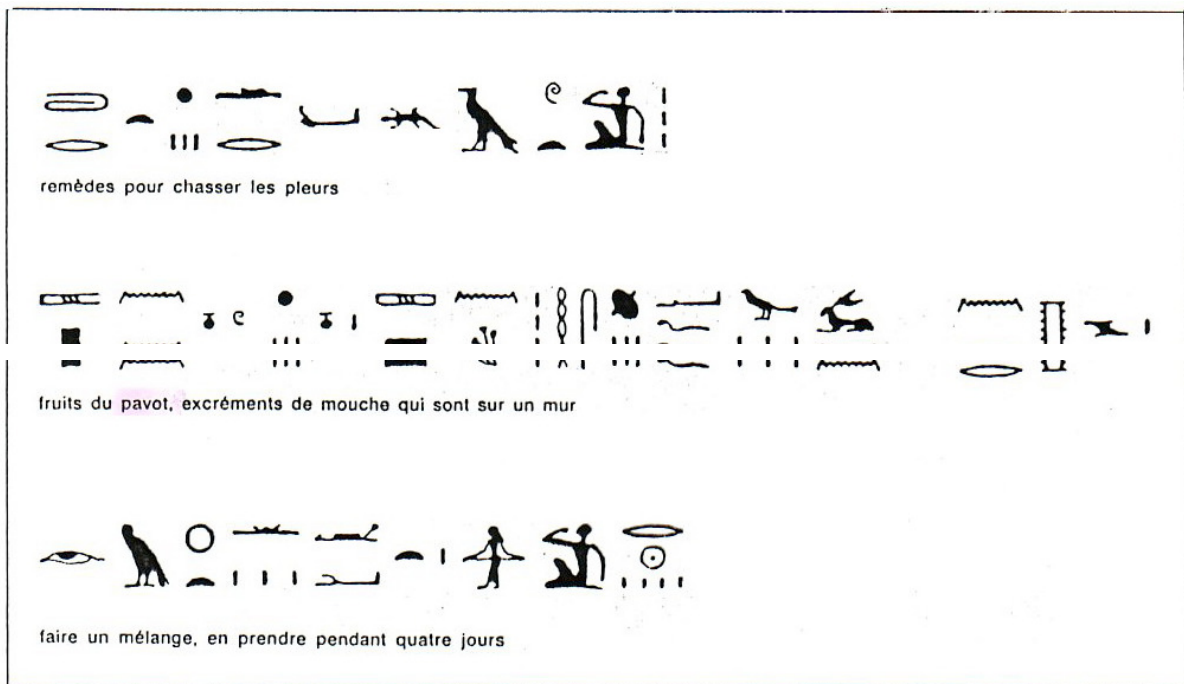


Figure 1: Extrait du papyrus d'Ebers

2. Description de la substance

2. 1. Identification

La codéine est un alcaloïde de l'opium.

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

On différencie la codéine base et la codéine sous forme de sels hydrosolubles, plus fréquemment retrouvée dans diverses spécialités officinales.

2. 2. Structure

La structure morphinique est composée de quatre cycles accolés notés A B C E et d'un cycle D ponté sur le cycle B.

Les cycles sont respectivement :

- Un phényle pour le cycle A
- Un cyclohexane pour le cycle B
- Un cyclohexène pour le cycle C
- Une pipéridine N-méthylée pour le cycle D
- Un 2,3-dihydrofurane pour le cycle E

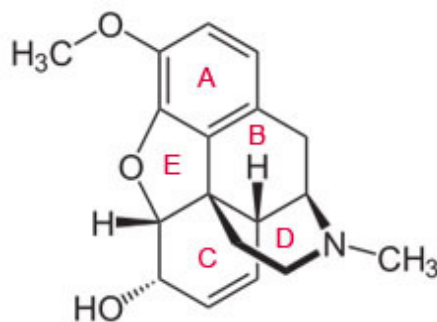


Figure 2 : Structure de la codéine

Morphine et codéine ne diffèrent que par la nature du groupement en position 3 sur le cycle A, un groupe hydroxy pour la morphine, et méthoxy pour la codéine.

2. 3. Obtention de la codéine

La codéine, dérivé méthyli de la morphine, est présente en faible quantité dans le pavot. Il est donc possible de l'obtenir par hémisynthèse, ou par extraction à partir de l'opium ou de la paille de pavot.

2. 3. 1. Obtention par hémisynthèse

Elle est réalisée à partir de la morphine et de la thébaïne.

Knoll a été le premier à l'exécuter en 1986. (4)

2. 3. 2. Obtention par extraction

L'extraction a lieu à partir de l'opium ou à partir de la paille de pavot (4)

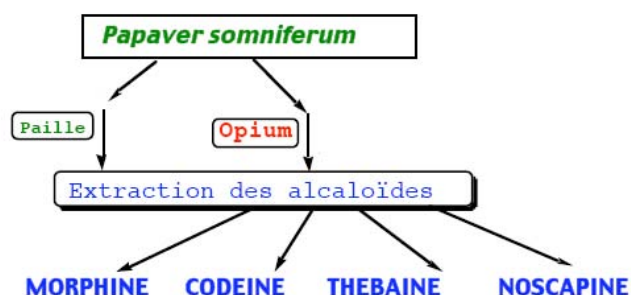


Figure 3: Extraction de la codéine

2. 3. 2. 1. A partir de l'opium

L'opium est le latex exsudé par les capsules du pavot, *Papaver somniferum var album*, lorsqu'elles sont incisées. C'est le produit de sécrétion de canaux spécialisés, les laticifères particulièrement abondants dans la capsule. Les capsules encore vertes sont incisées au petit matin sur une profondeur de un à deux millimètres. Le latex s'écoule par les scarifications sous forme de gouttelettes blanches qui brunissent rapidement à l'air en se solidifiant. Il est récupéré quotidiennement avec un grattoir pendant quelques jours jusqu'à épuisement de la tête. Le rendement est de 0,2 à 2 grammes d'opium brut par tête ce qui correspond à dix à cinquante kilogrammes par hectare.

La pharmacopée précise : « l'opium brut n'est destiné qu'à servir de matière première dans la fabrication de préparations galéniques. Il n'est pas délivré tel quel ». De ce fait, 98% de la production licite d'opium est utilisée pour l'extraction des alcaloïdes, les 2% restant servant directement à la réalisation de préparations galéniques (élixir parégorique...).

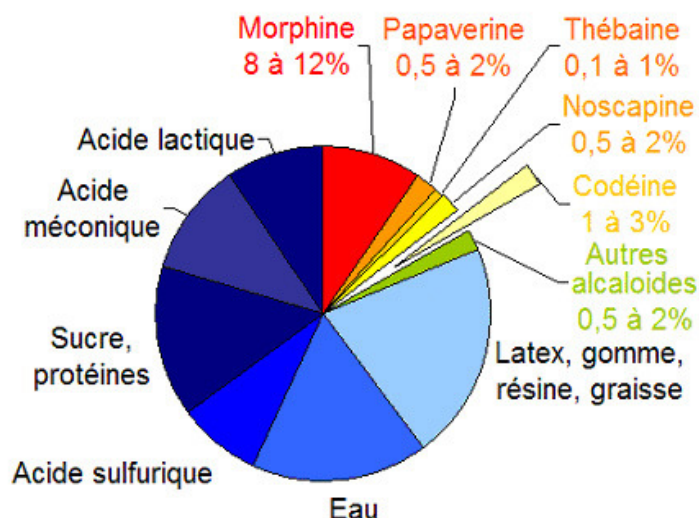


Figure 4 : Composition de l'opium

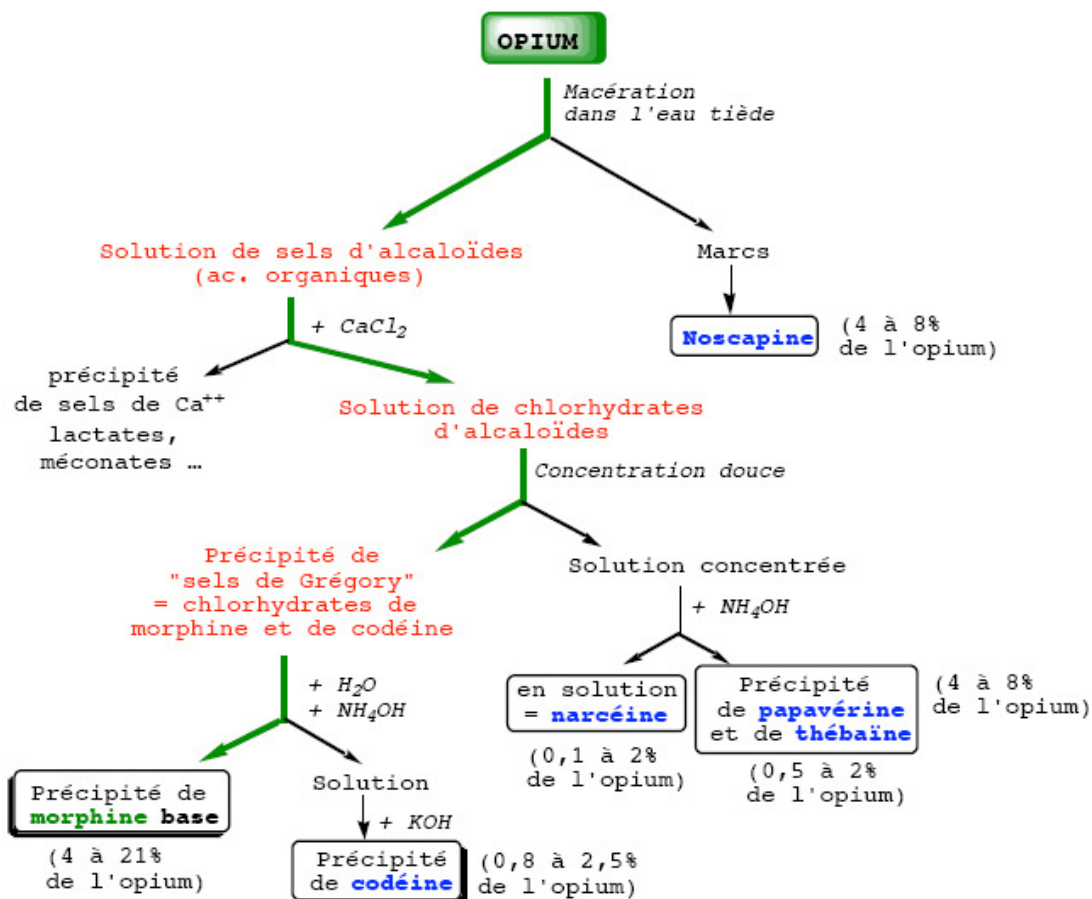


Figure 5 : Schéma extractif des alcaloïdes de l'opium

Les alcaloïdes de l'opium sont classés en deux catégories chimiques distinctes : les dérivés du phénanthrène (codéine, morphine et thébaine) et les dérivés benzylisoquinoléine (noscapine et papavérine), qui n'ont pas d'action analgésique. (5)

Le risque de production illicite ou de détournement de la production licite étant important, et la culture de *Papaver somniferum var album* nécessitant un climat tempéré chaud, l'exploitation du pavot à opium est limitée dès 1953 à sept pays (Iran, Turquie, URSS, Yougoslavie, Grèce, Bulgarie, Inde). A l'heure actuelle, elle est circonscrite à l'Inde, qui produit 650 tonnes d'opium par an. (6)

2. 3. 2. 2. À partir de la paille de pavot

Autrefois considérée comme déchet, la paille de pavot revenait bien moins cher que l'opium dont les conditions de récolte (incisions des têtes de pavot à la main) et de préparation nécessitent une main d'œuvre coûteuse. Son inconvénient majeur, mais qui dans le contexte de la lutte contre les usages non médicaux des drogues devait faire son succès, est sa faible

teneur en morphine. Les quantités nécessaires de paille de pavot pour obtenir des opiacés sont donc bien plus considérables, au moins 10 fois plus, qu'à partir de l'opium, ce qui ne manque pas de poser de nombreux problèmes de transport et de stockage. De plus, le procédé d'extraction est particulièrement complexe et coûteux.

Mais ces inconvénients s'avèrent être des avantages aux regards des risques de détournement vers les circuits illicites. L'absence d'opium – le pavot étant récolté avant que la capsule arrive à maturation – d'une part, et la difficulté pour en extraire les alcaloïdes d'autre part, firent de la paille de pavot un produit bien plus sûr.

Enfin, et c'est sans doute là le plus important, la paille de pavot ne faisant pas l'objet d'une limitation internationale équivalente à celle de l'opium, permit aux fabricants français de s'émanciper à partir des années 1970 des producteurs traditionnels d'opium. (6)

La culture du pavot à opium est entreprise légalement en France dans le cadre de la production de morphine pour l'industrie pharmaceutique. Les parcelles, dont l'emplacement est tenu secret et qui sont soumises au contrôle de la police, se répartissent entre Champagne Ardenne, Centre et Poitou Charentes, et couvraient quelques 10 000 hectares en 2005, ce qui place la France dans les premiers producteurs mondiaux (21% de la production mondiale de morphine légale en 2005). La culture est gérée par Francopia (Sanofi).

Le cultivar utilisé est *Papaver somniferum* var *nigrum* qui préfère des climats tempérés froids.

La récolte de la partie supérieure de la plante séchée se fait mécaniquement. La teneur en codéine dans la paille ne dépasse pas 0,5 %, et celle de la morphine 2%. (3)



Figure 6 : Représentation de *Papaver somniferum* L

3. Propriétés physico chimiques (3, 7)

3. 1. *Codéine base*

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3H_2O$

Formule développée : 7,8-Didéhydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol monohydrate

CAS : 76-57-3 (codéine anhydre) et 6059-47-8 (codéine monohydratée)

Poids moléculaire : 317.4

Point de fusion : 157 °C

Aspect : Poudre blanchâtre ou blanche, ou cristaux blancs ou incolores

Solubilité :

- dans l'eau : 1:20
- dans l'eau bouillante : 1:15
- dans l'alcool : 1:2
- dans le chloroforme : 1:0.5
- dans l'éther : 1:50

3. 2. *Chlorhydrate de codéine*

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

CAS : 1422-07-7

Poids moléculaire : 371.9

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

Solubilité :

- dans l'eau : 1:30
- dans l'alcool : 1:100
- dans le chloroforme : 1:800

3. 3. *Phosphate de codéine*

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3H_3PO_4, 1/2H_2O$

CAS : 52-28-8 (anhydre), 41444-62-6 (hémihydraté), 5913-76-8 (sesquihydraté)

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

Poids moléculaire : 406.4 (hémihydraté)

Solubilité :

- dans l'eau : 1:4
- dans l'alcool : 1:450

3. 4. Sulfate de codéine

Formule : $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$

CAS : 52-28-8

Poids moléculaire : 750.9

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

Solubilité :

- dans l'eau : 1:30
- dans l'eau bouillante : 1:6,5
- dans l'alcool : 1:1300

3. 5. Correspondance

Phosphate, sulfate et codéine base ont des poids moléculaires différents. Pour calculer la dose de codéine présente dans un médicament, souvent sous forme de sel, il importe de connaître la correspondance entre ces sels et la codéine base.

D'après les poids moléculaires :

1 mg de codéine base correspond à 1,17 mg de chlorhydrate de codéine

1 mg de codéine base correspond à 1,28 mg de phosphate de codéine

1 mg de codéine base correspond à 2,36 mg de sulfate de codéine

La majorité des médicaments contiennent soit du sulfate, soit du phosphate de codéine.

4. Propriétés pharmacologiques

4. 1. Définitions

On qualifie d'opiacées toutes les substances dérivées de l'opium (1)

A noyau phénanthrène : action agoniste morphinique	A noyau benzylisocholine : pas d'action agoniste morphinique
Morphine Codéine Thébaïne	Papavérine : effet antispasmodique Noscapine : antitussif, n'entraîne pas de dépendance

Tableau 1: Classification des opiacés en fonction de leur structure

On qualifie d'opioïdes toutes les substances ayant une action agoniste morphinique et qui donc se lient aux récepteurs opioïdes

Toutes les substances opiacées ne possèdent pas forcément d'action agoniste morphinique, et tous les opioïdes ne sont pas dérivés de l'opium. (1)

Morphine, codéine, et thébaine appartiennent à la fois au groupe des opioïdes et à celui des opiacés. (8)

4. 2. Relation structure activité

A partir de 1952, la synthèse chimique de morphine et de dérivés morphiniques est possible. Les chimistes obtiennent alors des substances dont la structure tridimensionnelle est proche mais dont les effets pharmacologiques sont différents.

Les nombreuses modifications de la structure des alcaloïdes ont permis de déterminer différents principes de relations structure activité.

L'alkylation de l'hydroxyde phénolique, qui permet le passage de la molécule de morphine à celle de la codéine, diminue l'activité analgésique mais conserve l'activité antitussive.

D'autres modifications, telle l'oxydation de l'hydroxyle en C₆, ou l'acylation de l'hydroxyle phénolique augmentent l'activité. Au contraire, un clivage du pont oxygène en 4,5 réduit l'activité. Plus intéressant, certaines substitutions sur l'atome d'azote aboutirent à des composés ayant des propriétés antagonistes purs de la morphine (naloxone), ou d'agonistes antagonistes (nalorphine).

Chau et Harris se sont intéressés à l'activité des isomères dextrogyres et lévogyres de la codéine. Leur étude a montré que l'isomère l est pharmacologiquement actif (propriétés antinociceptives et compétition avec la dihydromorphine), alors que l'isomère d ne possède ni activité agoniste, ni antagoniste. (9)

La notion de stéréospécificité, ainsi que la démonstration de l'existence d'antagoniste compétitif suggérèrent l'existence de récepteurs spécifiques aux opiacés. En poussant plus loin ce raisonnement, un chercheur écossais, Kosterlitz, supposa qu'il existait une substance endogène qui agirait sur ces récepteurs. (1)

En 1975, Kosterlitz et Hugues à Aberdeen découvrirent l'existence dans le cerveau de deux pentapeptides, la leucine-enképhaline, et la méthionine-enképhaline dont les actions, semblables à celle de la morphine, sont neutralisées par la naloxone. Depuis, plusieurs autres de ces morphines endogènes ont été isolées. (1)

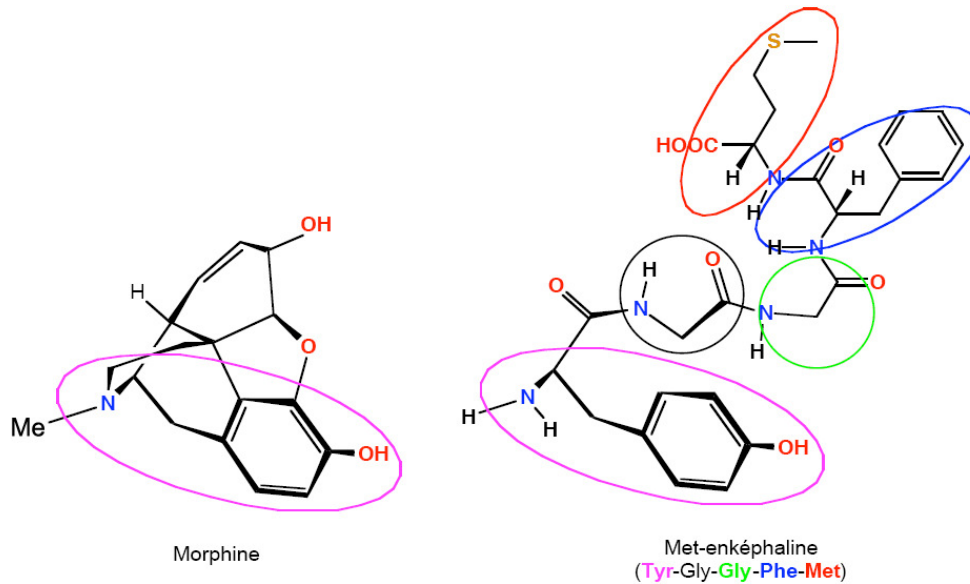


Figure 7 : Comparaison de la structure chimique de la morphine et d'un pentapeptide endogène

4. 3. Les récepteurs aux opioïdes

Les opioïdes analgésiques possèdent certaines des propriétés des peptides opioïdes endogènes, présents dans le Système Nerveux Central (SNC) mais également dans le reste du corps.

Les différences d'action pharmacologique des différents opioïdes analgésiques s'expliquent par leur affinité pour les différents récepteurs aux opioïdes. Il en existe un nombre important, distribués dans des zones différentes du système nerveux central ou du système nerveux périphérique.

Il existe trois types de récepteurs principaux du système nerveux central :

- μ (comme morphine) ou OP3 : la liaison à ces récepteurs entraîne analgésie (sous type μ_1), dépression respiratoire (sous type μ_2), myosis, diminution de la motilité intestinale, (sous type μ_2) et euphorie.
- κ (comme kétocyclazocine) ou OP2 : entraînant analgésie, myosis et dépression respiratoire moins intense, dysphorie, effets psychomimétiques. On en distingue deux sous types : 1 et 3.

- δ (comme DALD-enképhaline) ou OP3 : ces récepteurs sont moins prédominants chez l'homme, et sont sélectifs des enképhalines. Ils ont un rôle dans l'analgésie. On en distingue deux sous types : 1 et 2.

On trouve également deux autres types de récepteurs :

- σ : l'effet psychomimétique des agonistes antagonistes faiblement antagonisé par la naloxone serait médié par ces récepteurs.
- ξ : ces récepteurs existent mais ne sont pas encore bien caractérisés.

La morphine et les agonistes opioïdes telle la codéine, sont considérés comme agissant préférentiellement sur les récepteurs μ , et dans une moindre mesure sur les récepteurs κ et δ . (10)

Les opioïdes à effet analgésique préférés par les personnes toxicodépendantes agissent essentiellement sur les récepteurs μ . Matthes a montré, en 1996, que les souris Knock-Out pour les récepteurs μ , ne développaient pas de dépendance (11)

La stimulation des récepteurs aux opiacés exerce un profond effet inhibiteur sur l'excitabilité neuronale. Cet effet est dû à l'association des récepteurs (μ δ κ) à des protéines G_i qui sont couplées négativement à l'adénylate cyclase

Les effets neurologiques des opioïdes dépendent du type de récepteur auquel ils se lient, de la localisation, des connexions et contacts synaptiques de la cellule nerveuse, et enfin, du type de neurotransmetteur qu'utilise le neurone. (12)

De plus, l'affinité pour les récepteurs diffère selon les molécules, mais le degré d'activation du récepteur une fois lié à l'opioïde varie également : il est défini par l'activité intrinsèque relative (RIA), qui est la capacité d'un ligand fixé à son récepteur, à induire une réaction ou une activité de la cellule à laquelle il se lie.

- Les agonistes purs activent le récepteur en modifiant sa structure moléculaire, de manière à initier un signal à travers la membrane cellulaire. Leur effet est dose dépendant, avec pour limite l'occupation de tous les récepteurs. Leur RIA est maximale = 1
- Les antagonistes se fixent au même endroit que les agonistes, mais ne provoquent pas de signal. Ils peuvent empêcher l'accès des agonistes aux récepteurs ou les chasser. N'ayant pas d'activité propre, leur RIA est minimale = 0
- Les agonistes partiels ou agonistes antagonistes se lient également aux récepteurs, mais ne stimulent que partiellement la cellule. Ils entrent en compétition avec les vrais agonistes au niveau du récepteur et peuvent empêcher ceux-ci d'exercer leur action. Leur RIA est comprise entre 0 et 1

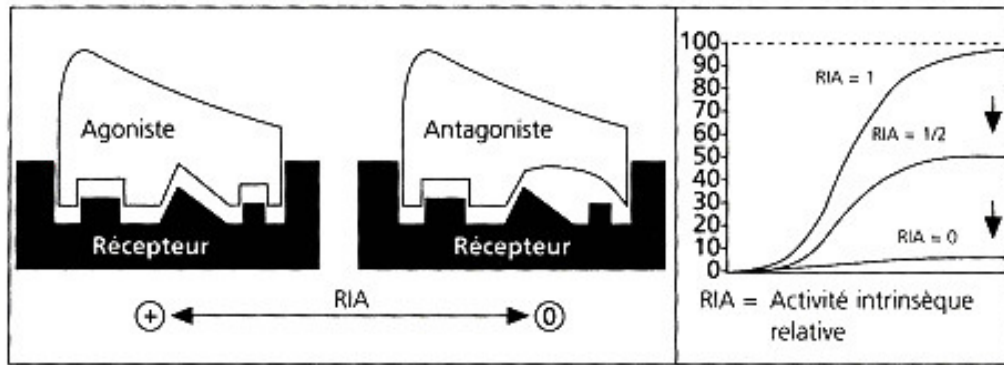


Figure 8 : Récepteur, affinité et activité intrinsèque relative

Enfin, un ligand peut être agoniste sur un type de récepteur, et antagoniste ou agoniste partiel sur un autre type de récepteur.

Les autres différences d'efficacité s'expliquent par le profil pharmacocinétique et la liposolubilité des molécules. Le choix de la molécule à utiliser se fait donc en fonction de la durée et de la vitesse d'apparition de l'effet recherché. (5)

Les propriétés pharmacologiques de la morphine sont caractéristiques de celles de tous les agonistes opiacés : héroïne, codéine, méthadone, etc.

Les propriétés pharmacologiques d'opiacés antagonistes (nalorphine, naloxone, naltrexone) ou agonistes antagonistes (buprénorphine) en diffèrent sensiblement. (13)

4. 4. Répartition anatomique des récepteurs opioïdes

La localisation des différents types de récepteurs a été déterminée grâce à la biologie moléculaire et aux techniques d'autoradiographie.

On trouve d'importantes concentrations de récepteurs opioïdes aux endroits suivants : le système de récompense, le système de transmission de la douleur localisé dans la moelle épinière et les ganglions dorsaux, les voies nigrostriales impliquées dans la coordination de la motricité fine et la coordination motrice extrapyramidale, l'amygdale qui joue un rôle dans les fonctions sexuelles et l'agressivité, l'hypothalamus qui régule la fonction alimentaire, l'agressivité et les fonctions de défense, et l'hippocampe qui a un rôle dans le processus de mémorisation.

Les récepteurs μ sont particulièrement nombreux à la surface des cellules situées autour du système limbique, plus précisément au niveau du nucléus accumbens. Il constitue le point de départ de la voie dopaminergique mésolimbique dans l'hypothalamus et l'hypophyse.

Au niveau périphérique, on retrouve également des récepteurs μ dans les ramifications nerveuses de la musculature lisse du tube digestif.

Les récepteurs δ se situent principalement aux niveaux spinal et supraspinal, et les récepteurs κ au niveau spinal, mais également au niveau du système nerveux central. (5)

Type de récepteur	μ	δ	κ
Effets	Analgésie Dépression respiratoire Euphorie Dépendance Myosis	Analgésie Dépression respiratoire	Analgésie Dépression respiratoire Dysphorie
Localisation	Supraspinale > Spinale	Spinale et supraspinale	Spinale >> Supraspinale

Tableau 2 : Effet et répartition des récepteurs selon leur type

4. 5. Pharmacocinétique

L'effet pharmacologique d'une molécule dépend non seulement de l'affinité de la molécule pour son récepteur, mais aussi des variations de concentration de cette molécule au niveau des récepteurs.

L'évolution de la concentration d'une molécule se définit par l'absorption, la distribution tissulaire, le métabolisme, et l'excrétion de cette molécule.

4. 5. 1. Voie orale

Les spécialités de codéine étant uniquement destinées à la voie orale, nous ne nous intéresserons pas aux autres modes d'administration.

4. 5. 1. 1. Absorption

La prise de codéine par voie orale permet une bonne résorption et le pic plasmatique est atteint une heure après la prise.

4. 5. 1. 2. Distribution tissulaire

La diffusion de la codéine se fait vers le système nerveux central. Elle passe la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

Le rapport entre la concentration dans la salive et celle du plasma est de 3 à 4.

4. 5. 1. 3. Métabolisme

La codéine a une action analgésique nettement inférieure à celle de la morphine. De plus, elle est très peu active dans les tests *in vitro*, ce qui suggère qu'elle a un rôle de prodrogue, et que son action analgésique est due à une biotransformation.

La codéine subit une O-déméthylation par le CYP2D6 au niveau du foie, ce qui la convertit pour partie en morphine. Cette voie métabolique ne représente que 5 à 10 % de la codéine totale.

Du fait des phénomènes de maturation hépatique, cette voie de biotransformation n'est pas pleinement fonctionnelle chez les nourrissons de moins de six mois. (14). De plus, en raison du polymorphisme génétique des enzymes hépatiques, la prise de codéine expose à des concentrations aléatoires de morphine. Certains sujets, représentant 1 à 7 pour cent des caucasiens, possèdent une duplication des gènes codant le CYP2D6. Ils sont dits métaboliseurs ultra-rapides, et sont exposés à des concentrations élevées de morphine. A l'inverse, 7 à 10 pour cent des caucasiens sont porteurs d'une mutation responsable d'une perte d'activité du CYP2D6 sur les deux allèles. Ces métaboliseurs lents n'auront que peu ou pas de production de morphine, et de ce fait l'administration de codéine n'aura pas l'effet analgésique attendu.

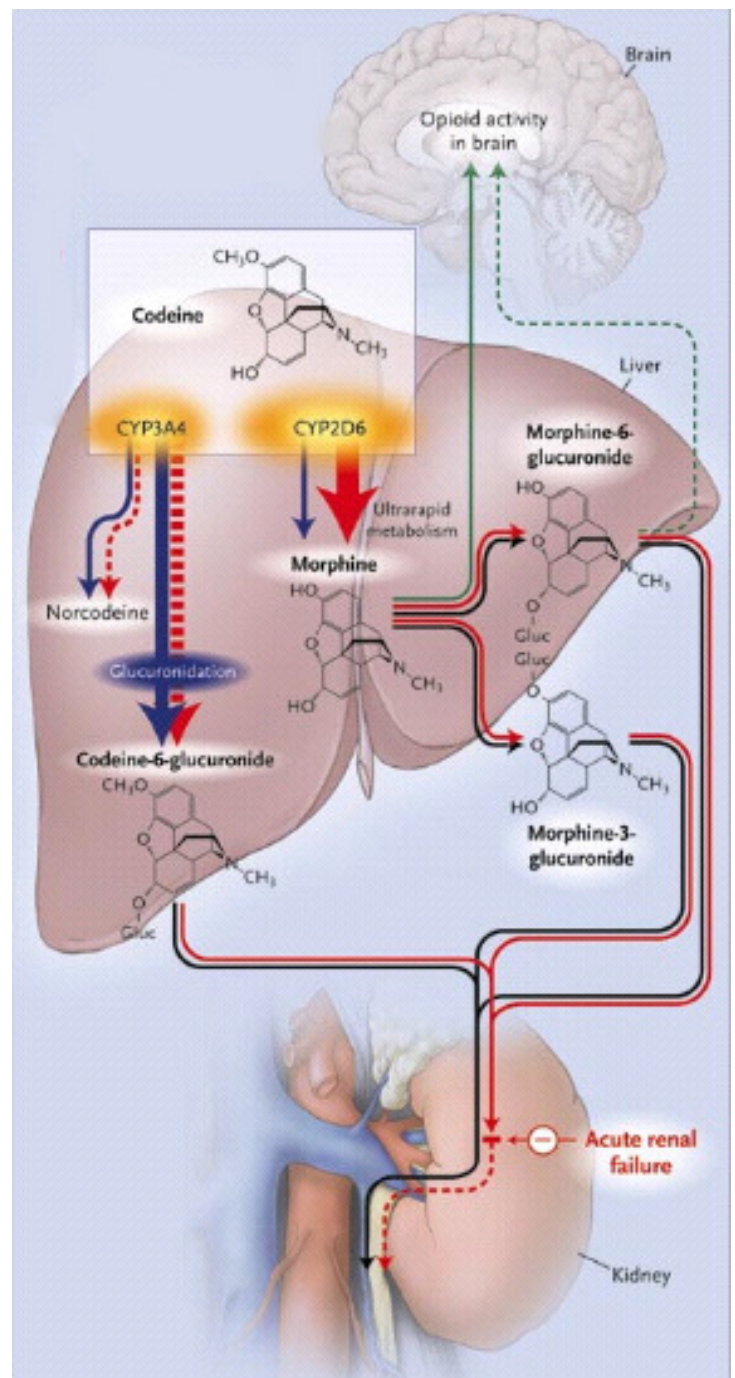


Figure 9 : Les voies métaboliques de la codéine

La morphine est ensuite glucuronidatée en métabolites actifs et inactifs qui sont tous deux éliminés par les reins. (15)

Il existe deux autres voies métaboliques de la codéine : glucuroconjugaison, et N-déméthylation en norcodéine par le CYP3A4. Ces deux voies dégradent environ 80% de la codéine en composés inactifs.

De ce fait, un patient recevant un inhibiteur du CYP3A et de la codéine, augmenterait la part de la voie métabolique passant par le CYP2D6, au détriment des voies du CYP3A4, ce qui serait susceptible de majorer la dose de métabolites actifs, et donc le risque d'effets indésirables. (16)

4. 5. 1. 4. Demi vie

La demi-vie plasmatique de la codéine est de l'ordre de 3 heures chez l'adulte. A dose thérapeutique, la durée d'action analgésique de la codéine est d'environ 4 heures.

4. 5. 1. 5. Elimination

On retrouve au final environ 40% de codéine libre ou conjuguée, 5 à 10% de morphine libre ou conjuguée, 10 à 20% de norcodéine libre ou conjuguée.

L'élimination se fait à 80% par voie rénale et est rapide : deux tiers de la codéine et ses métabolites sont éliminés en 6 heures, 80% en 24h, et complète en 48 heures. 60% des formes éliminées par voie rénale le sont sous formes glucuroconjuguées (17).

4. 5. 2. Autres voies d'administration

La codéine nécessitant un passage par le foie pour avoir une efficacité, les voies d'administration sans premier passage hépatique ne se justifient pas. La codéine n'existe pas en France sous une forme autre que destinée à la voie orale.

4. 6. Activité pharmacologique et effets indésirables des alcaloïdes morphiniques

Les alcaloïdes morphiniques ont trois types d'action utilisés en thérapeutique : une action antitussive, une action antidiarrhéique, et une action analgésique.

4. 6. 1. Effet antitussif

La pholcodine et le dextrométhorphan, qui n'ont pas d'action analgésique, sont les plus couramment utilisés pour le traitement des toux sèches. Parmi les opioïdes analgésiques, la codéine est la plus utilisée. Pour les toux irréductibles de fin de vie, on utilise la morphine.

Les médicaments supprimeurs de toux contenant de la codéine ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de un an.

4. 6. 2. Effet antidiarrhéique

Le traitement d'une diarrhée par réhydratation orale prévient la déshydratation, mais ne réduit pas la durée de la maladie. Des préparations à base d'opiacés ont donc été utilisées pour leur action sur la motilité intestinale. Cependant, cette utilisation n'a qu'un intérêt limité au vu des alternatives thérapeutiques, et la codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants, dans les cas de distension abdominale, de colite ulcéreuse, ou d'association à des antibiotiques.

4. 6. 3. Effet analgésique

Les opioïdes sont séparés en deux catégories, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- Opioïdes utilisés dans les douleurs légères à modérées : codéine, tramadol, dihydrocodéine, souvent associés à des analgésiques non opioïdes
- Opioïdes utilisés dans les douleurs modérées à intenses (morphine, fentanyl, péthidine, méthadone)

Les analgésiques opioïdes sont utilisés pour le traitement des douleurs chroniques et aiguës. Toutes les douleurs n'y répondent pas ; les douleurs neuropathiques, par exemple, ne sont pas améliorées par les opioïdes. La codéine est parfois utilisée dans le traitement des migraines ou céphalées de tension.

4. 6. 4. Effets indésirables

4. 6. 4. 1. A dose thérapeutique

La codéine provoque moins d'effets secondaires que la morphine, mais peut néanmoins conduire à une constipation en cas d'usage prolongé, par ralentissement du tractus gastro-intestinal et favorisation de l'absorption de l'eau contenue dans le bol alimentaire.

Dans le cas de mésusages, des réactions anaphylactiques suite à des injection IV ont été rapportées.

4. 6. 4. 2. A dose suprathérapeutique

En cas de renouvellement trop rapide des prises ou de surdosage réitéré, d'importants effets secondaires apparaissent : démangeaisons et picotements, rash cutané, hypersudation, bouffées vasomotrices liés à l'effet histaminolibérateur dose dépendant, mais aussi irritabilité

nausées, troubles gastriques, myosis, sédation, jusqu'à la dépression aiguë des centres respiratoires. (18)

On utilise en cas de dépression respiratoire un antidote : la naloxone, antagoniste spécifique pur, spécifique et compétitif des opioïdes. (19)

La codéine peut également induire une dépendance et un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

4. 6. 4. 3. Etude des notifications spontanées

Une étude des notifications spontanées de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été réalisée, sur la période du 1er janvier 1987 jusqu'au 31 décembre 2006, pour les médicaments contenant une association codéine et paracétamol, quelle que soit la dose prise, ce qui représente environ 800 notifications.

On retrouve dans 32% des notifications des cas de réactions cutanées et 21% sont des manifestations gastro-intestinales, deux effets secondaires courants avec la codéine à dose suprathérapeutique, et également à dose thérapeutique pour les effets gastro-intestinaux. On retrouve également dans 14% des cas des effets indésirables hépatobiliaires, qu'il faut plutôt rattacher à la présence de paracétamol. Les autres notifications concernent dans 14% et 9% des cas des manifestations neurologiques ou psychiatriques. On retrouve également quelques notifications pour des effets indésirables cardiaques, vasculaires, ou métaboliques. Il faut également souligner que parmi toutes ces notifications, 28% sont classées parmi les effets indésirables graves, et 6 d'entre elles ont débouché sur la mort du patient. (20)

Effets indésirables	Pourcentage de notifications
Gastro-intestinaux	21%
Cardiaques	2.5%
Vasculaires	3.3%
Neurologiques	13.9%
Psychiatriques	9.3%
Hépatobiliaires	13.8%
Cutanés	32%
Métaboliques	1%

Tableau 3 : Effets indésirables notifiés suite à la prise de codéine, à dose thérapeutique ou suprathérapeutique.

4. 6. 5. La tolérance

La codéine, comme les autres morphiniques, est capable d'induire une tolérance si elle est administrée de manière répétée. Cette tolérance s'explique par deux mécanismes :

- La tolérance pharmacodynamique : on observe une diminution du nombre de récepteurs disponibles (down régulation) et une augmentation de la concentration de l'adényl cyclase (up régulation), ce qui entraîne une diminution de la libération de neurotransmetteurs. Pour compenser cette perte de sensibilité, il faut augmenter la concentration des opioïdes.
- La tolérance pharmacocinétique : elle est la conséquence de l'augmentation de l'élimination d'un médicament par activation du système enzymatique hépatique. Par conséquent, il faut augmenter la fréquence des prises médicamenteuses.

4. 7. Utilisation de la codéine

4. 7. 1. Indications thérapeutiques

Les indications de la codéine sont restreintes : elle est souvent utilisée par voie orale dans le traitement de la toux non productive, et des douleurs modérées. Elle est parfois également utilisée dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës.

4. 7. 2. Posologie

- Par voie orale chez l'adulte:

La dose usuelle est de soixante milligrammes par 24 heures en 3 prises.

La dose maximale est de cent milligrammes par prise et de trois cents milligrammes par 24 heures.

- Par voie orale chez l'enfant:

De 30 mois à 8 ans, la dose usuelle est de 0,5 milligramme par kilo par 24 heures en plusieurs prises.

De 8 à 15 ans, la dose usuelle est de un milligramme par kilo par 24 heures en plusieurs prises. (17)

4. 7. 3. Recommandations d'usage

4. 7. 3. 1. Rappel : la classification des antalgiques par paliers

L'OMS a proposé de classer les antalgiques en trois paliers. Cette échelle permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance et de leurs rapports bénéfices-risques.

- Le palier I rassemble les analgésiques non morphiniques, appelés aussi analgésiques périphériques. Ils sont représentés par le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Le palier II regroupe les agonistes morphiniques faibles. Ils sont utilisés seuls (tramadol, codéine) ou en association avec un analgésique de palier I (codéine/paracétamol, tramadol/paracétamol).
- Le palier III comprend les agonistes morphiniques forts (morphine, péthidine) et des agonistes antagonistes (pentazocine et nalbuphine). (4)

4. 7. 3. 2. Utilisations des opiacés de palier II

On exploite la potentialité de chaque palier au maximum, et le passage d'un palier à l'autre se fait en fonction de l'évolution de la douleur, et du degré de soulagement du patient. Le passage au palier II se fait pour les douleurs non soulagées par les antalgiques de palier I. Au sein de ce palier, la codéine représente la molécule de référence selon l'OMS. Les associations codéine paracétamol sont à privilégier, du fait de la concordance de la demi-vie des deux substances, ce qui évite l'accumulation de l'une ou l'autre molécule dans l'organisme. (4)

4. 7. 3. 3. Recommandation d'utilisation au retrait du DXP

- En cas de douleur aiguë :

On utilise le paracétamol en première intention pour les douleurs légères à modérées. Dans le cas de douleurs modérées à intenses, on se tournera vers un Anti Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) en cure courte, ou un traitement antalgique de palier II. Pour les douleurs intenses à très intenses, un traitement antalgique de palier II sera envisagé.

- En cas de douleur chronique :

Si la douleur était contrôlée avec une dose comprise entre 2 et 4 gélules de DXP/paracétamol, le paracétamol seul peut être proposé. En cas d'efficacité insuffisante, un traitement antalgique de palier II peut être proposé à dose faible, en augmentant progressivement la posologie.

Lorsque la douleur était contrôlée avec une posologie supérieure à 4 gélules par jour de DXP/paracétamol, un traitement antalgique de palier II est instauré afin d'éviter un éventuel syndrome de sevrage, ou une baisse d'efficacité. On peut également compléter avec du paracétamol seul pour augmenter l'efficacité antalgique, sans dépasser une dose totale de 3 à 4g de paracétamol par jour selon le terrain. Le traitement doit être réévalué au bout d'une semaine. (21)

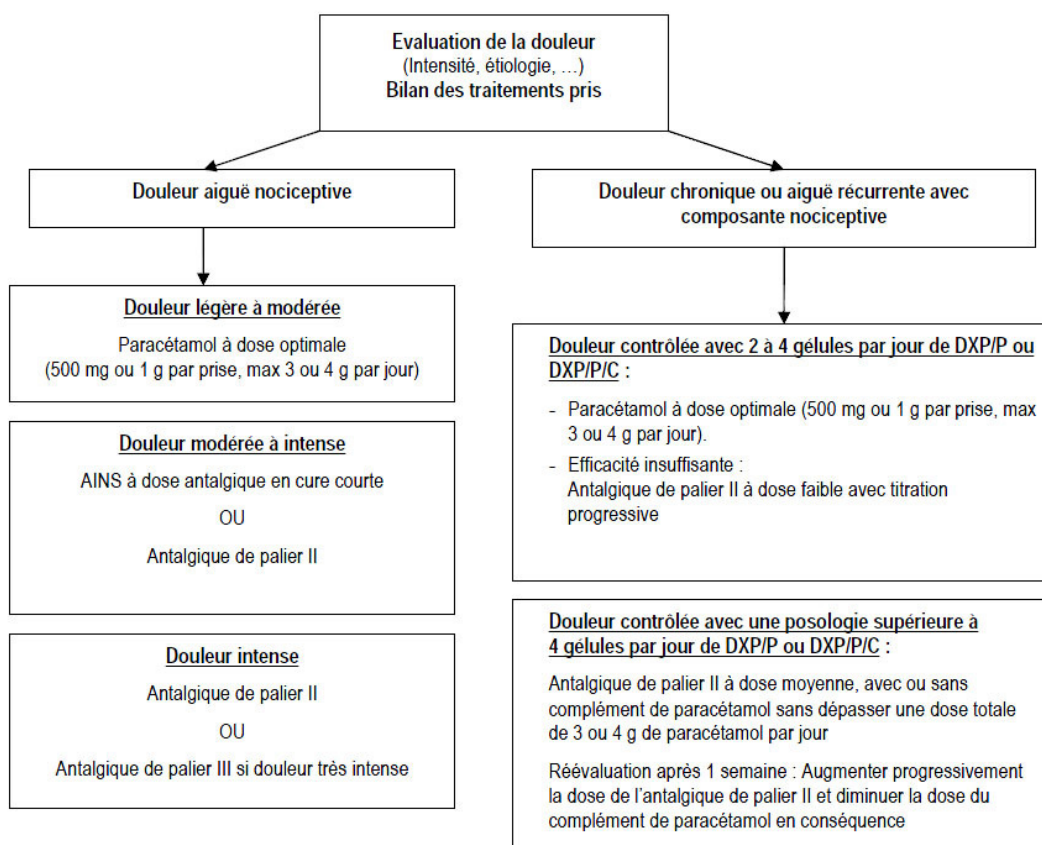


Figure 10 : Recommandations de l'AFSSAPS dans la prise en charge de la douleur après le retrait du DXP

5. Spécialités, formes galéniques et réglementation

5. 1. En France

5. 1. 1. Spécialités et formes galéniques

La codéine entre souvent, en petite quantité, dans un grand nombre de préparations antitussives ou analgésiques. Elle est le plus souvent présente en association avec une autre molécule qui varie selon l'indication de la spécialité.

En fonction de la quantité de codéine présente par prise et par boîte, la spécialité peut être soumise ou non à prescription médicale. Les spécialités sans liste, et donc disponibles sans prescription, étant de ce fait bien plus faciles à se procurer en cas de mésusage.

Le moteur de recherche Thériaque recense actuellement 50 spécialités commercialisées contenant de la codéine, dont 30 disponibles sans ordonnance. (8)

Spécialités antitussives	Quantité de codéine exprimée en mg de codéine base		Liste
	Par prise	Par boîte	
○ Contenant de la codéine seule			
○ CODEDRILL 0,1% SOL BUV	19.2	256	Sans liste
○ NEO CODION AD SIROP	15.4	184.8	Sans liste
○ PADERYL 0,1% SIROP	16	160	Sans liste
○ PADERYL 19,5MG CPR	15.2	304	Sans liste
○ Contenant de la codéine et un expectorant			
▪ Gaïacol			
○ PULMOBAILLY SOL BUV	12	100	Sans liste
○ PULMOSERUM SOL BUV	12	160	Sans liste
▪ Terpène			
○ THIOPECTOL SIROP AD FL 150ML	15	150	Sans liste
▪ Benzoate de sodium			
○ NEO CODION ENF SIROP	3.3	82.5	Sans liste
▪ Erysimum			
○ EUPHON GELULE	15	300	Sans liste
○ EUPHON SIROP FL 150ML	15	150	Sans liste
○ EUPHON SIROP FL 300ML	15	300	Sans liste
○ POLERY AD SIROP FL 200ML	11.8	157	Sans liste
○ POLERY AD SIROP SS FL 200 ML	11.8	157	Sans liste
○ Contenant de la codéine et un antihistaminique H1			
▪ Dexchlorphéniramine			
○ RHINATUX GELULE	10.58	211.6	Sans liste

○ Contenant de la codéine et un antiseptique des voies respiratoires			
▪ Eucalyptol			
○ EUCALYPTINE LE BRUN SIROP	17.1	244	Sans liste
○ Contenant de la codéine, un antiseptique des voies respiratoires et un expectorant			
▪ Teinture de serpolet et benzoate de sodium			
○ DINACODE AD SIROP FL 180M	19	228	Sans liste
▪ Extrait de grindélia et sulfogaïcol			
○ NEO CODION CPR	14.93	298.6	Sans liste
○ Contenant de la codéine et un autre opioïde			
▪ Codéthyline			
○ TUSSIPAX SOL BUV	10	120	Liste I
○ TUSSIPAX CPR	10	150	Sans liste
○ Contenant de la codéine, un autre opioïde et un expectorant			
▪ Codéthyline et extrait fluide d'espèces pectorales			
○ TUSSIPAX SIROP	9	120	Sans liste

Tableau 4 : Spécialités antitussives à base de codéine

Spécialités antalgiques	Quantité de codéine exprimée en codéine base		Liste
	Par prise	Par boîte	
○ Contenant de la codéine seule			
○ CODENFAN 1MG/ML SIROP FL 200ML	/	200	Liste I
○ DICODIN LP 60MG CPR	40	800	Liste I
○ Contenant une association de paracétamol et de codéine			
○ ALGICALM 400MG/25MG CPR	18.4	294.4	Sans liste
○ ALGISEDAL 400MG/25MG CPR	18.4	294.4	Liste I
○ CLARADOL CODEINE 500MG/20MG CPR	16	256	Sans liste
○ CODOLIPRANE AD CPR	15.62	249.92	Sans liste
○ CODOLIPRANE ENF CPR	15.62	249.92	Liste I
○ COMPRALGYL 400/20MG CPR	15.62	249.92	Sans liste
○ DAFALGAN CODEINE CPR	23.44	375	Liste I
○ DAFALGAN CODEINE CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ GAOSSEDAL CODEINE 500MG/20MG CPR	14.73	176.76	Sans liste
○ KLIPAL CODEINE 300MG/25MG CPR	19.53	312.5	Sans liste
○ KLIPAL CODEINE 600MG/50MG CPR	39.06	468.75	Liste I
○ LINDILANE 400MG/25MG CPR	18.4	294.4	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE ALM CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE ARW CPR	15.62	249.92	Sans liste
○ PARACETAMOL CODEINE ARW CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE BGA CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE CRT CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE EG CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE MYL CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE SDZ CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ PARACETAMOL CODEINE TVC CPR EFF	23.44	375	Liste I
○ Contenant une association de paracétamol, codéine et caféine			
○ PRONTALGINE CPR	15.62	187.44	Sans liste
○ MIGRALGINE GELULE	15.62	187.44	Sans liste
○ Contenant une association de paracétamol, codéine et acide acétylsalicylique			
○ NOVACETOL CPR	8.05	193.2	Sans liste
○ Contenant une association d'acide acétylsalicylique, codéine, et caféine			
○ SEDASPIR CPR	9.4	188	Sans liste
○ Contenant une association d'ibuprophène et de codéine			
○ ANTARENE CODEINE 200MG/30MG CPR	23.4	468.75	Liste I
○ ANTARENE CODEINE 400MG/60MG CPR	46.8	468.75	Liste I

Tableau 5 : Spécialités antalgiques à base de codéine

5. 1. 2. Réglementation

D'après le Code de la Santé Publique (CSP), les plantes, substances ou préparations vénéneuses sont classées comme stupéfiants ou psychotropes, ou sont inscrites sur les listes I et II par arrêté.

Les médicaments et produits assimilés comportant des substances vénéneuses sont également classés soit comme stupéfiants, soit sur la liste I, soit sur la liste II. (22)

Mais quand un médicament est composé de plusieurs substances relevant d'un classement différent, il est soumis au régime le plus strict (dans l'ordre stupéfiant, liste I, liste II). (23)

Un médicament peut cependant échapper à la réglementation des substances vénéneuses bien qu'il en contienne, quand la quantité de substance vénéneuse remise au public, la dose de substance vénéneuse par prise, ou la durée de traitement, ne dépassent pas un certain seuil. Dans ce cas, le médicament peut être délivré au public sans ordonnance.

La liste de médicaments et produits exonérés, pour lesquels sont précisés les formes ou voies d'administration, la composition, les doses ou concentrations maximales, voire la durée maximale de traitement, est arrêtée par le Ministère de la Santé. (24, 25)

La substance codéine et ses sels sont classés sur la liste des stupéfiants (26)

Les préparations et médicaments à base de codéine font partie de la liste I, mais bénéficient d'une exonération si la quantité de codéine remise au public ne dépasse pas 300 mg par boîte et 20 mg par prise. (27)

5. 2. En Europe

5. 2. 1. Spécialités et formes galéniques

L'annexe 1 présente une liste non exhaustive des médicaments contenant de la codéine disponibles dans les différents pays d'Europe, début 2011.

5. 2. 2. Réglementation

5. 2. 2. 1. En Grande-Bretagne

Les médicaments à base de codéine destinée au traitement de la douleur nécessitent une prescription et contiennent en général 30 mg de codéine par prise en association avec un autre antalgique.

Les médicaments à base de codéine destinés au traitement de la toux sont sous prescription médicale facultative (PMF) et contiennent entre 2,5 et 15 mg de codéine par prise. (28)

5. 2. 2. 2. En Suisse

Les médicaments à base de codéine destinée au traitement de la douleur nécessitent une prescription.

Les médicaments à base de codéine destinés au traitement de la toux sont, pour certains, sous PMF, et pour d'autres, nécessitent une prescription (NéoCodion®, Codéine Knoll dosé à 50 mg par comprimés). (28)

5. 2. 2. 3. En Allemagne

Les médicaments à base de codéine nécessitent une prescription. (28)

5. 2. 2. 4. En Belgique :

Depuis septembre 2009, ont été mises en place les recommandations du Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) :

Les indications « toux, rhume, grippe, maux de gorge » ont été supprimées.

L'indication « douleur modérée à sévère non soulagée par paracétamol, aspirine ou ibuprofène seuls » est la seule à avoir été conservée.

Des signes d'alerte d'une possible dépendance sont mentionnés sur la notice et la mention « Can cause addiction. For three days only » a été ajoutée sur le conditionnement.

Les conditionnements de plus de 32 comprimés nécessitent une prescription. (28)

5. 3. Les recommandations d'usage de l'OICS

5. 3. 1. Définition de l'OICS

L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) est un organe de contrôle indépendant et quasi judiciaire qui est chargé de surveiller l'application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues.

En ce qui concerne la fabrication, le commerce, et l'usage licite des drogues, l'OICS agit en coopération avec les gouvernements, afin de faire en sorte que soient disponibles en quantité suffisante les stupéfiants requis à l'usage médical et scientifique, et d'empêcher le détournement vers les circuits illicites. Les produits chimiques utilisés dans la fabrication illicite de drogue sont également surveillés, et placés sous contrôle international si nécessaire.

L'OICS identifie également les lacunes qui existent dans les systèmes de contrôles nationaux et internationaux et contribue à y remédier. (29)

5. 3. 2. Données du rapport annuel 2010

Aux Etats Unis, la distribution illégale des médicaments sur ordonnance, dont ceux contenant de la codéine, continue de croître. Les centres antidouleurs, qui prescrivent dans certains états des opiacés sans suivre les recommandations, en seraient une source importante.

En Asie du Sud, le détournement vers les circuits illicites de préparations pharmaceutiques contenant des substances placées sous contrôle international ainsi que la contrebande de ces préparations continuent de poser problème. Les services de détection et de répression du Bhoutan, de l'Inde et du Népal saisissent régulièrement des préparations pharmaceutiques contenant de la codéine.

Singapour a mis en place une nouvelle loi prévoyant le contrôle de l'exportation des préparations antitussives contenant de la codéine, qui est entrée en vigueur en juillet 2009.

En mai 2010, la Pharmaceutical Society of Ireland a donné des orientations aux pharmaciens sur la délivrance, en toute sécurité, de médicaments en vente libre contenant de la codéine. L'objectif est d'aider les pharmaciens à s'acquitter de leurs responsabilités professionnelles et juridiques lorsqu'ils délivrent de tels produits et à observer la loi intitulée "Pharmacy Act 2007" (30)

DEUXIEME PARTIE

—

Les différents types de détournement – L’abus et la pharmacodépendance

1. Définitions

1. 1. Les différents outils

1. 1. 1. Le DSM

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

Ce manuel est actuellement à sa quatrième édition, publiée en 1994, et révisée en 2000. (DSM-IV-TR). (31)

1. 1. 2. La CIM

La Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, usuellement appelée Classification Internationale des Maladies (CIM), est un ouvrage publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle a pour but de classer les maladies, les problèmes de santé connexes et les causes externes de maladie et de traumatismes, afin de compiler les informations sanitaires. Elle permet donc le codage des maladies, traumatismes, et autres motifs de recours aux services de santé.

La dernière version de la CIM : la CIM-10 a été adoptée en 1990 par tous les Etats membres de l'OMS. (32)

1. 1. 3. Le CSP

Le Code de Santé Publique (CSP) détermine le champ d'application du droit de la santé publique. Il comprend six parties, la cinquième s'intéressant aux produits de santé, dont les médicaments.

1. 2. Le détournement

Un médicament détourné est un médicament utilisé en dehors des indications pour lesquelles il est initialement prévu, définies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Il est cependant important d'apprécier le caractère déviant ou non de cette transgression, c'est à dire si elle enfreint une règle et qu'elle est perçue comme déviante.

Ce n'est donc pas tant l'infraction à la règle que sa perception qui conditionne le jugement porté sur le détournement.

Par exemple, l'utilisation d'un médicament dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne prévoit pas cette catégorie d'âge en néonatalogie est un détournement d'usage, l'utilisation d'un médicament psychotrope à des fins addictives sera considérée comme déviante. Parfois, la réponse devra être nuancée, voire fera l'objet d'appréciations différentes : c'est le cas de la cyprotérone, indiquée dans le traitement de l'hirsutisme et en palliatif pour le cancer de la prostate, mais prescrite contre l'acné sévère, car étant efficace, tout en ne nécessitant pas de suivi biologique ni de consultations médicales répétés.

L'adhésion à l'utilisation du médicament par l'utilisateur lui-même permet de compléter cette idée de perception sociale du détournement : certains, comme les simples mésusages, sont rarement considérés comme déviants, alors que d'autres, comme l'utilisation de médicament à des fins d'homicides, sont systématiquement considérés comme déviants. Cependant, l'utilisateur n'est pas toujours informé du détournement qui est opéré : comme par exemple dans le cas de la prescription d'une spécialité pharmaceutique hors AMM.

Les détournements de médicament peuvent se ranger en six catégories, en fonction du bénéfice potentiel pour l'utilisateur, et la fréquence de l'usage. (33)

	Bénéfice potentiel pour l'utilisateur	Pas de bénéfice potentiel pour la santé de l'utilisateur
Usage très courant à courant	Mésusage	Pratiques addictives
Usage courant à peu courant	Conduite dopantes	Suicides et tentatives
Usage peu courant à pas courant	Euthanasie	Homicides et autres crimes

Tableau 6 : Les catégories d'usage détourné de médicaments

1. 3. Effet toxicomanogène

Les composés toxicomanogènes sont ceux provoquant des effets de dépendance psychologique et ou physique induisant un besoin irrésistible de consommation avec parfois la nécessité d'augmenter régulièrement les doses pour que soit maintenu l'effet recherché.

1. 4. Dépendance

1. 4. 1. Définition selon le DSM-IV (34)

La dépendance à une substance est définie comme un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux, physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à cette substance. Il existe un mode d'utilisation répétée qui conduit, en général, à la tolérance, au sevrage, et à un comportement de prise compulsive.

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence de trois ou plus des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

- 1) Tolérance définie par l'un des symptômes suivant :
 - a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
- 2) Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- 3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- 4) Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- 5) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets
- 6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- 7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance

Tableau 7 : Critères de caractérisation d'une dépendance selon le DSM

Sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage

Avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage

- A) Développement d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance
- B) Le syndrome spécifique de la substance cause une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants
- C) Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental

Tableau 8 : Critères de sevrage à une substance selon le DSM

1. 4. 2. Définition selon la CIM-10 (34)

L'OMS décrit le syndrome de dépendance comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substance entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de prendre une substance psychoactive.

La classification internationale des maladies détermine aussi des critères pour caractériser un syndrome de dépendance :

Au moins trois des manifestations suivantes doivent avoir été présentées en même temps au cours de la dernière année :

- a) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- b) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveau d'utilisation)
- c) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- d) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré. (certains sujets dépendants de l'alcool ou des opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez des sujets non dépendants)
- e) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- f) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (par exemple atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une période de consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif lié à la consommation d'une substance). On doit s'efforcer de préciser que le sujet était au courant, ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Tableau 9 : Critères de caractérisation d'une dépendance selon le CIM-10

1. 4. 3. Définition selon le CSP

L'article R 5132-97 définit la pharmacodépendance « comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente : l'état de dépendance peut aboutir à l'autoadministration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique. » (34)

Le CSP aborde également, dans le même article, la notion de pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive, qui est différenciée par le fait qu'elle peut être « soit létale, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale. » (23)

1. 4. 4. Synthèse

Les critères de la CIM-10 sont proches de ceux du DSM-IV, mais non identiques : les sept critères du DSM sont condensés en cinq critères dans la CIM-10, qui en ajoute un sixième, sur le « désir puissant » d'utiliser la substance. Le CSP, quant à lui, n'aborde pas les problèmes de tolérance et de sevrage de manière précise, mais insiste sur la notion de désir puissant, de priorité de la recherche de la substance, de modifications comportementales et physiques, et sur les conséquences que peuvent avoir ces comportements.

1. 5. Abus et utilisation nocive pour la santé

Il a été rapidement nécessaire de créer une catégorie intermédiaire, pour les sujets non dépendants, mais pour lesquels l'usage occasionnel ou répété d'une substance entraînent un préjudice pour eux-mêmes. A la différence des critères de dépendance, cette catégorie n'inclut pas la tolérance, le sevrage ou un mode compulsif d'utilisation, mais seulement les conséquences néfastes d'une consommation répétée. Ce sera l'abus pour la DSM-IV, et l'utilisation nocive pour la santé pour la CIM-10.

1. 5. 1. Définition selon le DSM-IV

L'abus d'une substance est défini essentiellement par un mode d'utilisation inadéquat, mis en évidence par des conséquences indésirables, récurrentes et significatives, liées à cette utilisation répétée. C'est donc une consommation qui implique ou peut impliquer des dommages sanitaires, sociaux, ou judiciaires. (34)

A) Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1) Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères)

2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors que l'on est sous l'influence d'une substance)

3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestation pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance)

4) Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres)

B) Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance

Tableau 10 : Critères de définition de l'abus d'une substance selon le DSM-IV

1. 4. 2. Définition selon la CIM-10

L'utilisation nocive pour la santé est définie comme un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool).

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une substance a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation a souvent des conséquences sociales négatives, mais la désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel, et leurs conséquences (perte d'emploi, arrestation, difficultés conjugales) ne suffisent pas à poser le diagnostic. (34)

1. 5. 3. Définition selon le CSP

L'article R 5132-97 qui définit la pharmacodépendance aborde également la notion d'abus de substance psychoactive qui est défini comme « l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique » (34)

1. 5. 4. Synthèse

Les critères du DSM-IV et de la CIM-10 diffèrent sensiblement : le DSM-IV insiste sur les conséquences sociales négatives de consommation de drogue en terme d'emploi, de prise de risque, de justice, et de conflits interpersonnels. La CIM-10 ne retient pas ces complications sociales comme suffisantes pour le diagnostic, mais insiste sur les dommages sanitaires tant sur le plan physique que psychiatrique.

2. Mode d'action des drogues sur le cerveau

2. 1. Notions de base sur le fonctionnement du cerveau

2. 1. 1. Les cellules nerveuses

Le cerveau est constitué de plusieurs milliards de neurones, dont le rôle est de transmettre l'information d'une cellule à l'autre. La structure du neurone est parfaitement adaptée à ce rôle : il possède de nombreux prolongements, les dendrites, et un prolongement plus long que les autres, l'axone, qui s'arborise en nombreuses terminaisons nerveuses et entre en contact avec les cellules voisines par l'intermédiaire de synapses, des espaces de quelques nanomètres.

Les dendrites reçoivent l'information, le corps cellulaire les intègre, ce qui crée un potentiel d'action, et ce dernier est propagé le long de l'axone. Lorsqu'il arrive à l'extrémité de l'axone, il déclenche la libération d'une molécule, le neuromédiateur, ou neurotransmetteur, par fusion de la membrane synaptique. La liaison de ce neurotransmetteur sur les sites du neurone récepteur permet le passage de l'information d'une cellule à une autre. (35)

Il existe à l'heure actuelle plus d'une soixantaine de neuromédiateurs identifiés. Une seule terminaison nerveuse peut libérer plusieurs neuromédiateurs différents. Dopamine, sérotonine, noradrénaline, endorphine, et acide gamma-aminobutyrique (GABA) ont un rôle fondamental dans le fonctionnement de nombreuses drogues.

Neurotransmetteur	Effet postsynaptique
Acétylcholine	Excitateur
GABA	Inhibiteur
Aspartate	Excitateur
Dopamine	Excitateur
Glutamate	Excitateur
Glycine	Inhibiteur
Histamine	Excitateur
Noradrénaline	Excitateur
Sérotonine	Excitateur

Tableau 11 : Neurotransmetteurs les plus courants et leurs effets post synaptiques

La sérotonine, la noradrénaline et la dopamine participent au contrôle de plusieurs de nos états psychiques, parfois seuls et parfois en combinaison entre eux. Ces neurotransmetteurs, entre autres, jouent probablement un rôle clé dans les fondements pathologiques des maladies mentales et des affections cérébrales. (13, 36)

2. 1. 1. La synapse

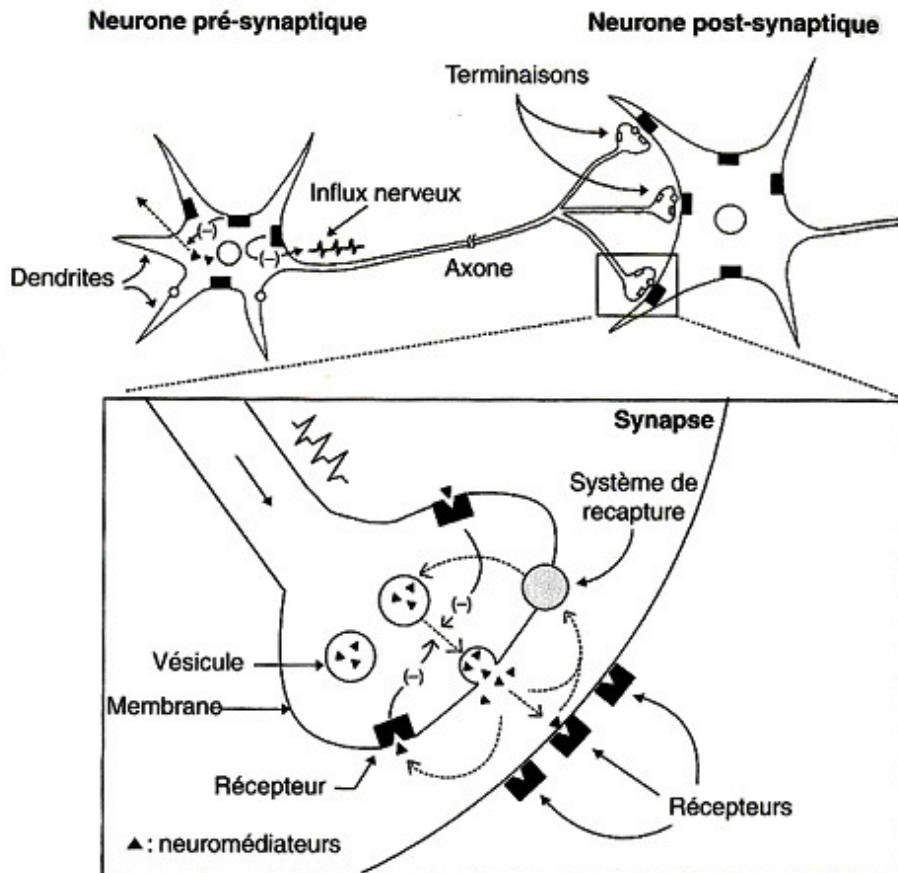


Figure 11 : Le neurone et son fonctionnement

Les neuromédiateurs sont synthétisés puis stockés dans des vésicules au sein des terminaisons nerveuses. Quand un potentiel d'action arrive à l'extrémité de l'axone, il entraîne la fusion des vésicules avec la membrane neuronale. Ces vésicules déversent alors leur contenu dans la synapse. Le neuromédiateur libéré se lie à un certain nombre de récepteurs situés sur le neurone en aval de la synapse, mais également sur des récepteurs du neurone émetteur, ce qui a pour but de freiner la synthèse et la libération du neuromédiateur.

Une fois que l'effet du neuromédiateur sur ses récepteurs est intervenu, on observe une destruction, ou une recapture par le neurone émetteur des neuromédiateurs. (13)

2. 2. Mode d'action moléculaire des drogues

La transmission des messages chimiques entre les neurones permet de comprendre comment agissent, sur le plan moléculaire, la plupart des drogues. Celles-ci interfèrent, à différents niveaux, avec le système de neurotransmission et perturbent le fonctionnement de certains systèmes neuronaux.

Un neuromédiateur joue un rôle clef dans les propriétés addictives des drogues : la dopamine. Les neurones dopaminergiques occupent une place privilégiée dans le système nerveux central, et contrôlent les conduites affectives, les émotions, le plaisir. Ils sont donc la voie commune à l'action de la majorité des drogues. (13, 5)

2. 3. Le système de récompense dopaminergique

Les altérations neurobiologiques qui sous tendent les comportements addictifs se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique.

- Le circuit mésolimbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques situés dans le tronc cérébral, au niveau de l'aire tegmentale ventrale, qui projettent, via le faisceau médian, vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens, l'amygdale, et l'hippocampe. Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, de la mémoire, et dans les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin.
- Le circuit mésocortical inclut des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, orbitofrontal, et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et dans la recherche compulsive des drogues au détriment des autres intérêts et désirs. (37)

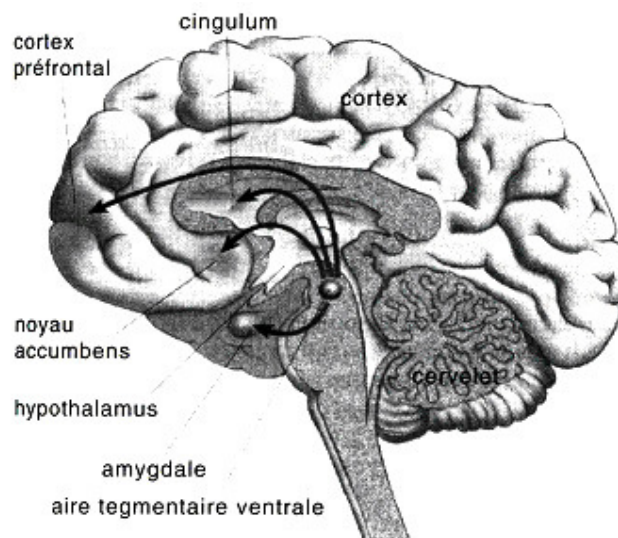


Figure 12 : Système de récompense et dépendance

Les circuits dopaminergique, mésolimbique et mésocortical fonctionnent en parallèle et interagissent à la fois entre eux, et avec d'autres aires par le biais de projections neuronales. Ce système, appelé système de récompense et de punition, ou d'approche et d'évitement, ou de plaisir et de souffrance, est le système qui gère nos désirs, plaisirs, et émotions. Il est programmé et formaté dès l'enfance en fonction des expériences de plaisir et déplaisir corporels puis émotionnels. Il apprend à reconnaître très précocement ce qui est bon ou mauvais pour soi, ce dont on peut s'approcher, ce qu'il faut éviter, puis, par extension, les situations et individus susceptibles de nous faire du bien ou de nous nuire.

Une autre modulation essentielle provient de l'axe du stress et de la corticostérone, dont les récepteurs ont été identifiés dans les neurones à la dopamine, et dans les régions du noyau accumbens et de l'amygdale. Chroniquement sollicitée, la corticostérone modifie structurellement le système de récompense, le rendant plus sensible aux drogues d'abus et autres objets d'addiction.

Les événements, émotions, et stress préparent ainsi la sensibilité et la réactivité de ce système. (5, 37)

Les nombreuses substances addictives (nicotine, alcool, cannabis, opiacés, stimulants...) divergent par leurs structures chimiques et leurs modes d'action sur une multitude de cibles moléculaires. Cependant, toutes altèrent le fonctionnement du circuit de récompense en modifiant de manières variées, et plus ou moins directes, la neurotransmission dopaminergique entre les neurones de l'aire tegmentaire ventrale et leurs neurones cibles du noyau accumbens et du cortex frontal.

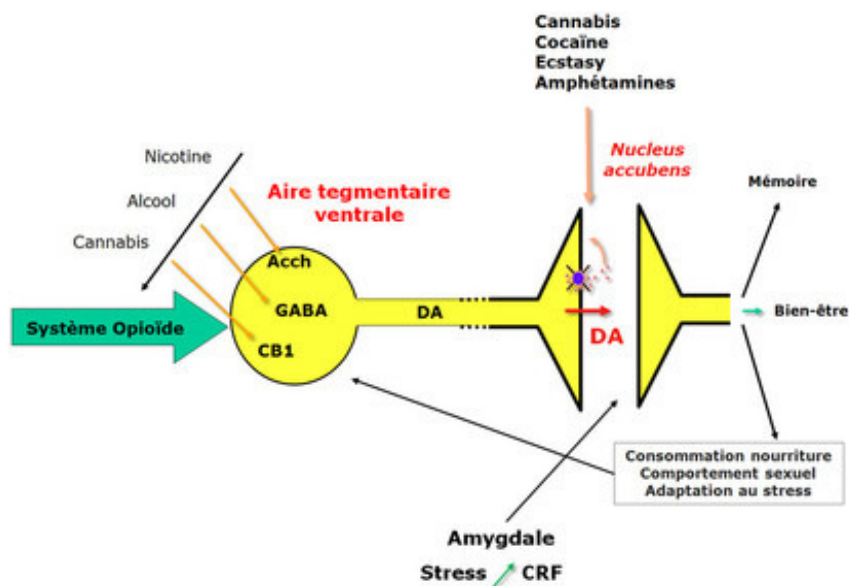


Figure 13 : Les cibles moléculaires des substances addictives

Ainsi, la neurotransmission peut être perturbée :

- par une élévation de l'activité électrique des neurones de l'aire tegmentale ventrale résultant en une augmentation de la libération de dopamine,
- par une activation des neurones à opiacés endogènes qui innervent le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale,
- par une action directe sur les neurones du noyau accumbens

Ces trois types de mode d'action conduisent à une réduction de l'activité des neurones du noyau accumbens. En effet, la dopamine, dont la libération est accrue, et certaines drogues (THC, opiacés) stimulent des récepteurs postsynaptiques couplés à un système de transduction inhibiteur.

La réduction par les drogues de l'activité neurochimique des neurones du noyau accumbens a vraisemblablement pour conséquence globale une activation des structures cérébrales supérieures – cortex frontal et système limbique – par un processus de levée d'inhibition. En effet, les neurones du noyau accumbens, cibles ultimes des mécanismes toxiques, sont des neurones GABAergiques. Leur inhibition induit une réduction du freinage □GABAergique exercé sur le complexe cortico- limbique et provoque donc indirectement une stimulation de celui-ci. Ainsi en biaisant le fonctionnement du circuit de récompense, les drogues dénaturent les composantes cognitives et affectives de la motivation et de l'aversion.

L'addiction induit au final une désadaptation du système de récompense. (38)

2. 4. Modèles animaux et addictologie expérimentale

Le système de récompense dopaminergique est exploré par des expériences d'autostimulation : des électrodes sont placées en des points précis de la base du cerveau des animaux de laboratoires. Ces animaux peuvent provoquer eux-mêmes la stimulation de leurs centres nerveux en actionnant un levier qui induit un courant électrique. Si les électrodes sont bien placées, on constate que les animaux actionnent continuellement le levier pour obtenir une stimulation. Même la douleur provoquée par une plaque chauffante placée sous le levier, ne changera pas leur comportement. On peut remplacer les électrodes par des micro cathéters diffusant des opioïdes ou autres substances chimiques induisant une dépendance, et ainsi en imprégner spécifiquement certaines régions du cerveau

Walter Rudolf Hess, prix Nobel 1949, a démontré l'existence de ces centres nerveux contrôlant certains comportements chez les animaux : par exemple, en stimulant à l'aide d'électrodes les régions hypothalamiques, il a obtenu des réactions de peur, de soif, de faim, d'agression, et de stimulation sexuelle. (5, 39)

Puis Olds et Milner, en 1954, postulent que les territoires cérébraux qui donnent lieu au phénomène d'autostimulation sont normalement impliqués dans les effets plaisants des récompenses naturelles (nourriture, eau, sexe) (40)

Dans les expériences d'autostimulation, quand l'animal actionne le levier, il est récompensé par une stimulation électrique ou une substance euphorisante, par l'intermédiaire d'électrodes ou de micro cathéters placés au niveau du système de récompense dopaminergique. On peut ainsi tester des stimuli qui renforcent le comportement d'autostimulation de l'animal, qui se traduit par une augmentation de la fréquence d'actionnement du levier.

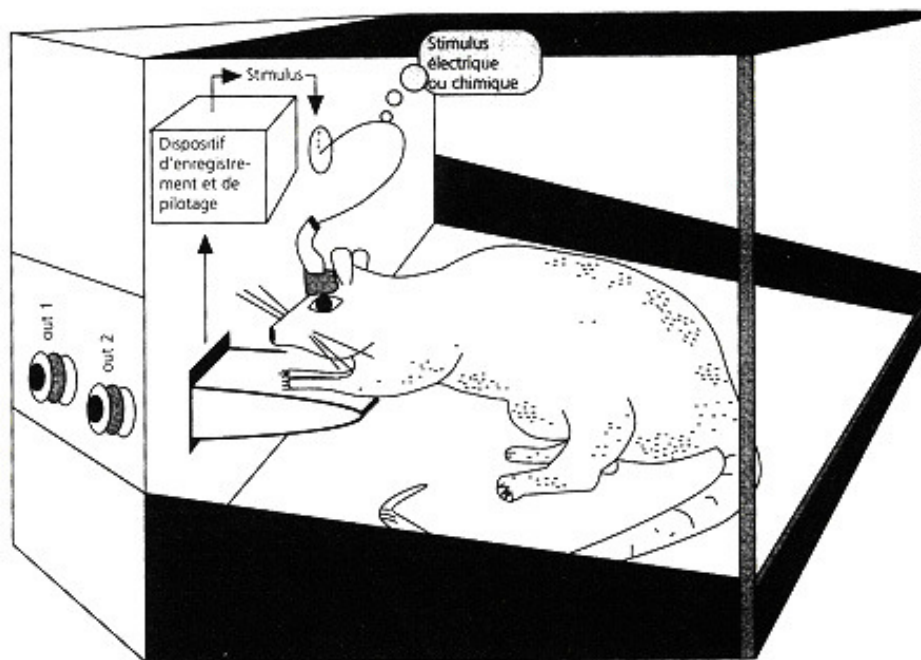


Figure 14 : Appareil d'autostimulation selon Olds (1976)

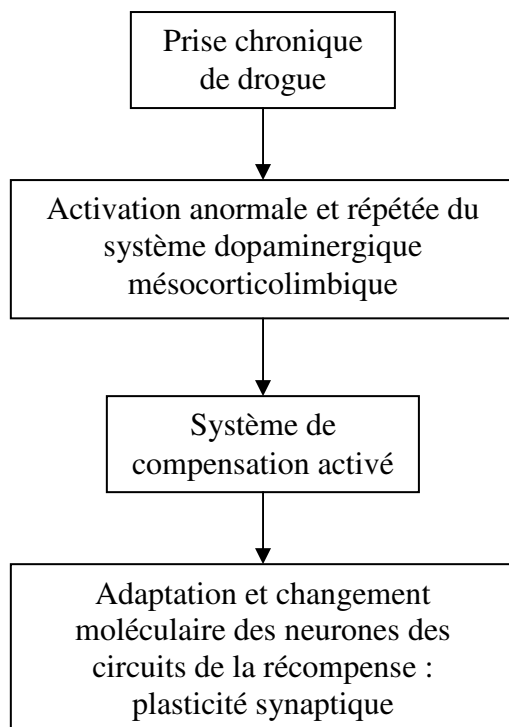
La majorité des besoins de base, comme l'alimentation et les stimulations sexuelles, agissent comme un renforcement positif. On aime reproduire ce que l'on aime.

Quand on associe les stimuli de la drogue à une odeur, un goût particulier ou une couleur, ces derniers peuvent agir comme pré stimuli, et influencer le comportement. Les drogues elles-mêmes peuvent agir comme pré stimuli : en installant deux leviers dans la cage, le premier délivrant de la nourriture après une décharge de drogue, le second de la nourriture après une décharge de placebo, on observe que les animaux font rapidement la différence entre placebo et drogue, et distinguent les deux leviers. De même, si on apprend aux animaux qu'une décharge d'opioïde est toujours associée à un deuxième stimulus (tel l'éclairage de la cage), les animaux continuent à réaliser leur comportement de renforcement en actionnant le levier jusqu'à ce que la lumière s'allume même si l'on supprime la décharge de drogue associée.

Avec ce type d'expériences, on peut mesurer les analogies ou les différences entre les drogues, et observer le rôle de l'environnement sur la reprise d'une consommation chez des personnes toxicodépendantes, indépendamment de l'appétence du produit. (5)

2. 5. Installation de l'addiction : le dérèglement du système dopaminergique de récompense

Les récompenses naturelles : aliments, boissons, activités sexuelles... et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique en stimulant la libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale dans le nucléus accumbens. Dans le cas des récompenses naturelles, l'activité neuronale dopaminergique ne dure que quelques instants, mais dans le cas de l'administration d'une drogue, la libération de dopamine est beaucoup plus longue. Le processus le plus névralgique de la toxicomanie, la dépendance, est alors atteinte à la suite de stimulations répétitives du complexe aire tegmentale ventrale/noyau accumbens. La toxicomanie devient un besoin compulsif stable car les fortes stimulations toxiques du circuit dopaminergique conduisent à de profondes et durables altérations des mécanismes de motivation/aversion. De plus, la réponse à la prise de drogue n'est pas influencée par un phénomène d'habituation : chaque nouvelle prise de produit entraînera une libération dopaminergique. (38)



La prise chronique de drogue entraîne une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique. Pour compenser cette action massive, brutale, prolongée, et répétée, des systèmes de compensation sont activés : ce sont les mécanismes opposants.

Sur le long terme, on observe des changements structuraux neuronaux, entraînés par des modifications synaptiques, cellulaires, et intracellulaires des neurones du système de récompense.

Cela se traduit par la modification de la transcription protéique de certains gènes, plus ou moins vulnérables, une désensibilisation des récepteurs et une modification de leur nombre.

Figure 15 : Habituation du système dopaminergique

Le locus caeruleus, structure du cerveau où sont localisés les corps cellulaires des neurones contenant la noradrénaline, est aussi le siège de modifications de la synthèse de certaines protéines, ce processus participant pour une large part à la dépendance physique aux opiacés et aux symptômes de sevrage qui la caractérise.

En temps normal, la stimulation des récepteurs aux opiacés μ du locus caeruleus inhibe l'activité des neurones à noradrénaline.

En cas d'exposition répétée aux opiacés, apparaît un mécanisme de compensation consistant en une augmentation de la synthèse de nombreuses protéines, en particulier de certains facteurs de transcription, qui augmentent l'excitabilité de ces neurones.

Cette hyperexcitabilité se révèle lors du sevrage, à l'interruption brutale de la stimulation des récepteurs μ , par des manifestations comportementales : instabilité psychomotrice, excitation, irascibilité, agressivité, oscillations des sentiments et de l'humeur. (37)

2. 6. Les circuits de l'addiction

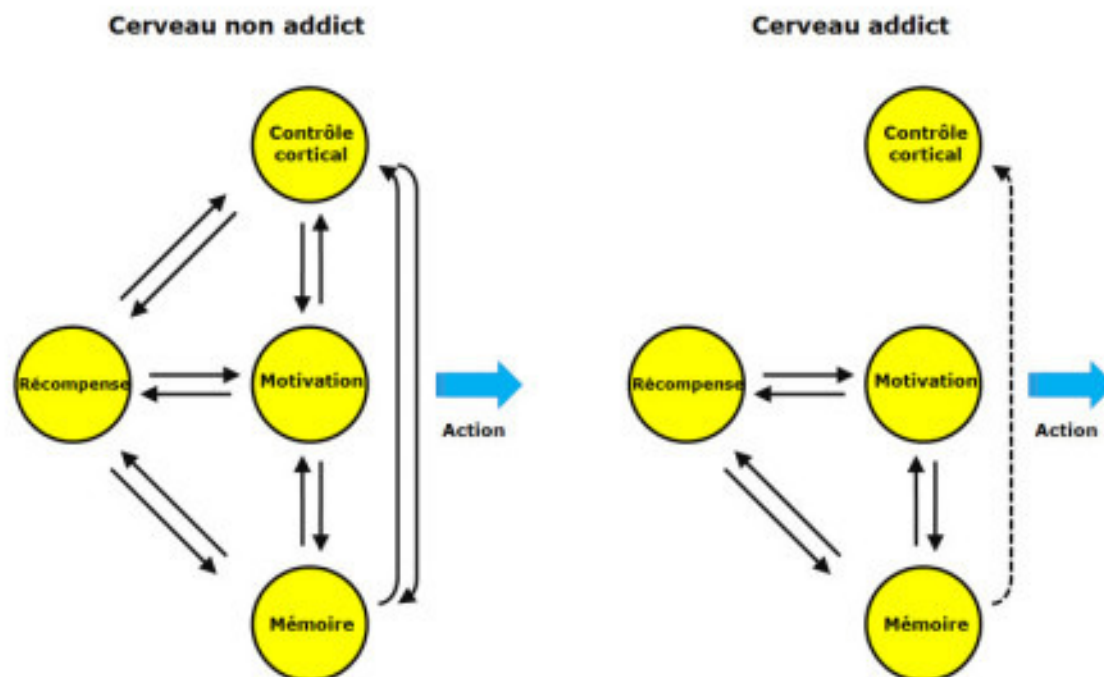


Figure 16 : Fonctionnement du cerveau addict et non addict selon Nora Volkow (2003)

En situation normale, quatre circuits interagissent ensemble

- Le circuit de la récompense : valeur d'un besoin
- Le circuit de la motivation et du sens : états internes
- Les voies de la mémoire : associations apprises
- Le contrôle cortical et intellectuel : résolution des conflits

L'équilibre entre ces quatre circuits aboutit aux actions adaptées à notre situation émotionnelle ou de besoin.

Durant l'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit, une survalorisation du besoin, la motivation à s'en procurer, l'envahissement des circuits de mémoire, et à une déconnexion du circuit de contrôle cortical inhibiteur. Le cerveau devient hypersensibilisé à la drogue et aux stimuli environnementaux qui lui sont associés, et accorde beaucoup moins d'importance aux autres intérêts, objectifs, et motivations devenus secondaires par rapport au besoin obsédant du produit. (37)

2. 7. Le cas des opiacés

Les opiacés miment l'action des endorphines sur certains de leurs récepteurs en se comportant comme des agonistes de ces récepteurs. L'intensité du début de l'effet dépend du mode de consommation : les modes d'administration rapide (injection intraveineuse, inhalation) entraînent un envahissement des sites actifs en peu de temps.

Avec des molécules à effet rapide, la sensation de montée est ressentie après un court laps de temps. Si, de plus, d'importantes quantités d'opioïdes continuent à envahir rapidement les sites actifs, le patient peut ressentir un flash.

La durée d'action d'une molécule dépend principalement de sa durée de vie : les molécules à demi vie longue s'accumulent vite en cas de consommation régulière (steady state). Elle diminue durablement l'effet des peptides opioïdes endogènes, et donc du « plaisir de vivre » et de l'appétence pour d'autres opioïdes. C'est le cas par exemple de la méthadone.

Pour les usagers de drogue, les opioïdes à demi-vie courte, entre 3 et 9 heures (héroïne, morphine, codéine mais aussi buprénorphine), sont les plus attrayants : ce sont des molécules qui permettent des variations de l'effet au cours de la journée. La perception subjective de la vie est donc très différente selon la demi-vie de la molécule utilisée. (5)

2. 8. La codéine

Les premiers cas de toxicomanie à la codéine furent décrits chez des patients auxquels on l'administrerait par voie injectable pour traiter leur dépendance à la morphine. En fait, une dépendance survient même lors d'une utilisation per os.

L'usage de la codéine s'inscrit souvent dans le cadre d'une polytoxicomanie, mais elle a longtemps servi de drogue d'appoint chez les héroïnomanes en manque, ou dans le cadre d'une tentative d'autosubstitution. Sa consommation supprime rapidement les manifestations de manque et il est facile de s'en procurer puisqu'elle est vendue sans ordonnance dans les pharmacies à un prix très faible. Les usagers en absorbent souvent cinquante à cent fois la dose thérapeutique, de façon à ressentir une certaine euphorie.

Cette utilisation a diminué depuis la généralisation des pratiques de substitution officielles (Méthadone et buprénorphine haut dosage) mais elle reste néanmoins toujours présente. (13)

3. L'évaluation de la pharmacodépendance et l'addictovigilance

3. 1. Définition de l'addictovigilance

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

Cette vigilance impose :

- Une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des produits, et les risques pour la santé publique, grâce à des systèmes de recueils de données.
- 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.

Ce dispositif de surveillance repose sur les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), assurant chacun la couverture d'une zone géographique, et formant ensemble un réseau de vigilance spécialisé dans l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives. (27)

3. 2. Que sont les CEIP-A ?

Créés de manière officielle en 1990 par la circulaire de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM), l'existence des CEIP-A a été officialisée par le décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de la pharmacodépendance, qui en précise les missions et les moyens.

A l'heure actuelle, la France est le seul pays européen à posséder ce type de réseau.

Les CEIP-A sont chargés de centraliser tous les cas d'abus ou de pharmacodépendance graves observés sur ce territoire, c'est-à-dire mortels ou susceptibles de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant un prolongement d'hospitalisation. Ce réseau est complémentaire à celui de la pharmacovigilance et possède le même rôle de veille en ce qui concerne l'abus ou la pharmacodépendance.

Les CEIP-A sont implantés dans un établissement public de santé au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique, de toxicologie clinique, ou d'un centre antipoison. Ils sont actuellement au nombre de treize (Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse).

Le CEIP-A de Nancy couvre les régions Lorraine, Alsace, Bourgogne, Franche-Comté et Champagne-Ardenne. (27, 41, 42)

3. 3. Missions des CEIP-A

On peut identifier trois grandes missions des CEIP-A définies dans le CSP (43)

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

Le recueil des données se fait par l'intermédiaire d'enquêtes annuelles ou par des notifications spontanées des professionnels de santé de cas d'abus ou de pharmacodépendance.

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

Les CEIP-A ont pour mission de contribuer à l'information des professionnels de santé et du public sur les risques d'abus et de pharmacodépendance. Ils répondent aux interrogations, mais possèdent également un site internet, rédigent des bulletins régionaux et nationaux, et organisent des réunions régionales et nationales. Ils participent aussi à la formation des différents partenaires de santé et des étudiants (médecins, pharmaciens, infirmiers, personnels des centres de soins aux toxicomanes et services d'addictologie, etc) et ont une mission d'expertise et de conseil auprès du ministre de la Santé et de la Protection Sociale.

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

Ces travaux peuvent être des travaux de recherche fondamentale comme des études précliniques ou de recherche appliquée comme le développement de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance. (42, 44)

3. 4. Place des CEIP-A dans le réseau d'évaluation de la pharmacodépendance

3. 4. 1. Au niveau national

Les CEIP-A recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives qui sont notifiés par les professionnels de santé, et les évaluent. Ces évaluations sont ensuite transmises à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP). Cette dernière propose alors des avis au Directeur de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et au Ministre de la Santé et de la Protection Sociale sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus : inscription de

substances sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, détermination des doses d'exonération, etc....

Les CEIP-A participent au dispositif TREND/SINTES (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues / Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) par l'expertise analytique et toxicologique des drogues de synthèse circulant sur les lieux festifs, et par la transmission de données validées issues de l'exploitation des outils des CEIP-A. (42, 44)

3. 4. 2. Au niveau européen

L'AFSSAPS transmet à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP-A dans le cadre de l'Action Commune sur les drogues de synthèse.

Elle transmet également à l'Agence Européenne du Médicament, l'EMA, les cas d'abus concernant les spécialités pharmaceutiques. Elle évalue également le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne, ce qui peut avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices. (42, 44)

3. 4. 3. Au niveau international

L'AFSSAPS transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives réalisés par les CEIP-A. A l'aide de ces rapports, l'OMS rend des avis scientifiques à la Commission des Stupéfiants des Nations Unies pour la mise sous contrôle international de certaines substances.

Ainsi, la France occupe-t-elle une position privilégiée qui lui permet de jouer un rôle actif au niveau de la Commission des stupéfiants des Nations Unies en initiant ou soutenant des résolutions portant, par exemple, sur la promotion des échanges d'information entre les états signataires des conventions de l'Organisation des Nations Unies (ONU), sur les drogues et nouveaux comportements. (42)

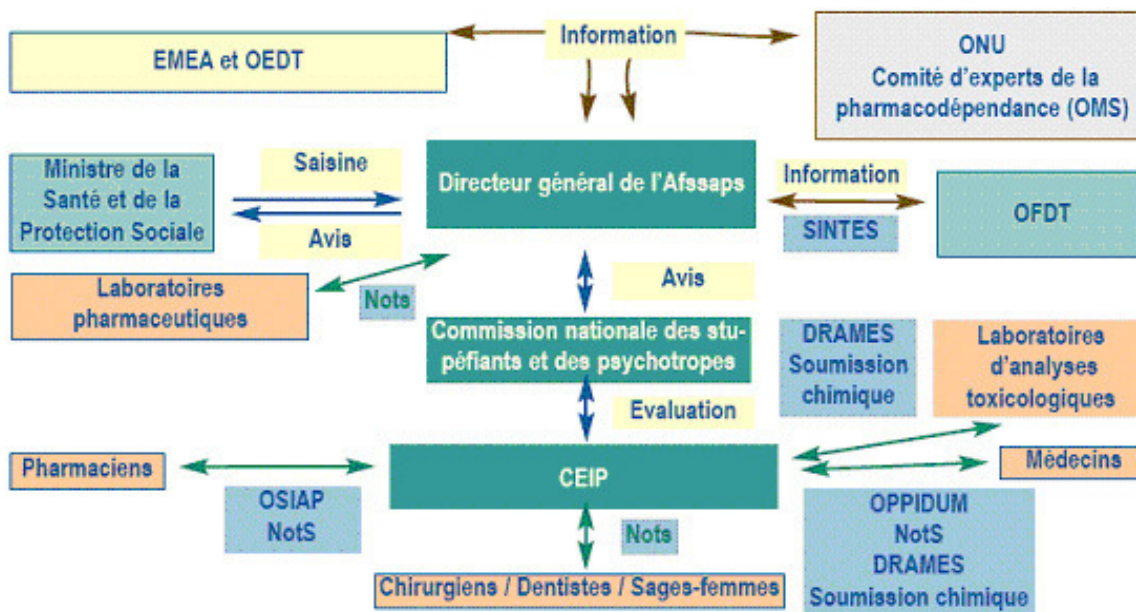


Figure 17 : Schéma du réseau national de pharmacodépendance

3. 5. Recueil de l'information et outils des CEIP-A

Le réseau des CEIP-A est la première interface entre les professionnels de santé et les organismes nationaux tels que la CNSP et l'AFSSAPS. Il existe donc différents outils adaptés aux différents types d'informations émanant des professionnels de santé et des acteurs sanitaires et sociaux. (27)

3. 5. 1. La notification spontanée ou NOTS

A tout moment, tout professionnel de santé peut réaliser une NOTS, c'est-à-dire une notification spontanée, afin de signaler toute anomalie dans la consommation de psychotropes, l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et de nouvelles associations potentiellement dangereuses. (42)

3. 5. 2. Le dispositif OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

Pour les ordonnances suspectes présentées en pharmacies d'officine, il existe le dispositif OSIAP. Ce système de recueil permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées et 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-A et leurs centres correspondants. La collecte des informations est faite au cours de deux périodes annuelles de quatre semaines chacune. (42)

3. 5. 3. Le dispositif ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

Le dispositif ASOS est un système de recueil annuel ayant pour objectif de collecter l'opinion de pharmaciens d'officine sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Il vise également à décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, décrire les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants, évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies. (45)

3. 5. 4. Le dispositif DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DRAMES est une enquête annuelle qui recueille auprès des toxicologues, analystes volontaires et des CEIP-A les cas de décès survenant chez les toxicomanes. Les substances en cause sont ainsi identifiées et quantifiées. DRAMES permet également d'obtenir une estimation plus précise du nombre de décès liés à la drogue en France et d'évaluer la dangerosité des substances impliquées. (45)

3. 5. 5. Le dispositif OPPIDUM : Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OPPIDUM est un programme anonyme et annuel recueillant des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins spécialisés, ou suivis en ambulatoire. La collecte des informations est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'une enquête transversale, auprès de patients sous traitement de substitution ou présentant une pharmacodépendance. 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. (42)

3. 5. 6. Le dispositif OPEMA : Observation des Pharmacodépendances En Milieu Ambulatoire

OPEMA est une enquête pharmacoépidémiologique nationale transversale conduite auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP-A. Elle a pour objectif principal de recueillir des informations sur les caractéristiques socio démographiques, les consommations de produits et l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, usagers de substances actives illicites ou 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. La première enquête a eu lieu en novembre 2008. (45)

3. 5. 7. Le dispositif 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 œuvre 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). (45)

TROISIEME PARTIE

–

Usage détourné – Le cas de la codéine

1. Cas particulier du Néo-Codion®

1. 1. RCP du Néo-Codion® (46)

Le Néo-Codion® existe sous plusieurs formes : les comprimés, le sirop pour adulte, le sirop enfant, et le sirop nourrisson.

L'usage détourné de ce produit concerne principalement la forme comprimé adulte, très peu la forme sirop adulte. La quantité de codéine comprise dans le sirop enfant le rend inintéressant pour un usage détourné. La forme nourrisson ne contient pas de codéine.

Nous nous intéresserons donc uniquement à la forme comprimé.

1. 1. 1. Forme pharmaceutique et présentation

C'est un comprimé enrobé de couleur verte, conditionné en boîte de 20 comprimés, sous plaquettes thermoformées de 10.



Figure 18 : Aspect du packaging et des comprimés de Neo-Codion®

1. 1. 2. Composition

- Principes actifs par comprimé :

25 mg de codéine camphosulfonate, soit 14,93 mg de codéine base par comprimé

100 mg de sulfogaïacol

20 mg d'extrait hydroalcoolique mou de Grindélia

- Excipients du noyau :

Terre d'infusoire, kaolin lourd, silice hydratée, glucose liquide, paraffine liquide légère, amidon de blé, stéarate de magnésium, talc, laurylsulfate de sodium, carboxyméthylamidon sodique

- Excipients d'enrobage

Gomme laque, colophane, talc, gélatine, gomme arabique, saccharose, dioxyde de titane (E 171), cire de carnauba, éthylvaniline, jaune orangé S (E 110), bleu patenté V (E 131)

Teneur en glucose : 9 mg

Teneur en saccharose : 168 mg

1. 1. 3. Indication

La codéine joue ici un rôle antitussif, le sulfogaiacol est un expectorant et un fluidifiant des sécrétions bronchiques. L'extrait de grindélia a une visée antitussive.

D'après le Vidal, l'association d'un antitussif et d'un expectorant ne se justifie pas.

1. 1. 4. Posologie

Il faut tout d'abord vérifier l'absence d'autre prise médicamenteuse contenant de la codéine ou un autre antitussif central : la dose de codéine à ne pas dépasser étant de 120mg par jour chez l'adulte, de 1mg/kg chez l'enfant de 20 à 50 kg, et de 0,5mg/kg chez l'enfant de 13 à 20 kg.

La forme comprimé, ainsi que le sirop adulte sont réservés à l'adulte.

La posologie usuelle chez l'adulte est de 1 comprimé ou une cuillère à soupe de sirop par prise, à renouveler au bout de 6 heures si besoin, sans dépasser quatre prises par jour.

Le traitement doit être de courte durée et limité aux moments où survient la toux.

Chez le sujet âgé, la posologie initiale sera diminuée de moitié, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

1. 1. 5. Contre indications, mises en garde et précautions d'emploi

1. 1. 5. 1. Contre indications absolues

L'hypersensibilité à l'un des constituants.

L'insuffisance respiratoire, la toux de l'asthmatique.

L'association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) : risque de diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

L'allaitement : la codéine passe dans le lait maternel. Il a été rapporté des cas d'hypotonie et de pause respiratoire chez des nourrissons, après ingestion par les mères à dose supratherapeutique.

Les enfants de moins de 30 mois pour la forme sirop enfant.

1. 1. 5. 2. Contre indications relatives

L'association avec de l'alcool : majoration de l'effet sédatif.

1. 1. 5. 3. Mise en garde

Un traitement prolongé à forte dose peut, par la présence de codéine, conduire à un état de dépendance. De même, les médicaments contenant de la codéine peuvent induire une réaction positive à un contrôle antidopage.

Avant de prescrire un traitement antitussif, il est important de rechercher les causes de toux qui requièrent un traitement spécifique (origine cancéreuse, iatrogène, liée à un reflux gastro œsophagien...).

De même, il faut respecter les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire.

Si la toux résiste au traitement antitussif, il convient de réexaminer tout d'abord la situation clinique au lieu d'augmenter la dose.

1. 1. 5. 4. Précautions d'emploi

Il faut faire preuve de prudence en cas d'hypertension intracrânienne, qui peut être majorée par la codéine. En cas d'insuffisance hépatique ou chez le sujet âgé, mieux vaut diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie conseillée, et l'augmenter si besoin en fonction de la tolérance.

1. 1. 6. Interactions médicamenteuses

1. 1. 6. 1. Contre indiquées

Les associations avec un agoniste antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) sont contre indiquées : il y a un risque de diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec apparition d'un syndrome de sevrage.

1. 1. 6. 2. Déconseillées

Les associations avec de l'alcool (boissons alcoolisées, médicaments contenant de l'alcool...) peuvent conduire à une majoration de l'effet sédatif. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

1. 1. 6. 3. A prendre en compte

L'association avec un autre dépresseur du système nerveux central - dérivés morphiniques (analgésique ou traitement de substitution), benzodiazépines et autres anxiolytiques (carbammates, captodiame, étifoxine), hypnotiques, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide - peut causer une majoration de la dépression centrale, avec altération de la vigilance, ce qui rend dangereuse la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

L'association avec les barbituriques, les benzodiazépines, ou les dérivés morphiniques, augmente le risque de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

1. 1. 7. Grossesse et allaitement

1. 1. 7. 1. Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine. Cependant, les études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine.

La prise chronique par la mère de codéine, quelle que soit la dose, durant les trois derniers mois de la grossesse peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau né.

En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau né.

En conséquence, l'utilisation de la codéine chez la femme enceinte ne doit être envisagée que ponctuellement, et que si nécessaire.

1. 1. 7. 2. Allaitement

La codéine passe dans le lait maternel : quelques cas d'hypotonie et de pause respiratoire ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à dose supratherapeutique.

La prise de Néo-Codion® en cas d'allaitement est donc contre indiquée.

1. 1. 8. Conduite et utilisation de machines

La présence de codéine dans ce médicament peut entraîner une somnolence, et rendre dangereuses l'utilisation de machines et la conduite de véhicules.

Un pictogramme de niveau 1 est gravé sur la boîte du médicament.

1. 1. 9. Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais sont plus rares et plus modérés : constipation, somnolence, état vertigineux, nausées, vomissements....

Rarement, il peut se produire un bronchospasme, une réaction allergique cutanée en cas d'hypersensibilité à un constituant.

Aux doses supratherapeutiques, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau né de mère intoxiquée à la codéine.

1. 1. 10. Surdosage

Chez l'adulte, les symptômes de surdosage sont la dépression aigüe des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), la somnolence, un rash, des vomissements, un prurit, de l'ataxie....

Chez l'enfant, les symptômes seront bradypnée, pause respiratoire, myosis, convulsions, flush et oedème du visage, éruption urticarienne, collapsus, rétention d'urine. Le seuil toxique est à 2 mg par kilo.

Le traitement consiste en une assistance respiratoire si nécessaire, et de la naloxone en cas d'intoxication massive.

1. 1. 11. Prescription, délivrance et prise en charge

Ce médicament n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale (car son Service Médical Rendu est insuffisant).

L'AMM date du 12/08/1996.

Il est commercialisé en France par le laboratoire Bouchara-Recordati.

1. 2. Statut réglementaire dans les pays européens

1. 2. 1. En France

Ce médicament sous forme comprimé bénéficie des conditions d'exonération de la codéine car la quantité de codéine totale remise au public est de 298,4 mg (inférieure à 300 mg pour bénéficier de l'exonération) et la quantité de codéine par comprimé est de 14,92 mg (inférieure à 20 mg par unité de prise pour bénéficier de l'exonération).

Il est donc disponible sous Prescription Médicale Facultative (PMF) : on peut se le procurer librement en officine, avec cependant une limitation de la délivrance à une seule boîte.

1. 2. 2. En Europe

La spécialité Néo-Codion® est exportée au Luxembourg et en Suisse.

Au Luxembourg, le Néo-Codion® sous forme comprimé, sirop adulte, et sirop enfant, est soumis à une prescription médicale. La forme sirop nourrisson, ne contenant pas de codéine, est sous PMF.

Spécialité	Pays d'enregistrement	Statut réglementaire
NéoCodion®, comprimé enrobé	Luxembourg	Date d'AMM : 05 janvier 1967 Soumis à la prescription médicale
NéoCodion® Adultes, sirop	Luxembourg	Date d'AMM : 05 janvier 1967 Soumis à la prescription médicale
NéoCodion® Enfants, sirop	Luxembourg	Date d'AMM : 05 janvier 1967 Soumis à la prescription médicale
NéoCodion® Nourrissons, sirop	Luxembourg	Date d'AMM : 05 janvier 1967 Non soumis à la prescription médicale

Tableau 12 : Statut du Néo-Codion® au Luxembourg

En Suisse, les traitements antitussifs font l'objet d'une PMF. Deux spécialités font cependant exception : Néo-Codion® comprimé et Codéine Knoll comprimé (50 mg par comprimés) nécessitent une prescription médicale.

1. 3. Etat des lieux du problème de l'usage détourné du Neo-Codion®

1. 3. 1. Introduction

Il est très clairement démontré que le Néo-Codion® est utilisé en substitution sauvage par les usagers de drogues. En effet, il est disponible en vente libre dans n'importe quelle officine et constitue depuis très longtemps un « dépannage d'urgence » pour les usagers d'héroïne, du fait de la présence de camphosulfonate de codéine dans sa composition.

Même si le Néo-Codion® n'est pas le seul médicament codéiné détourné d'usage en France, dans les années 90, il faisait partie des médicaments les plus consommés par les sujets pharmacodépendants aux opiacés.

A l'arrivée des Traitements de Substitution Orale (TSO) – Méthadone et buprénorphine - cet usage s'est peu à peu modifié, en fréquence, population, et effets recherchés.

Cette modification entraîne donc des questions sur le statut réglementaire du Néo-Codion®, et plus généralement de la codéine à dose exonérée dans ses diverses associations. (47)

Pour suivre l'évolution de l'usage, ou plutôt du mésusage du Néo-Codion®, les CEIP ont utilisé leurs différents outils de recueil de données.

Nous vous en présentons la synthèse ci-après, sur une période allant de 1992 à 2008.

1. 3. 2. Matériel et méthode

1. 3. 2. 1. Enquête officinale

En 1992, 1997, 2001, 2002 et 2008 a eu lieu une enquête officinale qui s'est déroulée sur une semaine. Ces enquêtes ont été réalisées par un réseau de pharmacies sentinelles, volontaires. Il s'agissait pour elles de recueillir des données sur les clients voulant se procurer du Néo-Codion®, sur le type de demandes, et sur l'usage qui en était fait.

Les officines participantes ont reçu un formulaire type de recueil comportant des informations sur :

- Le client (habituel, âge, sexe, ...)
- La demande (pour qui, nombre de boîtes, de flacons, ...)
- L'usage (RCP, détourné)
- Et d'autres informations (médicaments associés, observations,...)

La prescription de Néo-Codion® comme antitussif l'hiver pouvant constituer un biais, l'évaluation du détournement d'usage du Néo-Codion® s'est aussi faite grâce à des enquêtes réalisées pendant l'été. (48)

1. 3. 2. 2. Outils des CEIP-A

1. 3. 2. 2. 1. Enquête OPPIDUM

La collecte des informations est réalisée chaque année (au niveau national depuis 1997), sous la forme d'une enquête auprès de patients sous traitement de substitution ou présentant une pharmacodépendance, hospitalisés, ou en ambulatoire. (42)

1. 3. 2. 2. 2. Enquête DRAMES

DRAMES est une enquête annuelle qui recueille auprès des toxicologues, analystes volontaires et des CEIP les cas de décès survenant chez les toxicomanes. (42)

1. 3. 2. 2. 3. Enquête OSIAP

Ce système de recueil permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées collectées par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine. La collecte des informations est faite au cours de deux périodes annuelles de quatre semaines chacune, en mai et novembre. (42)

1. 3. 2. 2. 4. Signalements NOTS

La notification spontanée permet à tout professionnel de santé de signaler une anomalie dans la consommation du produit, hors des périodes d'enquêtes. La collecte de données se fait donc en continu. (42)

1. 3. 2. 3. Autres données

1. 3. 2. 3. 1. Déclaration auprès du réseau des CRPV et de la pharmacovigilance des laboratoires Bouchara-Recordati

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R5144-1 du CSP, ainsi que leur prévention.

Elle permet aux professionnels de santé et aux industriels de notifier les effets indésirables à un réseau de 31 centres régionaux. Les informations sont ensuite enregistrées, évaluées, et permettent l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament, la mise en place d'enquête ou d'étude d'analyse de risque et si besoin la prise de mesures correctives. (48)

1. 3. 2. 3. 2. Chiffres de vente du Néo-Codion® et des TSO, selon les déclarations des laboratoires dans le cadre de la taxe annuelle

Tous les médicaments et produits bénéficiaires d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doivent faire l'objet d'une déclaration par le laboratoire titulaire de l'AMM. Le montant de la vente de chaque produit, permet ensuite de déterminer une taxe annuelle, fixée par le CSP (article L5121-17 et D5121-67). Cette taxe est versée à l'AFSSAPS.

Cela permet chaque année d'avoir une idée précise de la vente de variété unitaire, c'est-à-dire de présentations qui ne diffèrent entre elles que par la taille du conditionnement, et possède la même quantité de principe actif sous la même forme pharmaceutique. (49)

1. 3. 2. 3. 3. Chiffres de prescription du Néo-Codion®

Les chiffres de prescriptions sont recueillis par la base de données EPPM, ex DOREMA (Etude Permanente de la Prescription Médicale). Cette base rassemble un panel de médecins (400 généralistes et 435 spécialistes) dont toutes les prescriptions et renseignements complémentaires sur le patient sont notifiés une semaine par trimestre. Nombre de visites, diagnostics, prescriptions et effets attendus, sont comptabilisés, et permettent de vérifier le bon usage du médicament en accord avec les recommandations de l'AMM. Cette base rassemble uniquement les données des prescriptions de ville. (48)

1. 3. 3. Résultats

1. 3. 3. 1. Enquête officinale

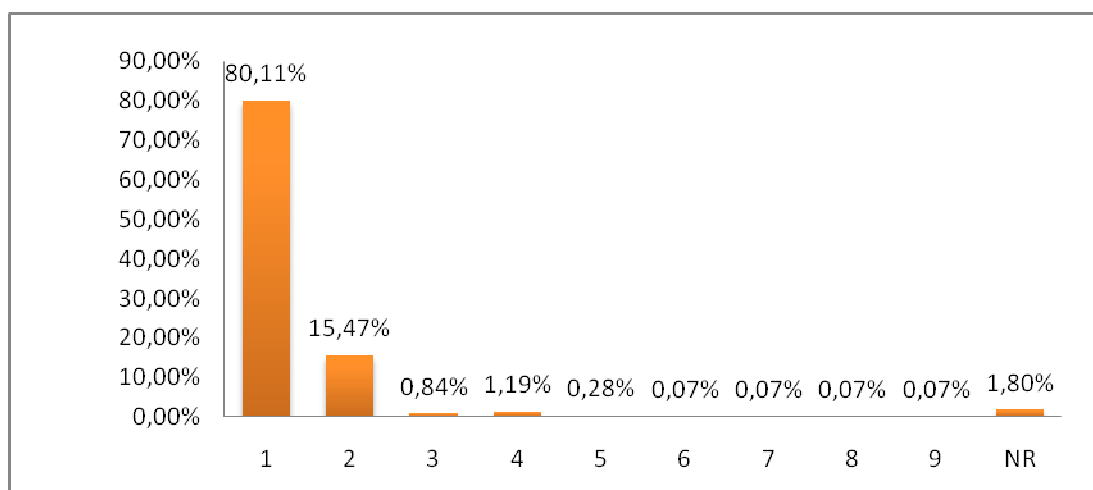
1. 3. 3. 1. 1. Résultats de l'année 2008

1. 3. 3. 1. 1. 1. Données générales

L'enquête 2008 a eu lieu du 23 au 28 juin.

1907 officines ont été sollicitées, 862 ont répondu, ce qui représente un taux de participation de 45,2%. Parmi ces 862 officines, 502 ont délivré du Neo-Codion®, soit 58,2% des pharmacies participantes.

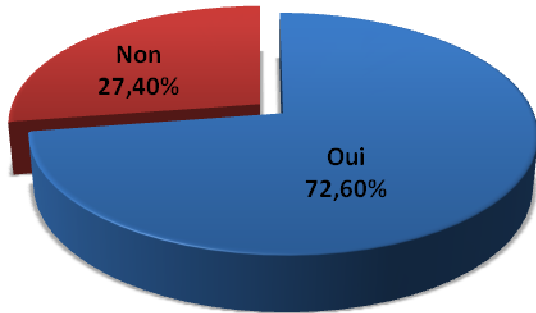
Durant cette période, il y a eu 1428 demandes de Néo-Codion®. En moyenne, le nombre de demande par semaine et par pharmacie est de 1,7, et le nombre de boîtes demandées est de 1,38. Les pharmacies délivrent un nombre moyen de 1,22 boîte par client. (48)



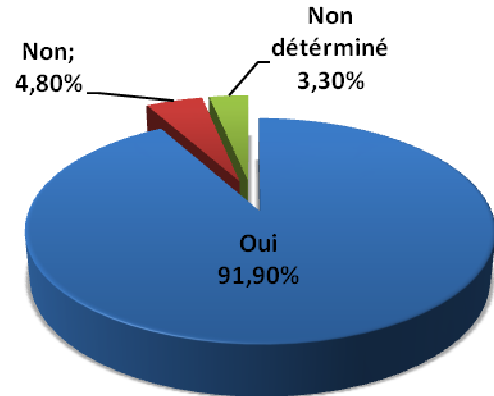
Graphique 1 : Pourcentage de nombre de boîtes de Néo-Codion demandées par client en 2008

1. 3. 3. 1. 1. 2. Caractéristiques du client

Dans 72,6 % des cas il s'agit d'un client habituel de la pharmacie, et la demande est faite pour lui-même dans 91,9% des cas.



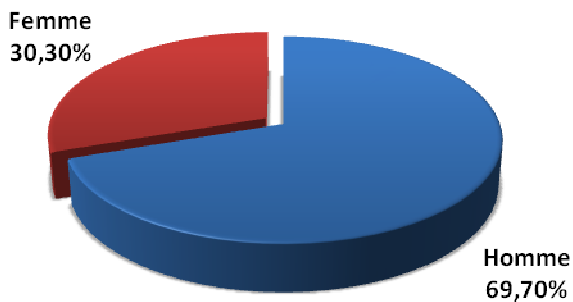
Graphique 2 : Profil du demandeur : client habituel ou non



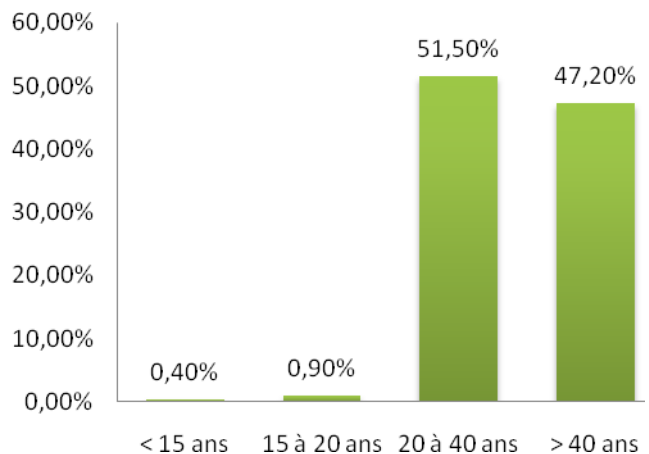
Graphique 3 : Demande pour le client lui-même ou non

Le demandeur est dans 69.7% des cas un homme, dans 30,3% des cas une femme.

Il est compris dans la tranche d'âge 20 à 40 ans dans 51.5% des cas, et dans celle de plus de 40 ans dans 47,2 % des cas. Les moins de 20 ans ne représentent qu'une proportion minimale : 0,9% des 15 à 20 ans et 0,4% des moins de 15 ans. (48)



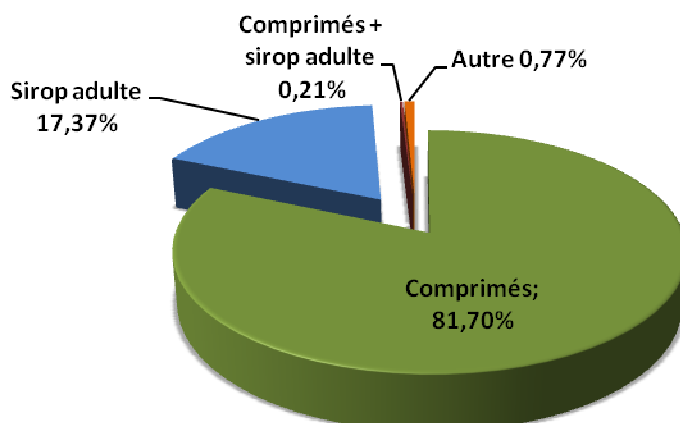
Graphique 4 : Sexe des consommateurs de Néo-Codion en 2008



Graphique 5 : Répartition de l'âge des consommateurs de Néo-Codion en 2008

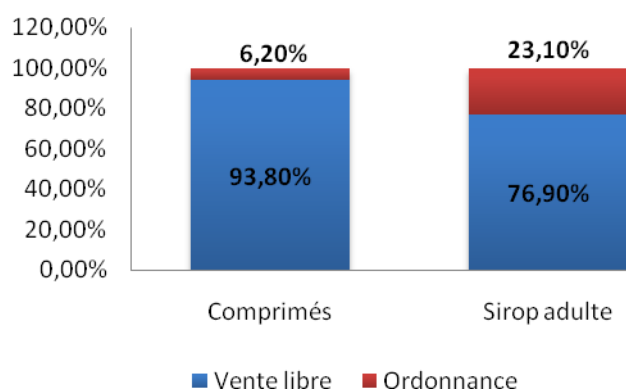
1. 3. 3. 1. 1. 3. Le type de demande

Les comprimés représentent la forme pharmaceutique la plus vendue (81,7 %).



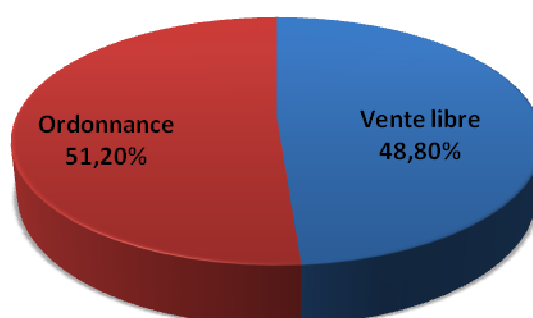
Graphique 6 : Formes de Néo-Codion® délivrées en 2008

La vente se fait sans ordonnance dans 93,8% des cas pour les comprimés, et dans 76,9% des cas pour le sirop adulte.



Graphique 7 : Type de délivrance selon la forme en 2008

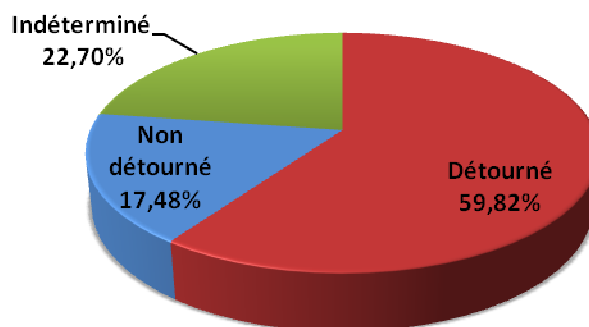
Dans le cas d'une utilisation conforme à l'AMM, 48,8% des usagers présentent une ordonnance. (48)



Graphique 8 : Utilisation conforme à l'AMM ou non en fonction de la délivrance

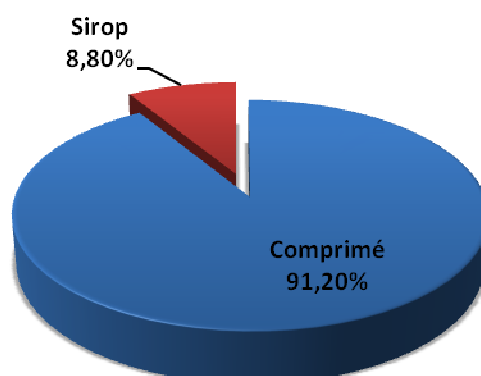
1. 3. 3. 1. 1. 4. L'usage détourné

Dans cette étude, les pharmaciens ont estimés que dans 59,9% des cas, la demande de Néo-Codion® avait pour but un détournement d'usage. Cette valeur n'est pas forcément révélatrice de la réalité car dans 22,7 % des cas, les pharmaciens n'ont pas pu se prononcer sur l'usage du produit.



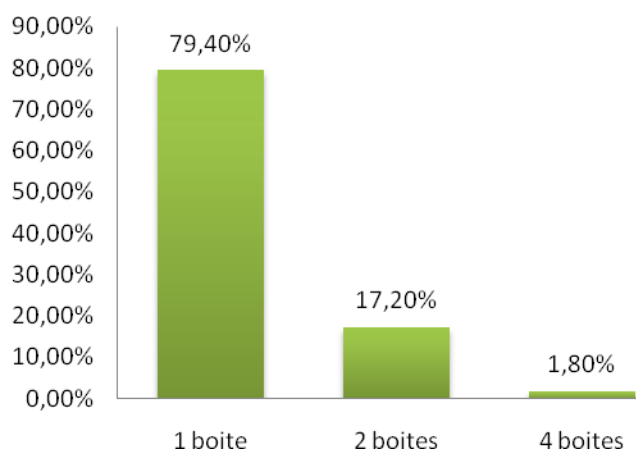
Graphique 9 : Usage du Néo-Codion® en 2008

Dans 91,2 % des cas, le Néo-Codion® qui sera utilisé de manière détournée sera sous forme comprimé, et seulement dans 8,8% des cas, ce Néo-Codion® détourné le sera sous forme sirop adulte.



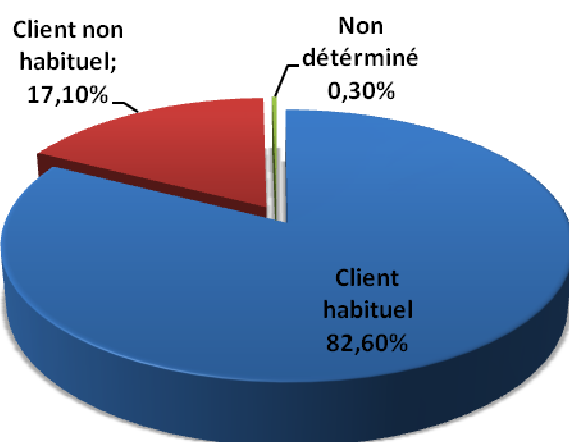
Graphique 10 : Usage détourné selon la forme du Néo-Codion® en 2008

Les usagers détournant le Néo-Codion® demandent dans la majorité des cas une seule boîte (79,4%), dans 17,2% des cas deux boîtes, et dans 1,8% des cas quatre boîtes.



Graphique 11 : Proportion du nombre de boîtes de Néo-Codion® demandées pour un usage détourné en 2008

Parmi les usagers détournant le Néo-Codion®, 82,6 % sont des clients habituels (48)



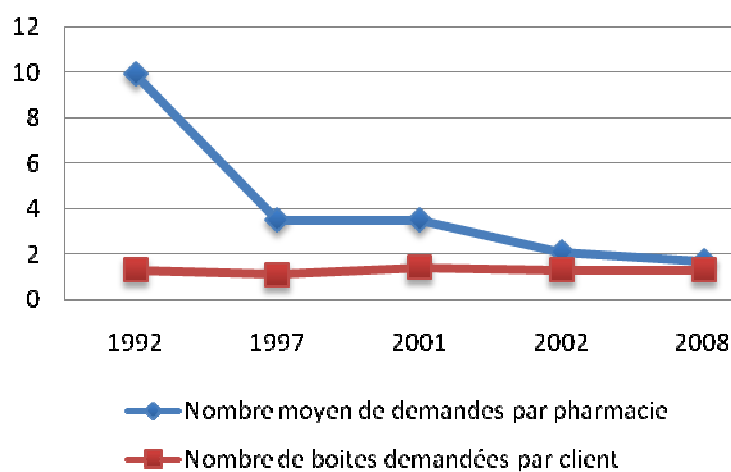
Graphique 12 : Proportion de patients habituels ou non faisant un usage détourné du Néo-Codion® en 2008

1. 3. 3. 1. 2. Résultats comparatifs des cinq enquêtes entre 1992 et 2008

Années	1992	1997	2001	2002	2008
Nombre de pharmacies	96	525	731	648	862
Nombre de demandes de Néo-Codion®	958	1837	2539	1365	1428
Nombre moyen de demandes par pharmacie	9,9	3,5	3,5	2,1	1,7
Nombre de boîtes demandées par client	1,3	1,1	1,4	1,3	1,3
Sexe :					
<i>Hommes</i>	77%	73,80%	65,9%	67,2%	69,7%
<i>Femmes</i>	23%	26,20%	33,6%	32,8%	30,3%
<i>Sex ratio</i>	3,3	2,8	2	2	2,3
Client habituel :					
<i>Oui</i>	62,10%	64%	75,6%	76,3%	72,6%
<i>Non</i>	37,10%	36%	22,8%	23,3%	27,4
<i>NR</i>			1,6%	0,4%	0,7%
Usage détourné :					
<i>Oui</i>	62,90%	64%	55,1%	71,4%	59,9%
<i>Non</i>	37,10%	36%	30,5%	13,5%	17,4%
<i>NR</i>			14,4%	15,1%	22,7%

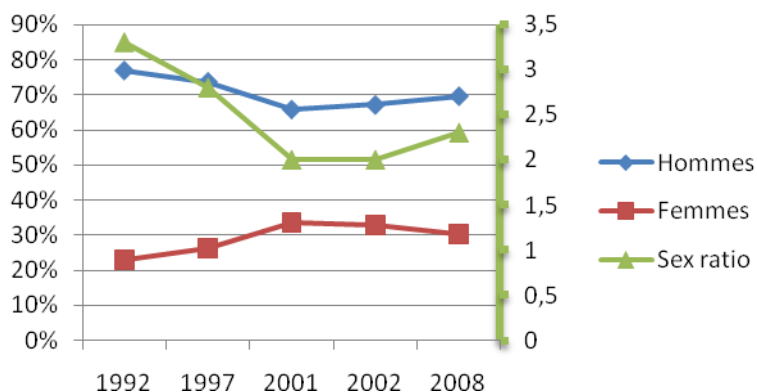
Tableau 13 : Données de l'enquête officinale de 1990 à 2008

On observe en particulier que le nombre moyen de demandes pour du Neo-Codion® par pharmacie a très fortement diminué, particulièrement entre 1992 et 1997, Subutex® et Méthadone® ayant été commercialisés durant cette période. Cette baisse de la demande se poursuit mais de manière beaucoup moins importante au fil des années. Le nombre de boîtes demandé reste, quant à lui, relativement stable d'une étude à l'autre.

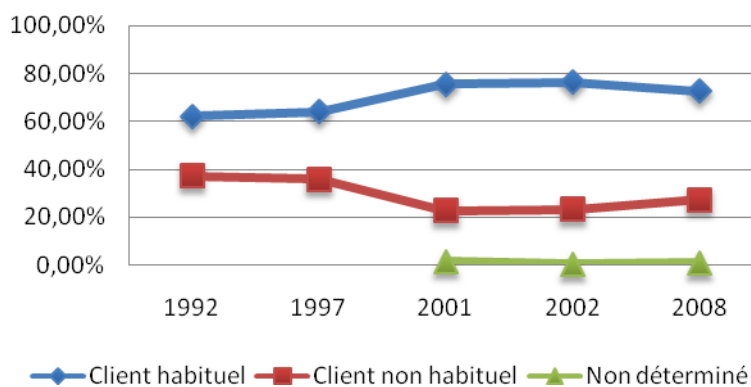


Graphique 13 : Evolution du nombre moyen de demandes de Néo-Codion® par pharmacie et par semaine et du nombre moyen de boîtes demandées par client de 1992 à 2008

L'acheteur de Néo-Codion® type est un homme, client habituel de la pharmacie, et ce dans trois quarts des cas, quelle que soit l'année d'étude.

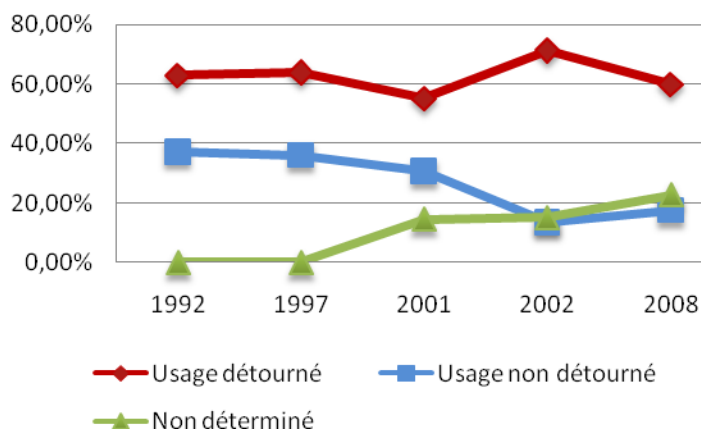


Graphique 14 : Evolution du sex ratio des consommateurs de Néo-Codion® de 1992 à 2008



Graphique 15 : Evolution du profil du client de 1992 à 2008

On observe entre 2002 et la dernière enquête de 2008 une baisse de l'usage détourné : 71,4% en 2002 contre 59,9 % en 2008, mais le nombre de cas où l'usage n'a pu être déterminé par les pharmaciens est très important, et peut donc être responsable de cette baisse. (48)



Graphique 16 : Evolution du type d'usage du Néo-Codion® de 1992 à 2008

1. 3. 3. 2. Outils des CEIP-A

1. 3. 3. 2. 1. Enquête OPPIDUM (48)

1. 3. 3. 2. 1. 1. Résultats de l'enquête du 20 octobre 2008

Un total de 11027 fiches produits ont été recueillies, dont 16 fiches Néo-Codion®, soit 0,1% des produits consommés décrits.

1. 3. 3. 2. 1. 1. 1. Caractéristiques du sujet consommateur de Neo-Codion®

D'après les données de ces fiches, la consommation de Néo-Codion® concerne des hommes dans 88% des cas. Les consommateurs font partie dans 50% des cas de la classe d'âge 35-45 ans (âge moyen 38,9 ans). Dans 56% des cas, les sujets consommateurs de Neo-Codion® bénéficient d'un TSO.

1. 3. 3. 2. 1. 1. 2. Le type de demande

Dans 81% des cas, le produit est obtenu en vente libre.

1. 3. 3. 2. 1. 1. 3. L'usage détourné

La consommation est quotidienne dans 44% des cas, et la prise est toujours supérieure à l'AMM. La voie orale est exclusive.

1. 3. 3. 2. 1. 2. Résultats comparatifs des enquêtes de 1990 à 2008

1. 3. 3. 2. 1. 2. 1. Données générales

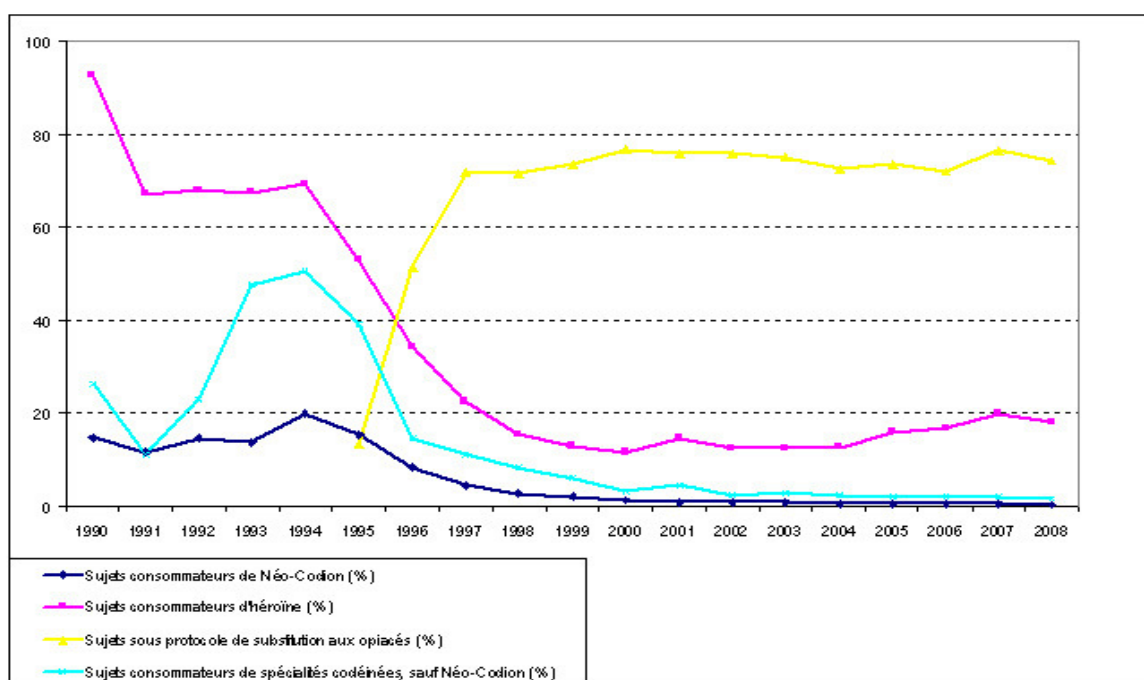
Les données de l'enquête annuelle OPPIDUM sont nationales depuis 1997.

Le nombre de sujets consommateurs de Néo-Codion® inclus dans OPPIDUM est depuis plusieurs années extrêmement faible (moins de 25 depuis 2004). Il faut donc conserver une certaine prudence dans l'analyse des données obtenues.

Année	2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nombre total de produits	6875	100	6968	100	7514	100	7737	100	10715	100	11027	100
Nombre total de codéinés	46	0,7	42	0,6	39	0,5	36	0,5	44	0,4	38	0,3
Nombre total de Néo-Codion®	27	0,4	19	0,3	20	0,3	15	0,2	22	0,2	16	0,1

Tableau 14 : Données de l'étude OPPIDUM de 2003 à 2008

On observe entre 1990 et 2008 une baisse importante du nombre de consommateurs de Neo-Codion® et d'autres produits codéinés. Cette diminution est particulièrement marquée dans les années 1995-1994 avec l'avènement des traitements substitutifs.

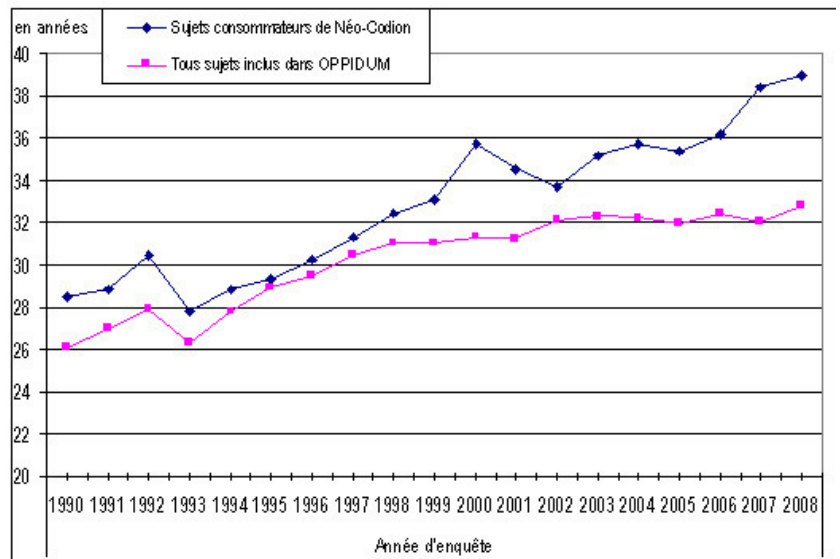


Graphique 17 : Evolution des proportions de consommation de Néo-Codion®, de produits codéinés, d'héroïne et de traitement de substitution aux opiacés de 1990 à 2008

1. 3. 3. 2. 1. 2. 2. Caractéristiques du sujet consommateur de Néo-Codion®

On constate un vieillissement marqué de l'âge des consommateurs de Neo-Codion® (29 ans en 1990 à 39 en 2008 pour les consommateurs de Neo-Codion®, contre 26 ans en 1990 à 33 ans en 2008 pour tous les sujets inclus dans l'enquête)

Il n'y a pas d'émergence de tranche de consommateurs de moins de quinze ans, et on observe même une diminution des moins de vingt ans, au profit des plus de quarante ans.



Graphique 18 : Evolution de l'âge du sujet consommateur de Néo-Codion® par rapport à celui du sujet inclus dans OPPIDUM

Dans la majorité des cas, le consommateur de Néo-Codion® est un homme (52% en 2007, 88% en 2008)

Le nombre moyen d'année de consommation, oscille selon les années, entre 4,75 en 1993 et 14,29 en 2007. La tendance est à l'augmentation de ce nombre d'années de consommation au fur et à mesure des études. Cela corrobore cette idée de population vieillissante, consommatrice de Néo-Codion® depuis des années, et se renouvelant peu.

1. 3. 3. 2. 1. 2. 3. Le type de demande

Dans une très grande majorité des cas (81 à 93% selon les années d'étude), le produit est obtenu en vente libre, et est consommé sur des durées supérieures à un an. Cependant la consommation quotidienne est en baisse : 70% en 2003 pour 44% en 2008.

1. 3. 3. 2. 1. 2. 4. L'usage détourné

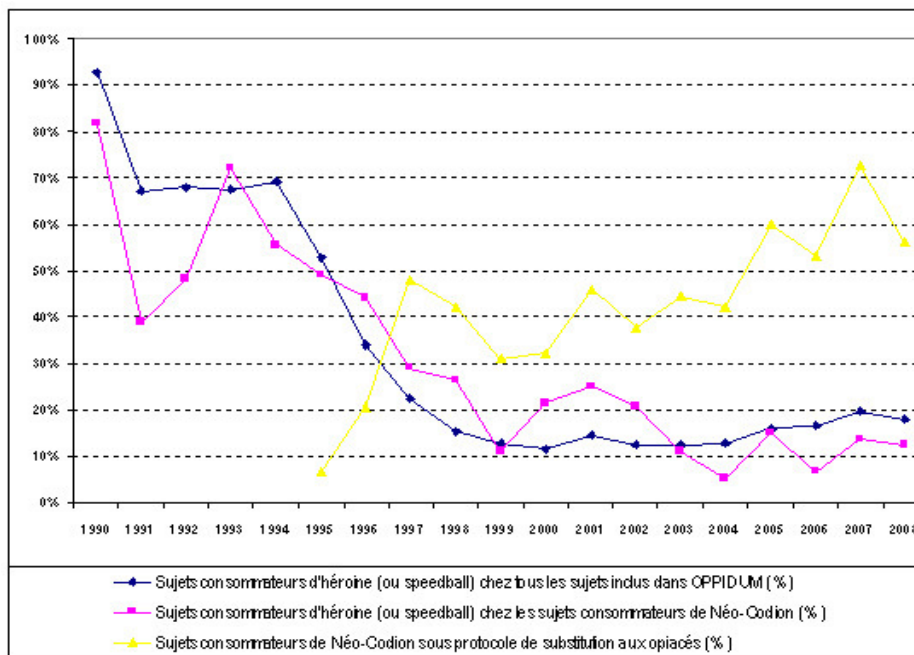
Les consommations de Néo-Codion® sont très largement supérieures aux recommandations de l'AMM (un comprimé toute les six heures sans dépasser quatre par jour, soit 60 mg de codéine) : on observe des consommations pouvant aller jusqu'à 17 fois les doses de l'AMM ! La médiane de consommation est d'environ 10 fois la dose de l'AMM. La prise est exclusivement orale.

1. 3. 3. 2. 1. 2. 5. Les consommations associées

Les usagers de Néo-Codion® ont souvent des consommations associées de substances illicites ou de médicaments. Ces consommations ont évolué aux cours des études :

Les sujets consommateurs de Néo-Codion® et d'héroïne : la fréquence de ce type de consommation associée est plutôt en baisse.

En parallèle, pour les sujets consommateurs de Néo-Codion® et bénéficiant d'un TSO, la fréquence est en augmentation.



Graphique 19 : Evolution de la proportion de consommateurs d'héroïne chez les consommateurs de Néo-Codion® et chez les sujets inclus dans OPPIDUM et évolution de la proportion de consommateurs de Néo-Codion® sous protocole de substitution aux opiacés

On retrouve des modalités de consommation très différentes entre sujets consommateurs de Néo-Codion sous TSO, et ceux sans TSO :

L'usage quotidien est plus important chez les consommateurs sans TSO, alors que les sujets sous TSO ont plutôt un usage occasionnel du Néo-Codion.

Il y a plus de cas de dépendance chez les sujets consommateurs de Neo-Codion sans TSO, alors que chez les sujets consommateurs sous TSO, on relève une diminution de ces cas de dépendance, au profit d'abus.

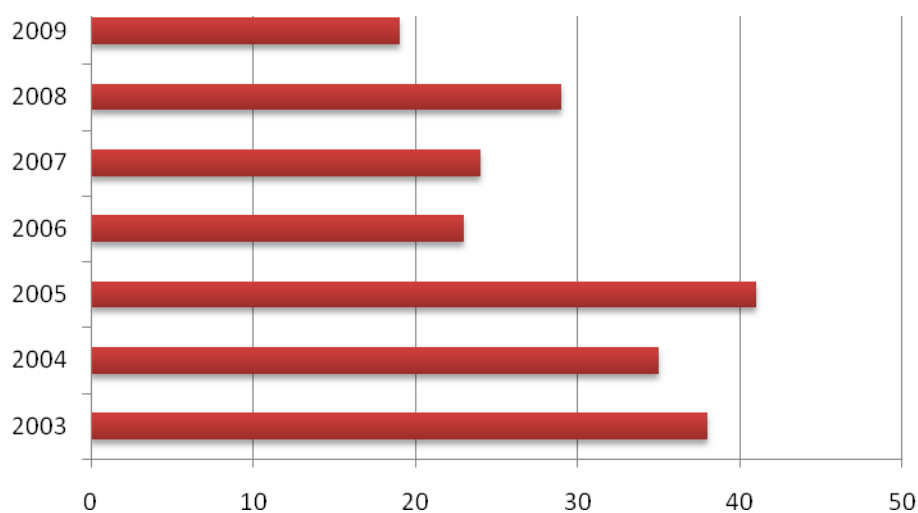
1. 3. 3. 2. 2. Enquête DRAMES : résultat de la période 2003 à 2008

Aucun cas de décès n'a été notifié avec le Néo-Codion® durant la période 2003 -2008 (48)

1. 3. 3. 2. 3. Enquête OSIAP : résultats de l'année 2003

Il y a eu signalement de 2 ordonnances falsifiées contenant du Néo-Codion®, sur un total de 521 ordonnances. (48)

1. 3. 3. 2. 4. Signalements NOTS : résultat de la période 2003 à août 2009



Graphique 20 : Nombre de NOT'S concernant le Néo-Codion® par année

Durant cette période, 209 notifications concernant le Néo-Codion® ont été rapportées aux CEIP-A. (48)

On retrouve des similitudes avec les données des autres études :

- La forme comprimé est bien plus utilisée que la forme sirop
- La tranche d'âge la plus touchée est celle des 30-45 ans
- Les doses utilisées sont très largement supérieures à celles préconisées par l'AMM : de dix comprimés à dix boîtes par jour, et jusqu'à 8 flacons par jour pour la forme sirop.

1. 3. 3. 3. Autres données (48)

1. 3. 3. 3. 1. Déclaration auprès du réseau des CRPV et de la pharmacovigilance des laboratoires Bouchara-Recordati durant la période 1998 à 2008

13 dossiers ont été relevés concernant une problématique d'abus ou de dépendance avec le Néo-Codion®. Il s'agit de six hommes, entre 28 et 36 ans (33.4 d'âge moyen), et de sept femmes entre 30 et 49 ans (39.3 d'âge moyen).

Deux cas rapportent un abus et une dépendance depuis plus de 20 ans, et un cas depuis plus de dix ans. Une polyconsommation importante de psychotropes est précisée pour deux cas.

Il y a eu échec de tentative de sevrage pour ces trois cas, suivis par la mise en place de traitement de substitution (deux sous Subutex®, un sous Méthadone®)

Un cas de décès est signalé pour un homme d'âge inconnu ayant consommé dix boîtes de Néo-Codion® (pas de dosage toxicologique).

1. 3. 3. 3. 2. Chiffres de vente du Neo-Codion® et des TSO

On note une diminution des ventes de Néo-Codion® au fil des ans, avec un infléchissement très important au moment de la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage.

1. 3. 3. 3. 3. Chiffres de prescription du Néo-Codion®

Les données issues de la base EPPM indiquent un très faible pourcentage de prescription du Néo-Codion® émanant principalement des médecins généralistes. Ces prescriptions sont dans 59% des cas rédigées au bénéfice d'adultes entre 20 et 55 ans.

1. 3. 3. 3. 4. Avis de l'Académie nationale de Pharmacie

Le "Bilan des politiques publiques en matière de substitution aux opiacés" réalisé et publié en janvier 2009 par l'Académie nationale de Pharmacie pose la question de l'utilisation d'autres médicaments que les TSO reconnus, notamment de la codéine.

Une des questions posée aux intervenants en toxicomanie était : "que faut il penser du maintien de spécialités telles que Néo-Codion® dans le statut de médicament à prescription facultative ?"

Dans ce bilan, la codéine fait figure de substance "passée de mode", et d'une utilisation marginale. L'accent est toutefois porté sur les associations paracétamol-codéine et leur toxicité.

La codéine apparait comme une substitution de très bas seuil chez les toxicomanes. Il est également rappelé que la dihydrocodéine est utilisée en Allemagne, Belgique, et Luxembourg, comme produit de substitution.

En conclusion, l'Académie nationale de Pharmacie estime qu'il "semble utile de maintenir le *statu quo* actuel" (50)

Produit de substitution	Caractéristique de la substance	Pays signalant l'usage de cette substance	Prix moyen d'une semaine de traitement en euros
Buprénorphine	Opiïde agoniste-antagoniste à action très longue	Belgique, Danemark, France, Italie, Autriche, Royaume-Uni	65
Dihydrocodéïne	Opiïde agoniste faible semi synthétique à action brève	Belgique, Allemagne, Luxembourg	40
Héroïne	Opiïde agoniste fort à action brève	Pays-Bas, Royaume-Uni	200
LAAM L-α-acétylméthadol	Opiïde synthétique agoniste à action très longue	Danemark, Allemagne, Espagne, Portugal	45
Méthadone cp	Opiïde synthétique agoniste à action prolongée	11 pays dont la France depuis 2008	8
Méthadone sol	Opiïde synthétique agoniste à action prolongée	Tous les pays membres de l'UE	20
Morphine LP	Opiacé agoniste à action prolongée	Autriche	40

Tableau 15 : Produits de substitutions disponibles selon les pays de l'UE

1. 3. 4. Discussion

Si le nombre moyen de demandes de Néo-Codion® par officine a fortement diminué au cours des années, on observe que même pour l'étude la plus récente, près des deux tiers du produit sont utilisés pour un usage détourné. Le détournement du Néo-Codion® est donc toujours une réalité.

Cependant, en regardant les résultats de ces différentes études, on constate que malgré sa facilité d'accès, l'arrivée des traitements de substitution en France en 1996 a modifié l'image du Néo-Codion®. Il est perçu par les usagers comme un produit dépassé ou bas de gamme et sa fréquence de consommation a largement diminué, au profit de la Méthadone® ou de la buprénorphine.

On retrouve donc dans les études une population d'usagers vieillissante, et qui ne se renouvelle pas. La durée de consommation est importante, et augmente d'année en année, corroborant cette idée d'usagers consommant du Néo-Codion® depuis de nombreuses années. (48)

Avant l'avènement des TSO, le Néo-Codion® était utilisé à des fins de substitution, mais l'arrivée sur le marché de la méthadone et de la buprénorphine ont considérablement réduit cet usage. Cette baisse est actuellement moins prononcée, car sont encore concernés tous ceux qui souhaitent contrôler leur consommation de stupéfiants sans entrer dans un protocole de TSO, impliquant coopération avec le médecin ou le centre de soin, et rigueur dans la délivrance des ordonnances. Cette dépendance institutionnelle ne convient pas à tout le monde, et certains ne peuvent pas – ou ne veulent pas – s'y plier. L'image du « drogué », véhiculé par les TSO, fait que certains consommateurs ne s'y reconnaissent pas : ils sont habitués à prendre du Néo-Codion® quotidiennement depuis de longues années, ont banalisé l'usage de la codéine, accessible si facilement en vente libre, et ne se perçoivent parfois même plus comme des usagers de drogues. (50)

Il y a toutefois d'autres modes de consommation : les personnes sous TSO, confrontées à la difficulté du sevrage aux opiacés, s'octroient parfois une petite « pause codéine », mais les chiffres révèlent que ce type d'usage est plutôt occasionnel que quotidien, et que la proportion d'abus ou de mésusage est plus importante, au détriment du nombre de cas de dépendance au produit. Ce type d'association est plutôt positif, au sens où cela permet à ce type d'usagers de gérer plus en douceur leur sevrage, sans passer par le marché noir, responsable de bien des rechutes.

Il y a aussi tous ceux qui, pour une raison ou une autre, n'ont pu se procurer de substance opiacée au marché noir, ou n'ont pas souhaité y recourir : ils consomment alors le Néo-Codion® occasionnellement et pour supporter un peu le manque en atténuant les symptômes pendant quelques heures.

A l'heure actuelle, l'accessibilité de la codéine sert surtout de soupape de sécurité, pour ceux qui ne peuvent – ou ne veulent – pas consulter un médecin pour mettre en place un traitement de substitution, souvent par peur d'ajouter à la dépendance au produit une dépendance face à un prescripteur, et qui ne veulent pas non plus recourir au marché noir. Bien que la codéine soit loin d'être la panacée et que comme tout produit psychoactif, il y a autant d'usages que d'usagers, sa présence en vente libre permet de laisser une marge de liberté et de sécurité aux usagers.

2. Les associations paracétamol et codéine

Lors du recueil de données de la dernière enquête officinale, les pharmaciens d'officine ont très souvent laissé des commentaires précisant que dans leur pratique officinale, d'autres médicaments contenant de la codéine faisaient l'objet d'un mésusage manifeste. Le problème pour eux, n'étant plus le Néo-Codion®, mais les associations codéine/paracétamol. Nous présentons donc les données disponibles par le réseau des CEIP-A concernant ces spécialités.

2. 1. Généralités, métabolisme, et toxicité du paracétamol

Le paracétamol ou acétaminophène pour les pays anglo-saxons, est un analgésique et antipyrétique. Il s'est peu à peu imposé comme antalgique de première ligne car il est très bien toléré à doses thérapeutiques, et entre dans la composition de nombreuses spécialités et formes galéniques (183 spécialités commercialisées en France). (8)

2. 1. 1. Propriétés physico-chimiques. (51)

Formule : C₈H₉NO₂

Formule développée : N-acétyl-*p*-aminophénol

CAS : 103-90-2

Poids moléculaire : 151,2

Point de fusion : 168° C

Aspect : poudre cristalline blanche, inodore, et de saveur amère.

Solubilité :

- dans l'eau : 1:70
- dans l'eau bouillante : 1:20
- dans l'alcool : 1:7

2. 1. 2. Pharmacocinétique

2. 1. 2. 1. Absorption

Après administration par voie orale, le paracétamol est rapidement et presque totalement résorbé au niveau de l'intestin grêle. Il existe un effet de premier passage hépatique peu marqué et sa biodisponibilité absolue par voie orale est voisine de 80 %. Un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption, c'est notamment le cas lors des crises de migraine. (51)

Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes à 2 heures selon les formulations. (52)

2. 1. 2. 2. Distribution tissulaire

Le paracétamol est peu lié aux protéines plasmatiques (20%). Il diffuse rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont proches des concentrations plasmatiques. Il traverse également la barrière foetoplacentaire, et passe dans le lait maternel, en très faible quantité. Les concentrations dans la salive sont voisine des concentrations plasmatiques. (53)

2. 1. 2. 3. Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie en dérivés glucuro ou sulfoconjugués. Une faible fraction est transformée en un métabolite très réactif, le N-acétyl-*p*-benzoquinonéimine (NAPQI), électrophile et oxydant puissant, qui est ensuite détoxiqué par le glutathion réduit (GSH) en dérivés cystéine et mercapturique. (54)

2. 1. 2. 4. Demi-vie

La demi-vie est de 1 heure et demie à 3 heures. Elle n'est significativement allongée qu'en cas d'insuffisance hépatique. L'action analgésique d'une prise de 1 g chez l'adulte disparaît au bout de 6 heures. (53)

2. 1. 2. 5. Elimination

Le paracétamol est éliminé principalement par voie rénale sous forme de métabolites glucuro ou sulfoconjugués. Seul 10% de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée

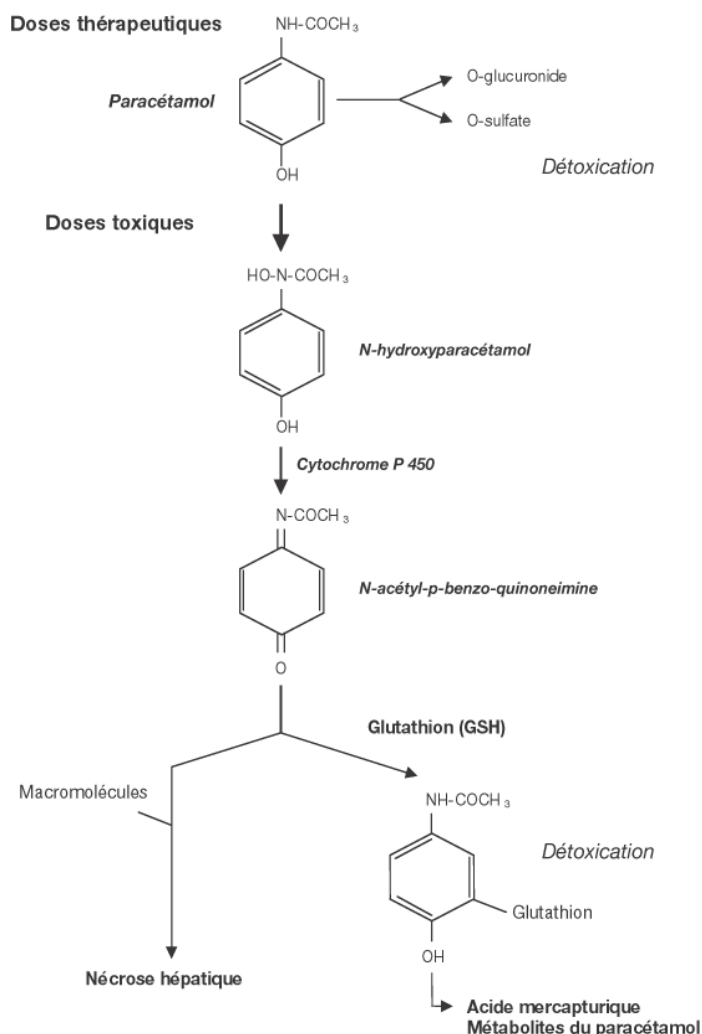


Figure 19 : Voies d'élimination et toxicité du paracétamol

2. 1. 3. Toxicité à dose supratherapeutique

2. 1. 3. 1. Mécanisme d'action

En cas d'ingestion massive de paracétamol, la réaction mineure conduisant à la production de NAPQI devient très importante, et provoque une déplétion du glutathion. Le NAPQI non éliminé forme alors des liaisons covalentes avec les hépatocytes. Ce mécanisme conduit à la mort cellulaire, puis à une nécrose centrolobulaire hépatique. (54)

2. 1. 1. 3. 2. Traitement

Le but du traitement est de restaurer cette voie physiologique de détoxication.

Pour cela, on administre de la N-acetylcystéine (NAC), qui est déacétylée dans l'organisme en cystéine. Cette cystéine est ensuite utilisée dans la cellule, en association avec la glycine et le glutamate, pour synthétiser le glutathion.

L'étape limitante du processus étant la disponibilité de la cystéine, la NAC, qui permet la restauration d'un stock suffisant de cystéine, rend ainsi possible la restauration du stock de glutathion. (53)

La voie d'administration de la NAC, orale ou veineuse, est fonction de la présence de vomissement.

Il y a peu de risque d'hépatotoxicité lorsque la NAC est débutée avant la 8-10^e h après l'ingestion de paracétamol. Au-delà de la 24^e h, la mise en route d'un tel traitement ne peut prévenir les manifestations hépatiques (54)

2. 2. Spécialités disponibles et statut réglementaire (8)

Liste I	ALGISEDAL 400MG/25MG CPR CODOLIPRANE ENF CPR DAFALGAN CODEINE CPR DAFALGAN CODEINE CPR EFF KLIPAL CODEINE 600MG/50MG CPR LINDILANE 400MG/25MG CPR PARACETAMOL CODEINE ALM CPR EFF PARACETAMOL CODEINE ARW CPR EFF PARACETAMOL CODEINE BGA CPR EFF PARACETAMOL CODEINE CRT CPR EFF PARACETAMOL CODEINE EG CPR EFF PARACETAMOL CODEINE MYL CPR EFF PARACETAMOL CODEINE SDZ CPR EFF PARACETAMOL CODEINE TVC CPR EFF
---------	---

Sans liste	ALGICALM 400MG/25MG CPR CLARADOL CODEINE 500MG/20MG CPR CODOLIPRANE AD CPR COMPRALGYL 400/20MG CPR GAOSDAL CODEINE 500MG/20MG CPR KLIPAL CODEINE 300MG/25MG CPR MIGRALGINE GELULE NOVACETOL CPR PARACETAMOL CODEINE ARW CPR PRONTALGINE CPR
------------	--

Tableau 16 : Spécialités disponibles contenant une association de paracétamol et codéine

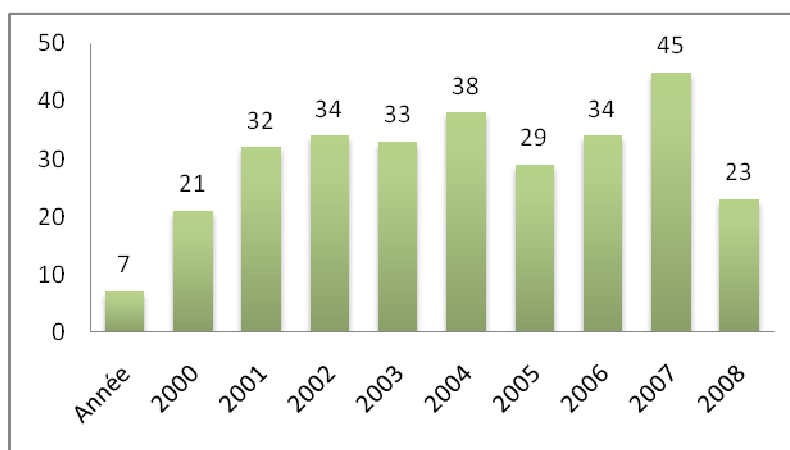
La Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes a estimé en juin 2006 que l'inscription de l'ensemble des spécialités contenant l'association paracétamol/codéine sur la liste I n'aurait que peu d'incidence sur le détournement et l'abus, mais, en raison des risques de dépendance et d'atteinte hépatique, elle avait proposé de rappeler sur le conditionnement que la délivrance de ces spécialités disponible sans ordonnance est limitée à une seule boîte, sauf en cas de prescription médicale. (55)

2. 3. Résultats de l'enquête d'addictovigilance

Une enquête officielle d'addictovigilance à été confiée au CEIP de Paris, pour la période allant de janvier 2000 à juin 2009. Les valeurs de l'année 2009 ne correspondent donc qu'aux six premiers mois de l'année.

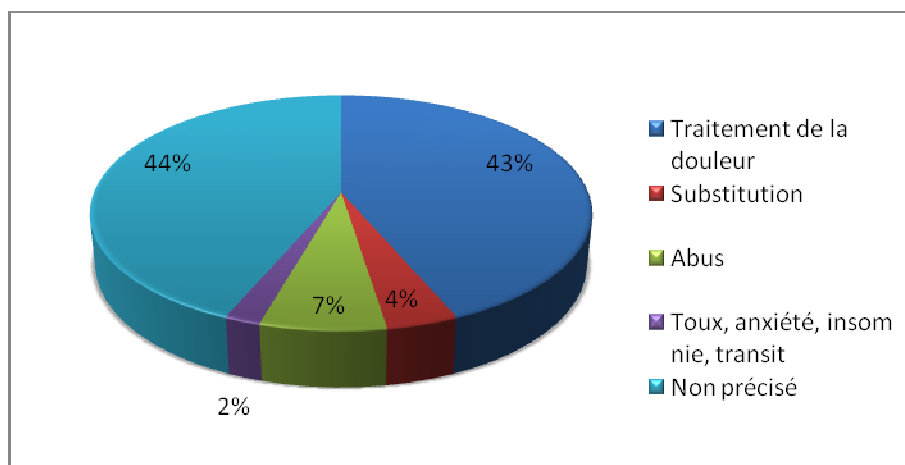
2. 3. 1. Notifications spontanées

Durant la période, 297 NOTS d'abus ou de dépendance ont été recueillies (84% par les CEIP, 3% par les CRPV, 13% par les laboratoires)



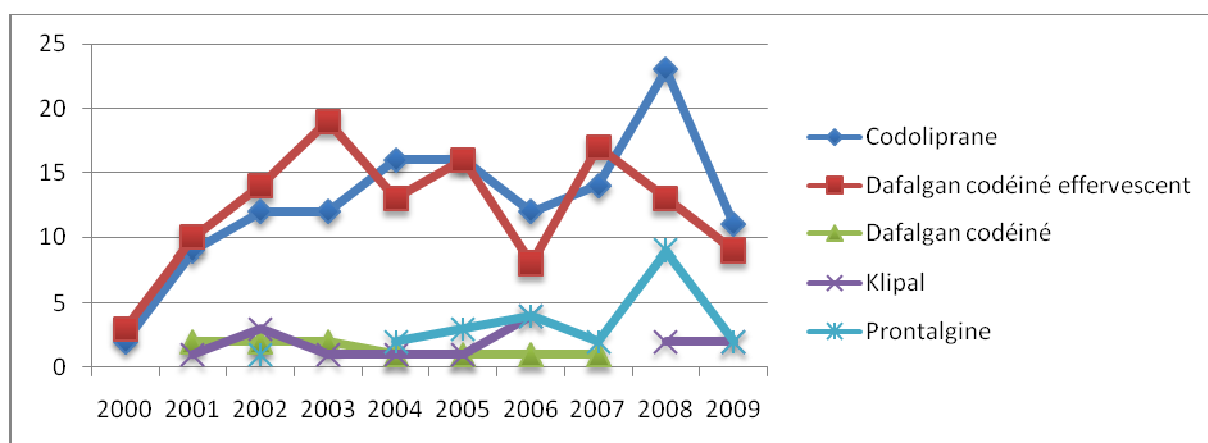
Graphique 21 : Nombre de NOTS concernant une association paracétamol codéine par an

Dans 60% des cas, l'abus est réalisé par une femme, et la tranche d'âge la plus représentée est 30-49 ans (39.6 ans d'âge médian).



Graphique 22 : Raison de l'initiation de la consommation

Dans la majorité des cas, la consommation a été initiée dans un but de traitement de la douleur. On observe toutefois 11% de comportements d'abus ou de substitution. Le motif n'a pas été précisé dans 43% des cas.



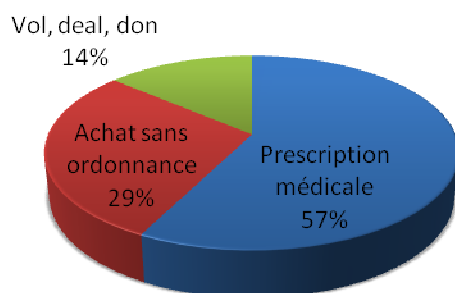
Graphique 23 : Évolution du nombre de citations par spécialité et par an relevé par les NOTS

Neuf spécialités sont identifiées, et font l'objet de 309 signalements (12 patients ont déclaré deux spécialités différentes). Codoliprane et Dafalgan codéiné effervescent font alternativement l'objet du plus grand nombre de signalements. (57)

2. 3. 2. Signalements par OPPIDUM

Entre 2000 et 2008 ont été rapportés 81 cas de consommation de l'association paracétamol codéine.

Les consommateurs sont dans 58% des cas des femmes, et sont âgés en moyenne de 35.9 ans, la tranche d'âge la plus concernée étant celle des 20-39 ans.

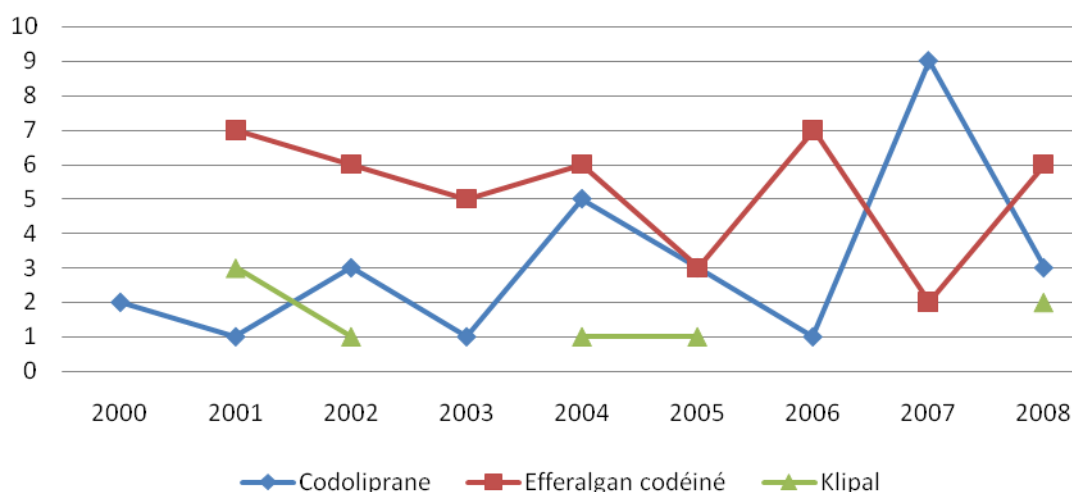


Graphique 24 : Manière dont les usagers se procurent les médicaments

Dans la majorité des cas, les consommateurs se procurent les médicaments à l'aide d'une prescription médicale, et la consommation se fait par voie orale.

La durée de consommation va de quelques semaines ou mois à plusieurs années.

Les trois spécialités les plus consommées sont le Dafalgan Codéiné Effervescent (46%), le Codoliprane (36%), et le Klipal (10%). (57)

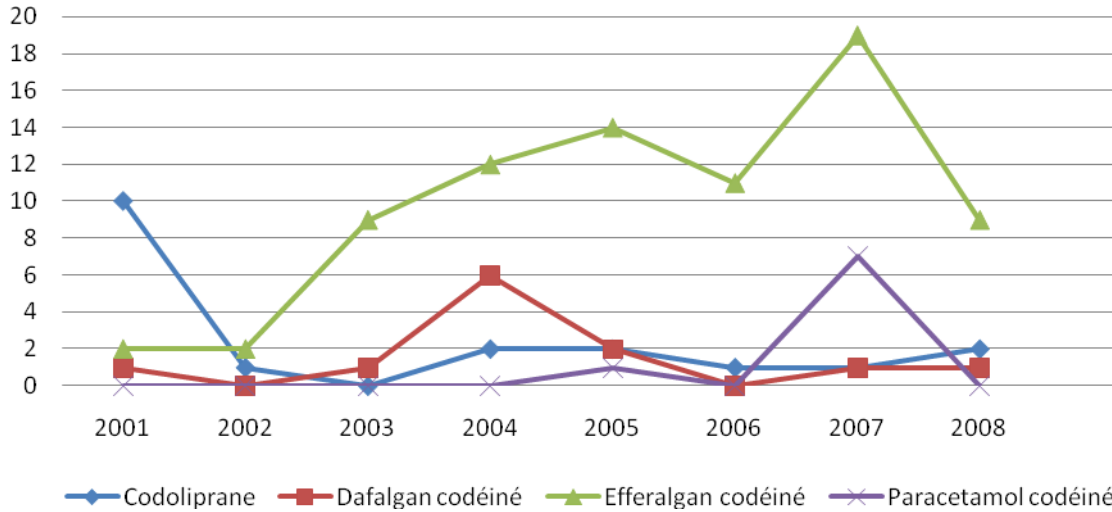


Graphique 25 : Evolution du nombre de citations par spécialité et par an relevé par le dispositif OPPIDUM

2. 3. 3. Enquête OSIAP

Entre 2001 et 2008 ont été collectées 126 ordonnances suspectes comportant l'association paracétamol-codéine.

Dans 56% des cas les consommateurs sont des femmes, et sont âgés en moyenne de 40 ans.



Graphique 26 : Evolution du nombre de citations par spécialité et par an relevé par l'enquête OSIAP

On remarque que la spécialité la plus souvent retrouvée dans les ordonnances falsifiées est l'Efferalgan codéiné®, ainsi que son générique, le paracétamol codéiné. On retrouve dans une moindre mesure des prescriptions de Codoliprane®, également disponible sans prescription, et de Dafalgan codéiné®. (57)

2. 4. Paroles d'usagers : la réduction des risques avec les associations paracétamol codéine

En raison de la toxicité hépatique du paracétamol, on trouve de nombreux protocoles d'extraction du paracétamol sur les forums d'usagers.

Les comprimés sont tout d'abord broyés en poudre fine, puis placés dans un verre d'eau. On laisse ensuite l'eau au réfrigérateur pendant une trentaine de minute. La différence de solubilité dans l'eau froide entre le paracétamol et la codéine (1 :70 pour le paracétamol, 1 :4 pour la codéine) permet de récupérer la codéine dans l'eau, alors que le paracétamol reste au fond du verre.

Après filtration du liquide avec un filtre à café, sans remettre en suspension le dépôt du fond, on obtient une solution très amère contenant la codéine.

On peut ensuite faire chauffer à feu très doux la solution, pour récupérer la codéine sous forme de cristaux. Le paracétamol restant cristallisera plus rapidement que la codéine, ce qui permet d'éliminer les derniers dépôts. Cela permet aussi de mieux doser la quantité de codéine prise ensuite par l'utilisateur.

Cette méthode ne fonctionne pas avec les comprimés effervescents. (56)

3. La codéine dans les sirops antitussifs

Pour clore la présentation des données des CEIP-A sur le détournement des produits codéinés, nous passerons brièvement en revue le mésusage des spécialités antitussives sous forme sirop.

3. 1. Généralités

A la demande de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS), un recueil des données sur l'abus et le trafic des sirops antitussifs contenant de la codéine, de la dihydrocodéine, de l'éthylmorphine ou de la pholcodine, a été réalisé par le CEIP de Toulouse.

Les données ont été rassemblées sur une période allant de 2000 à 2007, par les systèmes OSIAP, OPPIDUM, et les Not's. (59)

3. 2. Spécialités disponibles (8)

Spécialité	Liste	Remboursement
DINACODE SIROP ADULTE	Sans liste	Prix libre
EUCALYPTINE LE BRUN SIROP	Sans liste	Prix libre
EUPHON SIROP	Sans liste	30%
NEO-CODION SIROP ADULTE	Sans liste	30%
NEO-CODION SIROP ENFANT	Sans liste	Prix libre
PADERYL SIROP	Sans liste	30%
POLERY SIROP ADULTE	Sans liste	30%
THIOPECTOL	Sans liste	Prix libre
TUSSIPAX	Sans liste	30%

Tableau 17: Sirops antitussifs contenant de la codéine

3. 3. Profils des consommateurs

Ce sont majoritairement des hommes, qui pratiquent le nomadisme pharmaceutique et consomment également d'autres substances psychoactives (alcool, cannabis, cocaïne, benzodiazépine, Méthadone®, Néo-Codion® comprimé).

En ce qui concerne plus spécifiquement le sirop Néo-Codion®, on retrouve le même type d'usager que pour la forme comprimés (homme de plus de quarante ans). (59)

3. 4. Données des outils des CEIP-A

Les données ne sont pas toujours significatives : en effet, de nombreuses spécialités ont été déremboursées et sont disponibles sans ordonnance depuis 2003, ce qui leur permet de passer au travers du dispositif OSIAP. De plus, les données OPPIDUM ne permettent pas de

faire la distinction entre forme sirop et comprimé (Néo-Codion®, Tussipax®). Ces outils ne permettent donc pas d'identifier correctement le phénomène.

Bien que le nombre de notifications faible suggère une utilisation détournée marginale, on observe néanmoins un mésusage des sirops contenant de la codéine, avec une consommation de un à plusieurs flacons par jour.

Dans certains cas, on retrouve une vraie notion de souffrance à l'arrêt de cette consommation, avec parfois des complications pouvant se solder par la mort du patient. (59)

4. Revue de publications récentes

Le détournement du Néo-Codion® est un problème franco-français. Cependant, d'une manière plus large, le problème du mésusage de la codéine se retrouve dans de nombreux autres pays, car elle est souvent disponible en vente libre, en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène.

Une recherche sur les bases de données scientifiques permet de mettre en évidence des articles sur ce type d'abus. Le problème est donc toujours d'actualité, et nous rapportons ici la synthèse des articles les plus récents.

Dans une étude australienne sur la morbidité associée au mésusage d'associations ibuprofène-codéine, disponibles en OTC, on retrouve une analyse de 27 patients, présentant une dépendance à la codéine. 26 de ces patients consomment depuis plus de six mois (avec une médiane de 3,6 ans), et la dose moyenne consommée est de 34 à 47 comprimés par jour, soit 435 à 302 mg de codéine par jour. De fait, les effets indésirables retrouvés sont majoritairement liés à la dose importante d'AINS, soit ulcère gastroduodéal, défaillance rénale aiguë, hypokaliémie, mais aussi anémie. La majorité des patients ont commencé la prise de codéine pour soulager des douleurs, et ont progressivement augmenté la dose journalière pour augmenter l'effet analgésique, ou pour leurs effets sur le psychisme ("donne de l'énergie", "aider à oublier"). (57)

Cette étude contraste avec l'idée que l'on se fait du toxicomane. La majorité des patients ne présente aucun historique de traitement pour mésusage de drogue, ou d'alcool, et ne consomment peu ou n'ont pas consommé de substances illicites. Cependant, plus de la moitié nécessiteront la prise de TSO pour traiter leur dépendance à la codéine. (58)

Une lettre ouverte adressée en 2007 au journal BJM par un médecin généraliste de Londres soulève également le problème de la dépendance engendrée par les médicaments OTC contenant de la codéine. Durant les trois derniers mois, il a relevé trois cas de dépendance parmi sa patientèle, tous ayant augmenté peu à peu la quantité prise d'une spécialité à base d'ibuprofène et de codéine. Ses patients présentaient une tolérance à la codéine, associée à de nombreux effets indésirables liés à la présence d'ibuprofène. Il précise également qu'une recherche sur les sites internet grand public consacré aux médicaments OTC recense de nombreux témoignages de personnes, ayant initié leur consommation de codéine en association à dose thérapeutique, et s'étant ensuite laissé entraîner dans une escalade progressive. Il estime le nombre d'utilisateurs concernés à 4000, et regrette l'absence de données statistiques sur ce problème. (59)

Un article américain sur la prise en charge de la douleur par les opioïdes donne quelques informations sur le risque de dépendance associé à la prise de codéine. Le risque de dépendance en cas d'usage continu est avéré, les symptômes de manque étant toutefois moins important qu'avec d'autres molécules comme la morphine. (60)

Une équipe norvégienne s'est penchée sur la question du sevrage : en effet, pour le patient, habitué à prendre des doses importantes de codéine pour soulager des douleurs chroniques, une diminution de la quantité prise fait craindre une réapparition, ou une aggravation de la douleur. Quelques patients ont donc suivi un protocole de diminution progressive des doses, associé à une thérapie cognitivo-comportementale. Au bout de trois mois, chacun des onze patients inclus dans l'étude avait arrêté ou diminué les doses journalières, sans aggravation ou avec amélioration des symptômes douloureux et des capacités d'attention et de mémoire. Ce type d'approche non médicamenteuse, bien que nécessitant une évaluation par une étude de plus grande ampleur, pourrait s'avérer être une alternative intéressante dans les cas de mésusage de médicaments codéinés. (61)

Une étude américaine s'intéresse quant à elle à l'hépatotoxicité des associations paracétamol opiacés, par rapport à celle des opiacés seuls. Cette étude fait suite aux recommandations de la FDA sur la trop grande accessibilité des analgésiques, avec les effets indésirables que cela comporte en cas de surdosage, et pourrait déboucher sur une suppression des associations paracétamol/opiacés.

La cohorte de population étudiée comprend plus d'un million de personnes, suivies de l'instauration du traitement soit par opioïde seul, soit par une association paracétamol/opiacé, jusqu'à l'arrêt du traitement ou de l'étude. La proportion de patients recevant une association paracétamol/opiacé est près de 100 fois supérieure à celle recevant un opiacé seul. Cette différence entre les deux groupes est significative de l'importance de ces associations dans la prise en charge de la douleur. On remarque également que les patients diffèrent d'un groupe à l'autre, les associations étant plutôt privilégiées pour les douleurs modérées à intenses, et les opioïdes seuls en cas de douleurs réfractaires, ce qui laisse supposer que ces spécialités ne sont pas interchangeables.

Cette étude montre une augmentation faible des événements hépatotoxiques dans les deux groupes étudiés, souvent dans les trois premiers mois suivants l'instauration du traitement. En suivant ces mêmes patients, on s'aperçoit également que 38% de ceux qui initient un traitement d'opioïde seul basculent ensuite sur une association paracétamol opiacé, contre seulement 1% dans le cas inverse, ce qui laisse supposer que les effets indésirables des opioïdes seuls sont bien moins supportés.

Cette étude de grande ampleur n'a donc pas retrouvé de lien entre hépatotoxicité et association contenant du paracétamol. (62)

Une dernière étude, française cette fois, s'intéresse au devenir des habitudes des prescripteurs face au retrait des associations paracétamol dextropropoxyphène. Elle a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme envoyé quelques semaines après l'annonce du retrait à 350 médecins généralistes. Parmi les 184 questionnaires retournés par les médecins, 90% ont répondu que l'association paracétamol DXP faisait partie de leurs prescriptions, et ce dans les douleurs aiguës aussi bien que chroniques pour les trois quarts d'entre eux.

Dans les douleurs aiguës, les médecins ont répondu qu'ils pensaient remplacer par l'association paracétamol codéine (59% des cas), ou paracétamol tramadol (55% des cas).

Dans les douleurs chroniques, les deux principaux médicaments de remplacement seraient le paracétamol seul à forte dose (57%), et l'association paracétamol/tramadol (49%). L'association paracétamol codéine arrive en troisième position (40%). (63)

Une analyse des données de pharmacovigilance révèle que le taux de notifications d'effets indésirables pour les antalgiques de pallier II est plus important pour les médicaments contenant du tramadol, puis pour ceux contenant du dextropropoxyphène, et enfin ceux contenant de la codéine. La question des conséquences en terme de fréquence d'effet indésirable se pose donc en cas de transfert de prescription vers le tramadol. (64)

Conclusion

Bien que son détournement soit connu de longue date, la position actuelle des autorités est au maintien du statu quo en ce qui concerne la vente de Néo-Codion®. Les usagers sont vieillissants, et la tendance est à la diminution progressive du nombre de boîtes vendues.

Cependant, de récents appels au CEIP-A de Nancy, concernant des demandes à propos de mésusages de Néo-Codion® montre qu'au quotidien, le problème reste donc entier pour le pharmacien d'officine toujours confronté aux requêtes de consommateurs déviants et vis-à-vis duquel le pharmacien ne peut que tenter une orientation vers une prise en charge spécialisée.

En ce qui concerne la codéine en association avec le paracétamol, la surveillance semble justifiée car le détournement est avéré, aussi bien pour les produits en vente libre, que dans le cadre d'une prescription initialement à but antalgique. Ce dernier point risque de devenir plus sensible dans les mois à venir, suite au retrait du DXP, et au changement des habitudes de prescription des médecins qui en découle. Une étude réalisée dans la région Midi Pyrénées laisse supposer que la quantité de codéine prescrite va augmenter, et donc également sa disponibilité pour d'éventuels mésusages. Nous avons cependant le cas des Hôpitaux de Toulouse, qui ont déréférencé le DXP en 2006. Une analyse de leurs besoins en antalgiques de palier II n'a pas montré de transfert significatif vers une autre molécule, en dehors d'une discrète augmentation de la consommation de paracétamol. (4)

A l'heure actuelle, il est difficile de tirer des conclusions sur l'évolution engendrée par le retrait du DXP. Une enquête auprès des pharmaciens d'officine sur la délivrance des différentes spécialités antalgiques de palier II et sur leur opinion quant au respect de la prescription, livrerait certainement des données intéressantes pour suivre les nouvelles habitudes de prescription et de conseil dans la prise en charge de la douleur.

Bibliographie

1. **Magistretti P J et Pralong, E.** Opianalgésiques et peptides endogènes. [auteur du livre] Michel Schorderet. *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques 3ème édition*. s.l.: Frison Roche, 1998, pp. 337-353.
2. **Clarysse Willy.** *Zénon, un homme d'affaire grec à l'ombre des pyramides*. s.l. : Leuven University Press, 1995. pp. 105-109.
3. **Weynandt Marie Elisabeth.** *Drogue et médicament : les deux visages de la codéine*. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Nancy, 1988.
4. **Watelet Sophie.** *Retrait du dextropropoxyphène associé : vécu du médecin généraliste et relais thérapeutique*. Thèse de Doctorat en médecine, Université Paris 7, 2010.
5. **Seidenberg André et Honegger Ueli.** *Methadone, héroïne et autres opioïdes : La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire*. 2001 : Médecine et Hygiène.
6. **Chouvy Pierre Arnaud.** *Géopium*. [En ligne] [Citation : 16 Novembre 2011.] <http://geopium.org/>.
7. **Sweetman Sean.** Codeine. *Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition*. Pharmaceutical Press, 2006.
8. **CNHIM.** Thériaque. [En ligne] [Citation : 17 11 2011.] <http://www.theriaque.org/>.
9. **Chau T et Harris L S.** Comparative studies of the pharmacological effects of the d- and l-isomers of codeine. *JPET*. 1980, pp. 668-672.
10. **Meyer.** Opioid analgesics. *Side effect of Drugs fifteenth edition*. Elsevier, 2006, pp. 2619-2639.
11. **Sarret Philippe.** Mécanismes de la signalisation médiée par les récepteurs couplés aux protéines-G. *123bio*. [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.123bio.net/revues/psarret/ii5.html>.
12. **Maldonado R.** Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2010.
13. **Angel Pierre et al.** *Toxicomanies*. Abregé Masson, 2005.
14. **Lejus C et Meymat Y.** Douleurs post-opératoires chez l'enfant : paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdien, codéine, nalbuphine, tramadol, morphine. *Réanesth Bordeaux*. [En ligne] [Citation : 25 09 2011.] http://reanesth.chu-bordeaux.fr/spip/IMG/pdf/43b_analgésiques_postop.pdf.
15. **Gasche Yvan, Daali Youssef et Fathi Marc** Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism.. 2004, N Eng J Med, pp. 2827-2831.

16. **Horn John et Hansten Philip.** *Drug Interactions: Insights and Observations : Narcotic analgesics metabolized by CYP2D6.* 2005, Pharmacy Times, p. 48.
17. **BIAM.** La codéine. *BIAM.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.biam2.org/www/Sub3095.html>.
18. **Meyer.** Codeine. *Side effect of Drugs fifteenth edition.* s.l. : Elsevier, 2006, pp. 880-883.
19. **Megarbane Bruno, Fortin Jean-Luc Fortin et Hachelaf Mohammed.** *Les intoxications : Prises en charge initiales.* Urgence pratique publication, 2008.
20. **Tavassoli Neda.** *Nouvelles méthodes de mesure du risque médicamenteux en pharmacovigilance.* Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Toulouse, 2010.
21. **AFSSAPS.** Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. *AFSSAPS.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prise-en-charge-des-douleurs-de-l-adulte-moderes-a-intenses-Mise-au-point-actualisee/%28language%29/fre-FR>.
22. **Légifrance.** Article L5132-7 du CSP. *Légifrance.* [En ligne] [Citation : 17 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690135&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111123&fastPos=2&fastReqId=547855494&oldAction=rechCodeArticle>.
23. **Légifrance.** Article R5132-1 du CSP. *Légifrance.* [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023860277&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111123&fastPos=2&fastReqId=704464889&oldAction=rechCodeArticle>.
24. **Légifrance.** Article R. 5132-2 du CSP. *Légifrance.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000023860273&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111126&fastPos=2&fastReqId=1346441755&oldAction=rechCodeArticle>.
25. **Meddispar.** Substances vénééneuses. *Meddispar.* [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Informations-generales#nav-buttons>.
26. **Légifrance.** Arrêté du 22 février 1990. *Légifrance.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000533085&dateTexte=>.
27. **AFSSAPS.** CNSP. [En ligne] http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/%28offset%29/1#paragraph_17756.
28. **CNSP.** *Réglementation de la codéine.* 2009.
29. **OICS.** Mandat et fonctions. *OICS.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.incb.org/incb/fr/mandate.html>.

30. **OICS**. Rapport sur la 20eme session extraordinaire de l'assemblée generale. [En ligne] 2008. [Citation : 26 11 2011.] http://www.incb.org/pdf/ungass/fr/UNGASS_INCB_Report-French.pdf.
31. **AAP**. *DSM-IV-TR APA*. Elsevier Masson, 2004.
32. **CIM**. *Site de l'OMS*. [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] <http://www.who.int/classifications/icd/en/#>.
33. **Laure P et Binsinger C**. La typologie des détournements. *Les médicaments détournés*. Masson, 2003, pp. 27-57.
34. **Légifrance**. Article R5132-97 du CSP. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915722&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111123&oldAction=rechCodeArticle>.
35. **Horel Stéphane et Lentin Jean Pierre**. *Drogue et cerveau*. Edition du Panama, 2005.
36. **Lundbeck-Institute**. Contrôle neurologique. *Brain Explorer*. [En ligne] [Citation : 17 11 2011.] http://fr.brainexplorer.org/neurological_control/Neurological_Neurotransmitters.shtml.
37. **Reynaud Michel, Bailly Daniel et Venisse Jean-Luc**. Neurobiologie des addictions. *Médecine et addictions - Peut on intervenir de façon précoce et efficace ?* Masson, 2005, pp. 94-108.
38. **Bartolami S**. Mécanisme moléculaires de la dépendance aux stupefiants. *Cours de Masteer de l'Université de Montpellier II*. [En ligne] décembre 2004. [Citation : 2011 avril 20.] http://schwann.free.fr/mecanismes_mol_dependance.html.
39. **Reynaud Michel, Bailly Daniel et Venisse Jean-Luc**. Des modèles cliniques aux modèles animaux. *Médecine et addictions – Peut on intervenir de façon précoce et efficace ?* Masson, 2005, pp. 83-93.
40. **Tenette Anne-Lise**. *La consommation tabagique chez les patients alcoolodépendants hospitalisés pour un sevrage alcoolique*. 2003. Thèse de Doctorat en Médecine - Faculté de Nancy.
41. **Légifrance**. Article R5132-113 du CSP. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915743&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111123&oldAction=rechCodeArticle>.
42. **AFSSAPS**. Plaquette de présentation des CEIP. *AFSSAPS*. [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6d2fb7434cb277c878ba21b67f08bb32.pdf.
43. **Légifrance**. Article R5132-112 du CSP. *Légifrance*. [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018043019&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111123&oldAction=rechCodeArticle>.

44. **AFCEIPCC.** *Association Française des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.* [En ligne] http://www.centres-pharmacodependance.net/objectifs_enjeux/index.html.
45. **AFSSAPS.** Outils de surveillance et d'évaluation. *AFSSAPS.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/%28offset%29/3>.
46. **VIDAL.** RCP du Néo-Codion. *VIDAL.* 2006.
47. **Armand C, et al.** 10 ans de détournement d'usage du Néo-Codion® entre 1992 et 2002. *Thérapie.* 2004, 547-553.
48. **CAPTIV.** Définition de la Pharmacovigilance. *Association des CapTv.* [En ligne] [Citation : 21 11 2011.] www.centres-antipoison.net/vigi/pha/index.html.
49. **AFSSAPS.** Courrier du DG de l'AFSSAPS et notice explicative de février 2011 sur la Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une AMM. *AFSSAPS.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/86d2b6dcfb24465f80cb26be00ea9b7e.pdf.
50. **Chappard Pierre.** La codéine en vente libre, une particularité française. *ASUD.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.asud.org/substitution/article-19-codeine.html>.
51. **Sweetman Sean.** Paracétamol. *Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Edition.* Pharmaceutical Press, 2006.
52. **BIAM.** Le paracétamol. *BIAM.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://www.biam2.org/www1/Sub755.html>.
53. **BIAM.** En substance, la lettre BIAM : le paracétamol. *BIAM.* [En ligne] 2004. [Citation : 26 11 2011.] <http://www.biam.fr/substance/paracetamol.asp>.
54. **Danel V et Saviuc P.** Syndromes hépatotoxique. *Médecine d'urgence.* Elsevier, 2005, pp. 41-50.
55. **CNSP.** Comptes rendus de la réunion du 22 octobre 2009, page 36 à 39. *AFSSAPS.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4651e8f120211629299f96f95425e739.pdf.
56. **Lucid-State.** Codéine. *Lucid State.* [En ligne] [Citation : 26 11 2011.] <http://lucid-state.org/forum/content.php/571-Cod%C3%A9ine>.
57. **McDonough Michael A.** *Misuse of codeine-containing combination analgesics.* 2011, MJA, p. 486.
58. **Frei, Matthew Y, et al.** *Serious morbidity associated with misuse of over-the-counter codeine-ibuprofen analgesics : a series of 27 cases.* MJA, 2010, pp. 294-296.

59. **Ford Chris.** Over The Counter drugs can be highly addictive. *BMJ*. 2007, Vol. 334.
60. **Vallejo Ricardo, Barkin Robert L et Wang Victor.** Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes. *Pain Physician*. 2011.
61. **Nilsen H K et Stiles T C, Landro N I** *Patients with problematic opioid use can be weaned from codeine without pain escalation.* *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010. pp. 571-579.
62. **Duh Mei Sheng, Vekeman Francis et Korves Caroline.** *Risk of Hépatotoxicity-Related Hospitalizations among Patients Treated with Opioid/Acetaminophen Combination Prescription Pain Médication.* *Pain Medecine*, 2010, pp. 1718-1725.
63. **Bismuth Serge, Leng Eng Laing et Oustric Stéphane.** *Quel(s) antalgique(s) après le retrait du dextropropoxyphène ? Enquête auprès de médecins généralistes de la région Midi-Pyrénées.* *Thérapie*, 2011, pp. 25-28.
64. **Tavassoli Neda et al.** *Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol).* *BJCP*, 2009, pp. 422-426.
65. **CNSP.** Comptes rendus de la réunion du 22 octobre 2009, page 31 à 35. *AFSSAPS*. [En ligne] [Citation : 26 11 2011.]
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4651e8f120211629299f96f95425e739.pdf.

Annexes

Annexe 1 : les médicaments contenant de la codéine en Europe

Recherche sur la pharmathèque Alliance Pharmacare le 4 janvier 2011

- Allemagne

AZUR COMPOSITUM COMPRIMES
AZUR COMPOSITUM SUPPOSITOIRES
BERSICARAN-N COMPRIMES 500MG
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES 500MG/30MG
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG
CODICAPS CAPSULES 30MG
CODIPRONT GELULES
CODIPRONT SUSPENSION BUVABLE FLACON
CODIPRONT MONO RETARD SOLUTION BUVABLE
CODIPRONT MONO SUSPENSION BUVABLE 200MG/90ML
CODIPRONT SOLUTION BUVABLE GOUTTES FLACON
CODIPRONT MONO GELULES 30MG
DICTON HUSTEN RETARD GELULES 30MG
DICTON HUSTEN SIROP 22MG/10ML
DOLO-ADAMON COMPRIMES ENROBES
DOLO-ADAMON SUPPOSITOIRES
DOLOMO-TN COMPRIMES
DOLVIRAN SUPPOSITOIRES ADULTES
DOLVIRAN SUPPOSITOIRES ENFANTS
DOLVIRAN-N COMPRIMES 500MG/30MG
DOLVIRAN SUPPOSITOIRES NOURRISSONS
ERGO LONARID COMPRIMES
ERGO LONARID SUPPOSITOIRES
GELONIDA COMPRIMES
GELONIDA-NA SUPPOSITOIRES ENFANTS
GELONIDA-NA SUPPOSITOIRES ADULTES
LINCTIFED SIROP ADULTES FLACON
LINCTIFED SIROP ENFANTS FLACON
LONARID-NR COMPRIMES
LONARID-NR SUPPOSITOIRES 20MG/400MG
MELROSUM CODEINE TOUX SIROP
MUSKEL TRANCOPAL CODEINE SUPPOSITOIRES
NEDOLON-P COMPRIMES
SPASMO DOLVIRAN SUPPOSITOIRES
OPTIPECT CODEINE SOLUTION BUVABLE GOUTTES FLACON 15ML
NEURAMAG COMPRIMES
TUSSORETARD SIROP FLACON
TUSSORETARD-SN CAPSULES

- Autriche

SPASMO DOLVIRAN COMPRIMES

- Belgique

ACODINE COMPRIMES ENROBES
 ACTIFED SIROP FLACON
 ADULFEN PLUS CODEINE COMPRIMES ENROBES
 ALGIDOL POUVRE POUR SUSPENSION BUVABLE 650MG/10MG
 ANTIGRIPIINE COMPRIMES
 ASODAL GELULES
 BROMOPHAR SIROP FLACON
 BRONCHO-PECTORALIS CODEINE 5MG/5ML
 BRONCHOBEL SIROP FLACON
 BRONCHODINE SIROP 10MG/5ML FLACON
 BRONCODINE SIROP FLACON
 BRONCHOSDAL CODEINE SIROP 4,5MG/5ML FLACON
 CODIS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG
 DAFALGAN CODEINE COMPRIMES EFFERVESCENTS SECABLES 500MG/30MG
 DAFALGAN CODEINE COMPRIMES SECABLES 500MG/30MG
 DOLVIRAN COMPRIMES
 EFFERBALGINE COMPRIMES EFFERVESCENTS
 EUCALYPTINE LE BRUN CAPSULES 15MG/100MG
 EUCALYPTINE LE BRUN SIROP FLACON
 EUCALYPTINE LE BRUN SUPPOSITOIRES ADULTES 20MG/120MG
 EUCALYPTINE LE BRUN SUPPOSITOIRES ENFANTS 5MG/80MG
 EULYPTAN SIROP 2,2MG/ML FLACON
 EUPHON SOLUTION BUVABLE
 EUPHON SIROP FLACON
 EUPHON PASTILLES A SUCER
 NEO-CODION GELULES
 NEOMERITINE COMPRIMES
 GLOCEDA SIROP 0,1 POUR CENT
 GLOTTYL SIROP FLACON
 INALPIN SIROP FLACON
 PULMOCAP CAPSULES
 NEVRINE CODEINE COMPRIMES
 PANADEINE COMPRIMES
 PANADOL CODEINE COMPRIMES 500MG/30MG
 PERDOLAN CODEINE GELULES 30MG/500MG
 PERDOLAN COMPOSITUM SUPPOSITOIRES NOURRISSONS
 PERDOLAN COMPOSITUM SUPPOSITOIRES ENFANTS
 NEURIDON FORTE COMPRIMES ENROBES
 SPASMOPLUS SUPPOSITOIRES
 TOULARYNX SIROP 11,49MG/15ML FLACON
 TUX SIROP FLACON
 VISCERALGINE COMPOSITUM COMPRIMES

- Bulgarie

ALCOZIN COMPRIMES ENROBES

- Danemark

KODIMAGNYL COMPRIMES GASTRO-RESISTANTS

- Espagne

ALGIDOL POUDRE SACHETS DOSES
 ANALGILASA COMPRIMES ENROBES
 ANALGILASA SUPPOSITOIRES
 ANALGIPLUS COMPRIMES 500MG/30MG
 AYDOLID CODEINA GRANULES POUR SOLUTION BUVABLE
 BISOLTUS SOLUTION BUVABLE 0,2 POUR CENT
 BISOLVON COMPOSITUM SOLUTION BUVABLE
 CODEISAN SIROP FLACON
 CODEISAN COMPRIMES 28,7MG
 COD-EFFERALGAN COMPRIMES EFFERVESCENTS
 CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG
 CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES 500MG/30MG
 CALMOPLEX COMPRIMES ENROBES
 CODIPRONT GELULES
 CODIPRONT SUSPENSION BUVABLE FLACON
 DIMINEX SUPPOSITOIRES ADULTES
 DIMINEX SUPPOSITOIRES ENFANTS
 DIMINEX SUPPOSITOIRES NOURRISSONS
 DISDOLEN CODEINA SACHETS DOSES
 DOLGESIC CODEINA COMPRIMES 500MG/15MG
 DOLMEN COMPRIMES EFFERVESCENTS
 DOLODENS COMPRIMES ENROBES
 DOLOMEDIL COMPRIMES
 DUPONIL SIROP FLACON
 FIORINAL CODEINE GELULES
 FIORINAL CODEINE SUPPOSITOIRES
 FLUDAN CODEINA SOLUTION BUVABLE 2MG/ML
 FIORINAL SUPPOSITOIRES ENFANTS
 MELOKA GELULES
 GELOCATIL CODEINA COMPRIMES SECABLES 650MG/30MG
 GELOCATIL CODEINA COMPRIMES SECABLES 325MG/15MG
 HISTAVERIN SIROP 10MG/5ML FLACON
 LASA CODEINE SOLUTION BUVABLE
 FLUDETEN COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/30MG
 PERDURETAS DE CODEINA COMPRIMES 50MG
 PIRIFEDRINA COMPRIMES
 PIRIFEDRINA SUPPOSITOIRES
 TOSEINA SOLUTION BUVABLE 2MG/ML FLACON
 TERMALGIN CODEINA SUPPOSITOIRES 28MG/650MG
 TERMALGIN CODEINA CAPSULES 300MG/14MG

- Finlande

ROBITUSSIN-AC SIROP FLACON
RING COMPRIMES

- Grande-Bretagne

ANALGIN COMPRIMES
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES 500MG/30MG
CODIPAR COMPRIMES ENROBES 500MG/15MG
CODAFEN CONTINUS COMPRIMES 300MG/20MG
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG
CODIS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG
GALCODINE SOLUTION BUVABLE ADULTES 15MG/5ML
GALCODINE SOLUTION BUVABLE ENFANTS 3MG/5ML
KAPAKE COMPRIMES 500MG/30MG
KAPAKE COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/30MG
KAPAKE GELULES 500MG/30MG
KAPAKE INST 500MG/30MG SACHETS DOSES
KAPAKE INST 1G/60MG SACHETS DOSES
MIGRALEVE-DUO PACK COMPRIMES ENROBES
MIGRALEVE ROSE COMPRIMES ENROBES
MIGRALEVE JAUNE COMPRIMES ENROBES
NEURODYNE CAPSULES
PARACODOL COMPRIMES EFFERVESCENTS
PROPAIN COMPRIMES
SOLPADEINE COMPRIMES EFFERVESCENTS
SOLPADOL COMPRIMES 500MG/30MG
SOLPADOL COMPRIMES EFFERVESCENTS SECABLES 500MG/30MG
SOLPADOL GELULES 500MG/30MG
SYNDOL COMPRIMES
TYLEX COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/30MG
TYLEX CAPSULES 500MG/30MG
ZAPAIN CAPSULES 500MG/30MG

- Grèce

CODIPRONT RETARD GELULES
CODIPRONT SUSPENSION BUVABLE FLACON
IPESANDRIN-N COMPRIMES ENROBES
IPESANDRIN-N SIROP FLACON
IPESANDRIN-N SOLUTION BUVABLE GOUTTES
LONALGAL COMPRIMES 30MG/500MG
LONALGAL SUPPOSITOIRES 30MG/1G
LONARID-N COMPRIMES
LONARID-N SUPPOSITOIRES
MEDAMOL COMPRIMES 10MG/500MG
MEDAMOL COMPRIMES 30MG/500MG
MEDAMOL SUPPOSITOIRES 20MG/400MG
MEDIALGIN COMPRIMES
SIVAL-B SIROP FLACON
TREUPEL COMPRIMES
TREUPEL SUPPOSITOIRES NOURRISSONS
TREUPEL SUPPOSITOIRES ENFANTS
TREUPEL SUPPOSITOIRES ADULTES

- Hollande

RAMI CODEINE SIROP ADULTES
RAMI CODEINE SIROP ENFANTS

- Italie

CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES 500MG/30MG
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG
CO-EFFERALGAN COMPRIMES
CO-EFFERALGAN COMPRIMES EFFERVESCENTS
CODEINOL FORTE SUPPOSITOIRES
CODEINOL SOLUTION BUVABLE GOUTTES
CODEINOL-A SUPPOSITOIRES
CODEINOL-B SUPPOSITOIRES
CODIPRONT GELULES
CODIPRONT SUSPENSION BUVABLE FLACON
EBLIMON COMPRIMES ENROBES
EBLIMON SUPPOSITOIRES
HEDERIX-PLAN SOLUTION BUVABLE GOUTTES
HEDERIX-PLAN SUPPOSITOIRES ADULTES 40MG/180MG
LACTOCOL SIROP FLACON
HEDERIX-PLAN SUPPOSITOIRES ENFANTS 10MG/90MG
LONARID COMPRIMES 10MG/400MG
LONARID SUPPOSITOIRES ADULTES 20MG/400MG
LONARID SUPPOSITOIRES ENFANTS 5MG/200MG
LONARID SUPPOSITOIRES NOURRISSONS 2,5MG/60MG
SENODIN-AN SIROP FLACON
SPASMOPLUS COMPRIMES ENROBES
TACHIDOL SIROP 120ML
TACHIDOL SACHETS DOSES
SPASMOPLUS SUPPOSITOIRES 500MG/40MG

- Pologne

LONARID SUPPOSITOIRES ADULTES
THIOCODIN COMPRIMES 15MG/300MG
LONARID SUPPOSITOIRES NOURRISSONS
LONARID SUPPOSITOIRES ENFANTS

- Portugal

CASFEN COMPRIMES
CASFEN SUPPOSITOIRES ADULTES
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES 500MG/30MG
DOL-U-RON FORTE COMPRIMES 500MG/30MG
CODEISAN COMPRIMES 30MG
CODEISAN SIROP FLACON
CODIPRONT GELULES
CODIPRONT SUSPENSION BUVABLE FLACON
COMPRIMES ENROBES
CODOFOSFOL SIROP FLACON
COFENA COMPRIMES
DAFALGAN CODEINA COMPRIMES ENROBES 500MG/30MG
CO-CODAMOL ALMUS COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/8MG

EUPHON SIROP FLACON
EXPECTOFAR SIROP
FLUDETEN COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/30MG
FLUIDIN SIROP ADULTES
GRIPIRINAL COMPRIMES
HICODAN SIROP FLACON
HICODAN SOLUTION BUVALE GOUTTES
MIGRALEVE COMPRIMES ENROBES
SEDOTUSSE SIROP FLACON
TRANSBRONQUINA RECTAL SUPPOSITOIRES ENFANTS
TRANSBRONQUINA RECTAL SUPPOSITOIRES ADULTES

- Roumanie

CODAMIN-P COMPRIMES
FASCONAL COMPRIMES

- Suisse

BENYLIN-N CODEINE SIROP FLACON
BISOLVON GRIPPE COMPRIMES
BRONCHOL SUPPOSITOIRES ADULTES
BRONCHOL SUPPOSITOIRES ENFANTS
BRONCHOL SUPPOSITOIRES NOURRISSONS
BRONCHOTUSSIN SIROP FLACON
BRONCHOTUSSIN SOLUTION BUVALE GOUTTES
CO-BECETAMOL SUPPOSITOIRES ENFANTS 500MG/10MG
CO-BECETAMOL COMPRIMES 500MG/20MG
CO-BECETAMOL FORTE GELULES 500MG/30MG
CO-BECETAMOL SIROP 200MG/5MG FLACON
CO-BECETAMOL SUPPOSITOIRES ADULTES 500MG/20MG
CO-BECETAMOL SUPPOSITOIRES ENFANTS 250MG/5MG
CIMEX TOUX SIROP FLACON
CO-DAFALGAN COMPRIMES ENROBES 500MG/30MG
CO-EFFERALGAN COMPRIMES EFFERVESCENTS
CODEINE KNOLL COMPRIMES SECABLES 50MG
CODOL COMPRIMES 500MG/30MG
CODOL SUPPOSITOIRES ADULTES 750MG/30MG
CODOL SUPPOSITOIRES ENFANTS 200MG/5MG
CODOL SUPPOSITOIRES ENFANTS 400MG/10MG
DICTON RETARD CAPSULES 30MG
DICTON RETARD SIROP FLACON
DOLO-BUSCOPAN COMPRIMES ENROBES
DOLO-BUSCOPAN SUPPOSITOIRES
DOLO-BUSCOPAN-S SUPPOSITOIRES
DOLO-BUSCOPAN-S COMPRIMES ENROBES
DOLOPYRIN SUPPOSITOIRES
HUSTEN NEOMED SIROP ADULTES ENFANTS
IRCODENYL SUPPOSITOIRES
MAKATUSSIN SOLUTION BUVALE GOUTTES 30G
MIGRAEFLUX COMPRIMES ENROBES
MIGRALEVE COMPRIMES ENROBES
PARATUSS COMPRIMES ENROBES
REFLEX COMPRIMES
RESYL PLUS SIROP

RESYL PLUS SOLUTION BUVABLE
SPASMO CIBALGIN COMPOSITUM COMPRIMES ENROBES
SPASMO CIBALGIN COMPOSITUM SUPPOSITOIRES
STELLACYL-N SUPPOSITOIRES ADULTES 500MG/18MG
STELLACYL-N SUPPOSITOIRES ENFANTS 250MG/6MG
STELLACYL-N COMPRIMES 500MG/17,5MG
TALVOSILEN COMPRIMES 500MG/20MG
TALVOSILEN SIROP
TALVOSILEN SUPPOSITOIRES ADULTES 1G/20MG
TALVOSILEN SUPPOSITOIRES ENFANTS 500MG/10MG
TALVOSILEN SUPPOSITOIRES ENFANTS 250MG/5MG
TALVOSILEN SUPPOSITOIRES NOURRISSONS 125MG/2,5MG
THERAFLU COMPRIMES ENROBES
TREUPHADOL PLUS SUPPOSITOIRES ADULTES 750MG/30MG
TREUPHADOL PLUS COMPRIMES SECABLES 500MG/30MG
TREO COMPOSITUM COMPRIMES EFFERVESCENTS

- Suède

BAMYDAG-N COMPRIMES
CITODON MIINOR SUPPOSITOIRES 350MG/15MG
CITODON SUPPOSITOIRES 500MG/30MG
CITODON COMPRIMES 500MG/30MG
CITODON COMPRIMES EFFERVESCENTS 500MG/30MG
CITODON FORTE SUPPOSITOIRES 1G/60MG

Médicaments (1) ou autres produits : (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

Nom	Voie d'administration (2)	Posologie (3)	Date de début	Date de fin	Commentaires (4)	Effets recherchés

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)

(4) préciser la forme utilisée (aérosol, ampoule, buvard, comprimé, décoction, feuille, graine, poudre, résine, etc.)

Mode d'obtention :

- • prescription (motif à préciser) :
- • autre (à préciser) :


Dosages, recherche de produits éventuellement consommés :

Date	Produit recherché	Prélèvement biologique	Résultat

Tentative(s) antérieures(s) d'arrêt (préciser dates, modalités, évolution) :

Commentaires :

A qui déclarer



<p>Bordeaux Dr François HANFAMBUROU Tél : 05 57 57 46 58 Fax : 05 57 57 46 60 francois.hanfambu@clm.univ-bordeaux.fr</p>	<p>Lyon Pr. Jacques DESCOTES Tél : 04 72 11 69 50 Fax : 04 72 11 69 55 jacques.descotes@chu-lyon.fr</p>	<p>Nancy Pr. Henri LAMBERT Tél : 03 83 85 29 17 Fax : 03 83 85 67 71 henri@chu-nancy.fr</p>
<p>Caen Pr. Antoine COPPANI Tél : 02 31 06 46 70 Fax : 02 31 06 46 73 antoine.coppa@chu-caen.fr</p>	<p>Marseille Dr Marc VIEL/ Dr. Joséphine ARDITTI Tél : 04 91 74 50 90 Fax : 04 91 74 50 54 josephine.arditti@chu-marseille.fr</p>	<p>Nantes Pr. Pascale JOLLIET Tél : 02 40 08 40 96 Fax : 02 40 08 40 97 pascale.jolliet@chu-nantes.fr</p>
<p>Grenoble Dr Michel MALBAST Tél : 04 76 76 51 46 Fax : 04 76 76 56 55 michel.malbast@chu-grenoble.fr</p>	<p>Montpellier Pr. Jean Pierre ELAYAC Tél : 04 67 33 67 49 Fax : 04 67 33 67 51 jeanpierre.elayac@chu-montpellier.fr</p>	<p>Paris Pr. Sylvain DALLY Tél : 01 40 05 42 86 Fax : 01 40 05 42 87 sylvain.dally@hop-paris.fr</p>
<p>Toulouse Dr. Myrse LAFÉYRE-MESTRE Tél : 05 62 26 06 90 Fax : 05 61 25 51 16 myrse@toulon.fr</p>		

Définitions (Article R.5219-1 du Code de la santé publique)

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

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs **substances psychoactives**, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus léthal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entrainer une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation

L'obligation de signalement

Article R. 5219-13 du code de la santé publique : "Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-2, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et

DELIVRANCE DE NEO-CODION® DU LUNDI 23 JUIN AU SAMEDI 28 JUIN 2008

Tampon de la pharmacie :

<u>Client habituel</u>	<u>Demande personnelle du client</u> O : oui N : non (personne venant pour un tiers) ND : non déterminée	<u>Age estimé du client</u> Age exact ou tranche d'âges à préciser : < 15 ans 15-20 ans 20-40 ans > 40 ans	<u>Sexe du client</u> M : masculin F : féminin	<u>Type de délivrance</u> VL : vente libre OR : ordonnance	<u>Forme délivrée</u> CP : comprimé enrobé SI : sirop adulte SU : suppositoire adulte	<u>Nombre de boîtes ou flacons demandés</u> ou notés sur l'ordonnance	<u>Nombre de boîtes ou flacons délivrés</u>	<u>Utilisation</u> D : détournée AMM : selon l'AMM ND : non déterminée	<u>Autres médicaments délivrés</u> et <u>autres observations</u>

π Aucune demande cette semaine

CEIP de - Tel : Fax :

Annexe 4 : Courrier du CEIP-A de Nancy du Professeur Kahn et du Docteur Gibaja

A l'attention du personnel soignant du CHU

Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)

Notification des cas d'abus (NOT'S)

Cher(e) collègue, Cher(e) ami(e), Madame, Monsieur,

Créés de manière officieuse en 1990 (circulaire de la DPHM), l'existence des CEIP-A a été officialisée par le décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de la pharmacodépendance, qui en précise les missions et les moyens. Ainsi, la France est devenue le seul pays européen à posséder un réseau de vigilance spécialisé dans l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives, médicamenteuses ou non. Les CEIP-A sont implantés dans un établissement public de santé et sont actuellement au nombre de treize (Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse). Le CEIP-A de Nancy couvre les régions Lorraine, Alsace, Bourgogne, Franche-Comté et Champagne-Ardenne. Assistés de centres correspondants, ils assurent chacun la couverture d'une zone. Ils sont chargés de centraliser tous les cas d'abus ou de pharmacodépendances graves observés sur ce territoire, c'est-à-dire mortels ou susceptibles de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant un prolongement d'hospitalisation. Ce réseau est complémentaire à celui de la pharmacovigilance et possède le même rôle de veille en ce qui concerne l'abus ou la pharmacodépendance.

Les missions des CEIP-A sont clairement définies dans l'article R. 5219-11 du décret du 31 mars 1999. Elles consistent à mettre en place différentes bases de données à partir d'approches méthodologiques que les CEIP-A ont eux-mêmes développées. Les résultats permettent d'apprécier le potentiel d'abus et de pharmacodépendance des substances en cause et de les signaler pour permettre aux pouvoirs publics de prendre les mesures appropriées. Ces mesures peuvent être l'inscription sur la liste des substances classées comme stupéfiants, le retrait du marché d'un médicament ou la modification de ses conditions de prescription ou de délivrance. Pour réaliser ces missions, les CEIP-A disposent de plusieurs outils de recueil et d'évaluation des données concernant les cas constatés de pharmacodépendances et d'abus de ces substances. La présentation des missions et les outils des CEIP-A sont consultables et téléchargeables dans MESDOCS, l'outil de gestion électronique documentaire du CHU (accès via le portail intranet <http://intranet.chu-nancy.fr> > MESDOCS > *Pôle Spécialités Médicales I > Psychiatrie et Psychologie Clinique*)

Nous insistons sur l'importance de l'outil spécifique que sont les « Notifications Spontanées » (NOT'S).

Cet outil permet le recueil et l'évaluation des signalements spontanés des cas d'abus ou de pharmacodépendances. Il doit servir de signal d'alarme concernant les nouveaux cas de détournements d'usage ou les nouvelles tendances de consommation et ainsi, permettre la mise en évidence de signaux émergents.

Nous souhaitons développer l'efficacité de l'outil NOT'S. Vous avez, par votre activité, un rôle important dans la prise en charge de complications liées aux abus et mésusages de diverses substances et donc dans le signalement des conduites et des produits à risques.

C'est pourquoi nous nous adressons à vous aujourd'hui, pour solliciter votre participation et celle de votre équipe à la déclaration des événements en relation avec un abus, un mésusage ou une pharmacodépendance dont vous pouvez avoir connaissance.

Comment nous signaler ces cas ?

* Article R 5219-13 du décret du 31 mars 1999 : « *tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus d'une de ces substances, en fait la déclaration immédiate au CEIP sur le territoire duquel ce cas a été constaté.* »

Les déclarations sont faites sur la fiche de notification, anonyme, ci-annexée (<http://www.centres-pharmacodependance.net/declarations/declaration/phardep.pdf>) qui doit être retournée par courrier ou par fax.

**CEIP-A du Nord-Est
29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
Pavillon Bruillatre Balbatre
54035 NANCY Cedex**

**Tel : 03 83 85 29 17
Fax : 03 83 85 97 71
Mail : ceip@chu-nancy.fr**

Si vous, ou l'un de vos collaborateurs(trices) souhaite signaler un cas ou des informations complémentaires, il est possible de nous contacter au CEIP sauf mercredi après-midi.

Docteur Gibaja 03.83.85.26.34 v.gibaja@chu-nancy.fr

Madame Courteaux (secrétaire) 03.83.85.29.17 f.courteaux@chu-nancy.fr

Nous sommes prêts à venir vous rencontrer dans votre service pour présenter le CEIP et ses missions.


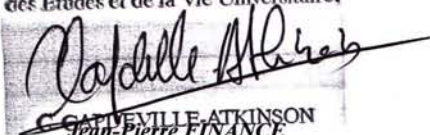
En vous remerciant très sincèrement de votre collaboration et participation, nous vous prions de croire, Cher(e) Collègue, Cher(e) Ami(e), Madame, Monsieur, en l'assurance de nos meilleures salutations.

Pr Jean-Pierre KAHN
Chef de service

Dr Valérie GIBAJA
Pharmacien Attaché

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10/01/2012

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Marie FABRE</p> <p><u>Sujet :</u> DETOURNEMENT DE MEDICAMENTS A PROPOS DE LA CODEINE ET DU NEO-CODION®</p> <p>Données des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. le Docteur Luc FERRARI</p> <p>Directeur : Mme le Docteur Valérie GIBAJA-HENRION</p> <p>Juges :</p> <p>M le Professeur Henri LAMBERT</p> <p>M le Docteur Benoit THIEBAUT</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 29/11/11</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">  M. Luc FERRARI </p> <p align="center">  Mme Valérie GIBAJA </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 29.11.11</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,</p> <p align="center">  Francine PAULUS FACULTE de PHARMACIE </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 12.12.2011</p> <p align="center">Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1, Pour le Président et par Délégation, La Vice-Présidente du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire,</p> <p align="center">  Jean-Pierre FINANCE </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 3856 .</p>

N° d'identification : 3856

TITRE

**DETOURNEMENT DE MEDICAMENTS
A PROPOS DE LA CODEINE ET DU NEO-CODION**

Données des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

Thèse soutenue le 10/01/2012

Par Marie FABRE

RESUME :

Le mésusage de médicaments contenant de la codéine est un problème ancien et connu. En effet, la codéine entre dans la composition de nombreuses spécialités, souvent disponibles sans prescription médicale et de faible coût. Cette facilité d'accès associé au potentiel de dépendance de la molécule, entraînent un détournement important.

L'objectif de cette thèse est de présenter les données recueillies par les Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance (CEIP-A) sur le détournement de la codéine, plus particulièrement les résultats de l'étude réalisée par le CEIP-A de Nancy concernant le détournement du Néo-Codion®, sur la période 1990-2008.

Face aux interrogations des pharmaciens sur le mésusage des codéinés utilisés à but antalgique, et dans le contexte de retrait du dextropropoxyphène, qui amène à revoir les habitudes de prescriptions, nous avons également présenté les données des CEIP-A sur le détournement des associations paracétamol/codéine.

Ces données permettent de dresser un état des lieux du détournement de la codéine avant le retrait du dextropropoxyphène, qui risque d'entraîner une augmentation de la disponibilité de la codéine et laisse craindre de nouveaux mésusages.

MOTS CLES : détournement, codéine, pharmacien, CEIP, dépendance, abus

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Valérie GIBAJA-HENRION	CEIP-A, Hôpital central de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle