

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**  
**UNIVERSITÉ DE TOURS**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N°45

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Monsieur BELFODIL Gaya

Né le 18 septembre 1993 à Tizi-Ouzou

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 JUILLET 2022

Falsification d'ordonnance et réflexions autour de la sécurisation des prescriptions et de la délivrance des médicaments - Réalisation d'une étude dans le Loiret (45)
--

**JURY**

Président :

Madame MAUPOIL-DAVID Véronique – Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Tours (37)

Membres :

Madame AUROUX Vanessa – Pharmacien d'officine – Titulaire de la pharmacie des Tourelles à Orléans (45)

Madame DA VIOLANTE Catherine – Pharmacien hospitalier au sein du Centre Hospitalier d'Orléans (45)

Monsieur PASQUALIN Côme – Maître de Conférences Universitaire en pharmacologie à la faculté de pharmacie de Tours (37)

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD**

### ENSEIGNANTS

#### **12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **36 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

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

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 03/12/22

L'étudiant  
Gaya Belfodil

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnées de près ou de loin dans l'aboutissement de cette thèse mais également dans mon parcours universitaire et professionnel :

A Madame MAUPOIL-DAVID Véronique, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je ne peux qu'être nostalgique en repensant à l'ensemble de nos échanges durant toutes ces années, qu'ils soient lors des cours ou concernant la vie universitaire. Sachez que vous avez laissé une marque singulière dans mon parcours étudiant.

A Madame AUROUX Vanessa, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour votre confiance. Intégrer une équipe officinale n'a presque jamais été aussi plaisant qu'à la pharmacie des Tourelles. Merci de me donner l'opportunité d'exercer pleinement le métier de pharmacien et de me soutenir dans mes futurs projets.

A Madame DA VIOLANTE Catherine. Notre ancien projet n'ayant pu voir le jour, vous avez cependant répondu spontanément présente pour faire partie de mon jury de thèse pour un sujet totalement différent du précédent. Je ne peux que vous remercier pour votre confiance...

A Monsieur PASQUALIN Côme, vous avez accepté de diriger ma thèse et je vous en remercie. Malgré les réorientations et les changements de sujet vous avez toujours répondu présent, je ne peux que vous en remercier. Nous avons commencé ensemble à la faculté de pharmacie ; vous en tant qu'enseignant, moi en tant qu'étudiant. C'est un véritable plaisir de terminer cette épopée universitaire avec vous.

A Monsieur FRANCHI Jean-Marc, je ne pouvais pas ne pas vous remercier. Vous m'avez tant apporté. Vous m'avez transmis la passion et l'amour de la pharmacie d'officine. Vous avez toujours été à mes côtés et avez toujours répondu présent quand j'en avais besoin. Je n'aurais jamais pu effectuer un travail comme celui-ci sans votre soutien. Je vous en serai à jamais reconnaissant. Vous n'avez malheureusement pas pu faire partie de mon jury de thèse mais c'est tout comme pour ma part.

A Monsieur CHARPENTIER Thierry, vous avez par deux fois été mon maître de stage. J'ai énormément appris à vos côtés que ce soit par le biais de nos échanges ou de votre approche du comptoir. Vous m'avez montré d'autres aspects du métier de pharmacien que je n'appréhendais pas forcément et avez installé des fondations solides pour que je puisse me construire pleinement en tant que pharmacien. En toute sincérité je n'ai progressé comme nulle part ailleurs lors de mon passage dans votre officine. Je ne peux que vous en remercier.

A Sandrine de la F.S.P.F., je pense que vous êtes la personne que j'ai le plus appelé au cours de ces derniers mois. Je ne peux que vous remercier pour votre patience et pour le temps que vous m'avez consacré. La période était particulière pour vous en ce contexte de Covid, néanmoins vous vous êtes toujours rendue disponible.

A Madame DJEZZAR Médecin praticien hospitalier C.E.I.P.-Addictovigilance Hôpital Fernand Widal, merci de m'avoir donné de votre temps pour nos entretiens téléphoniques. Nous n'avons pu poursuivre notre travail comme je l'aurais souhaité et j'en suis navré.

A Madame MOREAUX Virginie, vous êtes la première titulaire à m'avoir laissé ma chance et à m'avoir témoigné votre confiance. J'ai vécu une belle expérience durant ces 3 ans et demi au sein de votre équipe. Je vous en remercie chaleureusement.

Je remercie toutes les pharmaciennes, toutes les préparatrices, tous les pharmaciens, tous les préparateurs que j'ai côtoyé lors de mes différentes expériences à Tours, à Orléans, sur l'île d'Oléron, à Soulac-sur-Mer ou à Hourtin. J'ai eu la chance de rencontrer des équipes toujours plus enthousiastes les unes que les autres. Je ne peux tous vous nommer mais vous vous retrouverez très certainement dans les mots qui suivront : merci pour toutes les pauses thés, les fous rires, les danses improvisées dans le back-office et surtout merci pour le stylo licorne !

Merci à l'ensemble de l'équipe de la scolarité de la fac, de votre soutien, de votre présence. Tout d'abord, comment ne pas avoir une pensée particulière pour Mylène... Tu as su être une oreille attentive et un soutien indéfectible. Ces années à la faculté n'auront pas eu la même saveur sans ta présence. Merci Lucie ! Je pense que ta voix demandant le silence dans les amphithéâtres lors des examens me manquera longtemps. Merci de ta présence, je crois t'être redevable de quelques boîtes de chocolat... Merci Aurélie pour ta patience ! On aura décalé cette soutenance un nombre incalculable de fois mais la dernière fois est toujours la bonne !

Merci à cette belle faculté de pharmacie qu'est celle de Tours. Merci à ces quelques enseignants qui se sont toujours montrés disponibles et qui ont toujours eu à cœur de transmettre leur savoir. Je vous témoigne mon plus grand respect. Merci pour tous ces bons moments, toutes ces années estudiantines resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Merci aux 31 salopards ! Merci pour cette vie associative que j'ai eu la chance de vivre et qui m'a énormément appris. Merci à l'A.C.E.P.T., j'ai vécu 2 années magnifiques en tant que membres actifs. Merci de faire vivre la faculté comme vous le faites, merci pour les soirées, merci pour le baby foot, merci pour les galas, merci pour les Nuits De La Pharmacie, merci pour tous ces souvenirs ! Merci à ces années à OFFICINA, je pense qu'elles m'ont permis de me rendre compte à quel point j'aime transmettre. J'espère pouvoir le faire d'ici quelques années... Merci à la Team R.P.E. LOURS, j'ai vécu une année intense et une semaine de folie à vos côtés, l'expression « l'union fait la force » n'aura jamais autant porté son sens qu'avec vous. C'est un remerciement plus ému que je porte à l'ensemble de l'équipe de l'AG10Ans. Ce fut l'expérience humaine la plus enrichissante que j'ai vécu jusqu'ici. Nous avons réussi à remporter le défi de placer Tours sur la carte de France. Je suis fier d'avoir fait parti de ce projet fou...

A cet enseignant de la faculté de biologie qui nous a dit dans les premières minutes qui ont suivi notre rentrée scolaire qu'il ne servait à rien d'espérer retenter la P.A.C.E.S. car personne n'a jamais réussi le concours avec ce parcours. Je ne vous remercie pas car vous avez sans doute brisé le rêve de dizaines de jeunes. Je vous remercie avec Jordan CHALLIER d'avoir été les premiers à ne pas avoir flanché et d'avoir été les premiers à enfoncer cette porte !

Je remercie les personnes qui sont entrées dans ma vie et qui en sont parties car elles ont fait l'homme que je suis. Je remercie d'autant plus les personnes qui sont entrées dans ma vie et qui y sont restées car elles forgeront l'homme que je serai demain.

A mes parents, un grand merci pour leur éducation et pour les leçons de vie que j'ai apprises auprès d'eux. Ils ont posé les premières pierres de l'homme que je suis.

A mes grands frères, merci de votre présence ! Nous n'avons jamais été aussi proches que maintenant. Je ne peux que m'en féliciter et être fier de notre relation.

A Juba, mon plus grand complice, mon frère jumeau avec 5 ans d'écart comme j'aime le dire. Merci pour tous ces délires, tout ces moments partagés, toutes ces bagarres, toutes ces anecdotes toutes plus insolites les unes que les autres !! Qu'on aille au bout de nos projets les plus fous et que l'on puisse ouvrir toutes portes qui nous seront fermées et éclater tous les plafonds de verre les uns après les autres.

A la famille CHARTREAU, merci pour tout. Vous m'avez apporté ce que je n'aurais su trouver dans mon environnement. Ma passion pour la littérature a commencé avec vous.

A mes frères et sœurs d'un autre sang, merci aux Magnolias (Arnaud, Charlene, Dimitri, Harry, Laurent, Naël, Nawfel, Niry, Philippe, Vincent). Merci pour cette jeunesse dorée que l'on a eue, ces barbecues, les matchs de foot interminables, les jeux les plus improbables ont été créés chez nous... On pourrait en écrire un livre. Merci d'avoir créé le F.C. Dry. Une amitié de plus de 20 ans c'est juste incroyable, qu'elle perdure encore pour des décennies !

Merci à ma Chouchoute pour cette amitié incroyable !

A toutes ces personnes incroyables que j'ai rencontrées pendant mes études de pharmacie. Je ne sais toujours pas ce qui m'est passé par la tête la première fois que j'ai dit que « La Pharma c'est que de l'Amour »... la seule chose qui est sûre c'est que cette phrase ne m'appartient plus depuis longtemps...

A Mappy Carrée, tu auras été une boussole durant toute ces années, merci pour tous ces conseils et pour ta présence.

A Elise, car on n'est pas des p\*\*\*\*n d'abeille. Tu resteras à jamais la meilleure. Merci pour ta joie, ta philosophie de vie et ton calme Olympien.

A mon Bibou Keur, l'une de mes plus belles trouvailles de pharma. On a vécu des hauts et des bas mais c'est de là que naissent les plus belles amitiés. A nos fous rires, à nos discussions téléphoniques interminables, à nos anecdotes de soirée toutes plus folles les unes que les autres.

A Miss Cao, à cette coloc mythique à Soulac, à ces deux mois fous. Je ne sais pas comment on a pu tenir ce rythme complètement effréné. A cette belle amitié, à nos plats tous meilleurs les uns que les autres, à nos soirées films, à nos sorties à la Bodega, à nos pizza plages, à nos 1 2 3 et 4, je t'attends toujours pour le prochain footing !

A Manoune, à cette belle amitié qui perdure depuis toute ces années.

A mon Bouboubro', le seul et unique Jean Neige. El Presidente Unico ! Tu es un gars en or mec ! Ne change rien. On a vécu des choses inoubliables, enchaîné des nuits blanches, cumulé des milliers d'heures de discussion. On s'est soutenu pendant tout ce chapitre universitaire et j'espère que ce sera le cas jusqu'à la fin du livre.

A mon Bebew, mon Paulo, le meilleur externe de Trousseau, te retrouver à Orléans et travailler avec toi est un véritable plaisir. Ne change rien ! Je te souhaite bon courage pour ta nouvelle aventure !

A mon Butters, merci pour ces années à LouKoulouk, c'était quand même sacrément génial, merci pour ces discussions la nuit sur le balcon jusqu'à 4' du mat'. Pour ces soirées à Pokémon Stadium où j'attends encore et toujours un rival digne de ce nom !

A cette belle bande de rillettes !! Bordeaux Chesnel Clic Clic et tout ce qui suit ! Aux cacahuètes et à l'ensemble de nos descendants !

A toutes ces discussions et groupes : la Team Biquette 2.0, je vous love <3 ; Au quatre fantastiques, aux papas d'Enfantine, Au Pied de mouton, il nous reste encore plein de belles régions de France à visiter ; A la Gin Fiver Team ; Aux usées de la vie ; A la T.T. du matin a.k.a la Team Trousseau, cette année hospitalo-universitaire n'aurait jamais été aussi incroyable sans vous ! A la Famille Pharma !

Merci à toutes les teams de révision, merci aux B.U. organisées chez les uns et chez les autres, à nos sessions de révisions nocturnes, à nos litres de café et de thé, à nos « j'en ai marre de ces cours de m\*\*de », à nos « je vais vraiment la brûler cette fac », à nos pétages de câble, à nos joies et déceptions lors des résultats de partiels, à nos réussites, à nos échecs qui ont forgés nos victoires, à notre joie d'avoir fini ce parcours et de voir les uns et les autres passer leur soutenance de thèse.

Merci à nos aînés, on a essayé de transmettre l'esprit potard du mieux que l'on pouvait. Merci pour tous ses souvenirs, ses moments d'échange et de transmission.

Merci à Soulac-sur-Mer et à Hourtin où j'ai écrit les 2/3 de ce manuscrit. Merci au Médoc, le paradis des bons vivants. Merci aux rencontres incroyables que j'y ait fait. Merci à la Bodega, merci aux thés glacés chez Léontine qui m'ont permis de ne pas devenir fou en surfant des heures sur Légifrance. Merci à Clara de m'avoir fait découvrir ces paysages magnifiques : à la plage du Pin Sec, au Gulp, à la plage de Piqueyrot.

Merci à toute l'équipe de H.H.F. vous avez été géniaux. L'expression « un esprit sain dans un corps sain » a vraiment pris tout son sens à vos côtés. Vous m'avez mis dans de bonnes conditions pour avancer comme je le voulais dans ma thèse. Je vous en serai éternellement reconnaissant. Je vous souhaite à tous bonne continuation dans vos projets !

A tous mes proches, je vous souhaite le meilleur. Vivez vos rêves et vos projets. Tombez, chutez et relevez-vous autant de fois qu'il le faudra. La vie n'est composée que de trois choses : de défaites, de victoires et de rencontres.



# TABLE DES MATIERES

## Table des matières

Introduction.....	17
Chapitre 1 : Dispensation du médicament par le pharmacien d'officine.....	18
I) Les substances vénéneuses.....	18
II) Le médicament.....	18
1) Définition du médicament.....	18
2) Conditionnement secondaire du médicament.....	19
3) Médicaments stupéfiants et listés.....	20
a. Les médicaments stupéfiants.....	20
b. Les médicaments relevant de la liste I.....	21
c. Les médicaments relevant de la liste II.....	21
d. Les médicaments assimilés stupéfiant.....	22
e. Les médicaments à prescriptions restreintes.....	23
III) La dispensation libre et la dispensation réglementée.....	24
1) La dispensation libre.....	24
2) La dispensation réglementée.....	25
IV) Prescripteurs habilités à la prescription.....	25
1) Les chirurgiens dentistes.....	26
2) Les infirmiers.....	26
3) Les kinésithérapeutes.....	26
4) Les médecins.....	26
5) Les pédicures podologues.....	26
6) Les sages femmes.....	26
V) Différentes ordonnances, différentes législations.....	27
1) Validité d'une ordonnance.....	27
2) Ordonnance bizonne.....	29
3) Ordonnance sécurisée.....	31
4) Ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception...	34
VI) Règles d'exécution d'une ordonnance.....	37
Chapitre 2 : Analyse des falsifications d'ordonnance.....	38
I) Les enquêtes O.S.I.A.P. ....	38
a. Le dispositif O.S.I.A.P. ....	38
b. Le résultat des enquêtes O.S.I.A.P. ....	39
II) Analyse des ordonnances Falsifiées du Loiret.....	42
1) Méthode et explication.....	42

2)	Résultats .....	44
a.	Profil patient .....	44
b.	Profil ordonnance .....	45
c.	Médicaments les plus falsifiés.....	46
3)	Rappels pharmacologiques des médicaments les plus recherchés .....	48
a.	Prégabaline .....	48
b.	Ibrutinib.....	51
c.	Codéine/Paracétamol .....	53
d.	Buprénorphine .....	56
e.	Tramadol/Paracétamol .....	58
f.	Méthylphénidate.....	60
g.	Diazépam.....	63
h.	Diclofénac .....	65
i.	Olanzapine .....	67
j.	Zolpidem .....	69
k.	Alprazolam.....	70
4)	Technique de Falsification .....	72
a.	Fabriquée sur ordinateur.....	73
b.	Vol d'ordonnance vierge .....	73
c.	Ordonnance de complaisance .....	74
d.	Photocopié et réécrite à la main .....	74
e.	Ajout manuscrit .....	74
f.	Duplicata de l'ordonnance .....	74
5)	Manière de détection des pharmaciens.....	74
a.	Reconnaissance de la non-écriture .....	75
b.	Présence de fautes d'orthographe .....	75
c.	Patient et/ou médecin non connu .....	75
d.	Absence de présentation de la carte vitale .....	76
e.	Alerte sur le même médicament .....	76
f.	Consultation du D.P.....	76
g.	Notification par la famille .....	76
6)	Préjudice financier.....	76
III)	Présentation des résultats de l'O.S.I.A.P. 2020 et comparaison avec les résultats du Loiret .....	77
1)	Présentation de l'O.S.I.A.P. 2020 .....	77
2)	Comparaison entre les deux enquêtes .....	78
IV)	Limites de l'enquête.....	84

V) Politique de lutte contre l'abus médicamenteux et l'usage détourné de molécules .....	85
1) Le cas du zolpidem.....	85
a. Période de 2010 à 2016 .....	85
b. Période de 2017 à 2019 .....	86
2) Le cas de la codéine .....	87
3) Le cas de la prégabaline .....	89
Chapitre 3 : Axes d'amélioration, perspective et contre-mesures .....	91
I) Perspectives et contre mesures.....	91
1) Informations auprès des pharmaciens (Annexe 4) .....	91
2) L'applicatif Alerte Sécurisée Automatisée aux Fausses Ordonnances (A.S.A.F.O.).....	91
3) Recours judiciaire.....	92
a. Recours des prescripteurs .....	92
b. Recours des pharmaciens .....	93
c. Peines encourues par le pharmacien ne respectant pas la législation autour de la délivrance des médicaments.....	93
4) Cas de condamnation par la justice .....	94
5) Sécurisation des ordonnances.....	95
a. Généralisation des ordonnances sécurisées .....	95
b. Création de liste de médicaments à risque .....	95
c. Principe du Q.R. code.....	96
6) Sécurisation des ordonnances provenant des plateformes médicales.....	98
a. Sécurisation de l'ordonnance par la plateforme Doctolib® .....	99
b. Sécurisation de l'ordonnance par la plateforme Livi® ou par la plateforme Qare® .....	99
c. Sécurisation de l'ordonnance par la plateforme Zava® .....	100
7) E-prescriptions.....	100
a. Aspect législatif .....	100
b. Description du principe .....	101
c. Intérêts de la e-prescription .....	101
II) Axes d'amélioration .....	102
1) Axe numéro 1 : Identification ou création d'un organisme affecté à la gestion et la communication autour des falsifications d'ordonnance.....	102
2) Axe numéro 2 : Inscrire dans la loi la lutte contre les falsifications d'ordonnance comme mission du pharmacien et créer une rémunération pour cette mission	102
3) Axe numéro 3 : Accompagner les patients consommateurs et les prendre en charge	103

4)	Axe numéro 4 : Lutter de manière active contre les possibilités de falsifier une ordonnance .....	103
5)	Axe numéro 5 : Faciliter et permettre au pharmacien de procéder à un recours judiciaire	103
	Conclusion .....	104

## LISTE DES ABREVIATIONS

A.I.N.S.	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
A.L.D.	Affection Longue Durée
A.S.A.F.O.	Alerte Sécurisée Automatisée aux Fausses Ordonnances
A.M.	Assurance Maladie
A.M.M.	Autorisation de Mise sur le Marché
A.N.S.M.	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
A.R.S.	Agence Régionale de Santé
B.T.K.	Tyrosine Kinase de Bruton ( <i>Bruton tyrosin kinase</i> en anglais)
C.E.I.P.-A.	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
C.E.R.F.A.	Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
C.N.A.M.	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
C.N.O.P.	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
C.P.S.	Carte Professionnel de Santé
C.S.P.	Code de la Santé Publique
C.S.S.	Code la Sécurité Sociale
DANTE	une Décennie d'ANTalgique En France
D.A.T.	Décès Toxiques par Antalgiques
D.C.I.	Dénomination Commune Internationale
D.M.	Dispositif Médical / Dispositifs Médicaux
D.M.P.	Dossier Médical Partagé
D.P.	Dossier Pharmaceutique
D.R.A.M.E.S.	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
F.I.N.E.S.S.	Fichier national des établissements sanitaires et sociaux
F.I.T.	Fiche d'Information Thérapeutique
F.S.P.F.	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
G.A.B.A.	l'Acide Gamma-AminoButyrique ( <i>gamma aminobutyric acid</i> en anglais)
H.A.S.	Haute Autorité de Santé
J.O.R.F.	Journal Officiel de la République Française
L.P.	Libération prolongée
M.A.R.F.O.	Médicament A Risque de Falsification d'Ordonnance
M.I.L.D.T.	Mission Interministérielle de la Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie
O.P.E.M.A	Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire
OR.O.S.	ORal Osmotic System
O.S.I.A.P.	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
P.A.	Principe Actif
P.U.I.	Pharmacie d'Usage Intérieur
Q.R. code	Quick Response Code ou code à réponse rapide
R.C.P.	Résumé des Caractéristiques du Produit
R.P.P.S.	Répertoire Partagé des Professionnels de Santé
S.M.R.	Service Médical Rendu
T.D.A.H.	Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité
T.S.O.	Traitement Substitutif aux Opiacées

# LISTE DES FIGURES

## Table des Figures:

Figure 1: Photo des mentions figurant sur le conditionnement secondaire d'une spécialité pharmaceutique.....	19
Figure 2:Photo du conditionnement secondaire du Cutacnyl®, un gel pour application locale inscrit sur liste II .....	19
Figure 3: Conditionnement secondaire d'un médicament sur liste 1, la Ventoline ®..	21
Figure 4: Conditionnement secondaire d'un médicament sur liste 2, l'ésoméprazole.	22
Figure 5: Spécimen d'une ordonnance avec les mentions obligatoires .....	28
Figure 6 : Spécimen d'une ordonnance bizonne correspondant au C.E.R.F.A. n°14665*01. Source : <a href="https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R973">https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R973</a> .....	30
Figure 7 : Spécimen d'une ordonnance sécurisée. Source : <a href="https://www.ld-medical.fr/ordonnances-medicales-securisees/1805-ordonnances-securisees-dupliques-a4.html">https://www.ld-medical.fr/ordonnances-medicales-securisees/1805-ordonnances-securisees-dupliques-a4.html</a> .....	32
Figure 8 : Spécimen d'ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception correspondant au C.E.R.F.A. n°12708*02. Source : <a href="https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R2120">https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R2120</a> .....	36
Figure 9: Le réseau des 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance en France.....	38
Figure 10: Répartition des 13 C.E.I.P.-A au sein du territoire français .....	38
Figure 11: Evolution du nombre d'ordonnance recueilli par le réseau des C.E.I.P.-A dans le cadre des enquêtes O.S.I.A.P. de 2004 à 2019 .....	40
Figure 12: Evolution du top 10 des médicaments cités depuis 2016 au sein des enquêtes O.S.I.A.P. Source : <a href="https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resume-enquete-OSIAP-2019.pdf">https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resume-enquete-OSIAP-2019.pdf</a> .....	41
Figure 13:Exemple de signalement envoyé par la F.S.P.F. aux pharmaciens du Loiret .....	43
Figure 14: Répartition du type d'ordonnance falsifiée en 2020 dans le Loiret .....	45
Figure 15: Répartition des molécules les plus recherchées dans les falsifications d'ordonnance dans le Loiret sur l'année 2020 .....	46
Figure 16: Répartition des classes pharmacologiques les plus recherchés dans les falsifications d'ordonnance dans le Loiret sur l'année 2020 .....	47
Figure 17: Les 10 molécules les plus recherchées dans les falsifications d'ordonnance dans le Loiret sur l'année 2020 .....	47
Figure 18: Formule chimique de la prégabaline d'après Pubchem – C.I.D. 5486971 .	48
Figure 19: Formule topologique du G.A.B.A. d'après Pubchem – C.I.D. 119.....	48
Figure 20: Schématisation de l'état d'équilibre entre G.A.B.A. et glutamate .....	49
Figure 21: Mécanisme d'action de la prégabaline d'après Richard Kavoussi.,Pregabalin: From molecule to medicine,- 2006.....	49
Figure 22: Formule chimique de l'ibrutinib d'après Pubchem – C.I.D. 24821094.....	51
Figure 23: Formule chimique de la codéine d'après Pubchem – C.I.D. 5284371 .....	53
Figure 24: Formule chimique de la morphine d'après.....	53
Figure 25: Formule chimique du paracétamol d'après Pubchem – C.I.D. 1983 .....	53
Figure 26: Les trois voies de métabolisation de la codéine .....	55
Figure 27: Formule chimique de la buprénorphine d'après Pubchem – C.I.D. 3033050 .....	56
Figure 28: Schématisation des mécanismes de l'addiction aux opiacés .....	57

Figure 29: Formule chimique du tramadol d'après Pubchem – C.I.D. 33741.....	58
Figure 30: Formule chimique de la morphine d'après Pubchem – C.I.D. 5288826.....	58
Figure 31: Formule chimique du paracétamol d'après Pubchem – C.I.D. 1983 .....	58
Figure 32: Formule chimique du méthylphénidate d'après Pubchem – C.I.D. 4158 ...	60
Figure 33: Formule chimique du diazépam d'après Pubchem – C.I.D. 3016.....	63
Figure 34: Fonctionnement des récepteurs G.A.B.A.-A d'après le site pharmacomédicale.org .....	64
Figure 35: Formule chimique du diclofénac d'après Pubchem – C.I.D. 3033 .....	65
Figure 36: Processus à l'origine de l'inflammation .....	66
Figure 37: Formule chimique de l'olanzapine d'après Pubchem – C.I.D. 135398745.	67
Figure 38: Formule chimique du zolpidem d'après Pubchem – C.I.D. 5732 .....	69
Figure 39: Formule chimique de l'alprazolam d'après Pubchem – C.I.D. 2118.....	70
Figure 40: Répartition des techniques employées pour falsifier une ordonnance en 2020 dans le Loiret .....	72
Figure 41: Répartition des manières dont les pharmaciens ont détecté les falsifications d'ordonnance dans le Loiret en 2020 .....	75
Figure 42: Evolution du top 10 des médicaments cités depuis 2016 au sein des enquêtes O.S.I.A.P. Source : <a href="https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2020.pdf">https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2020.pdf</a> .....	77
Figure 43: Evolution de la citation du zolpidem dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2020 .....	86
Figure 44: Evolution du pourcentage de citation de la codéine dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2020 .....	88
Figure 45: Evolution de la citation de la prégabaline dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2020 .....	89
Figure 46: Signalement des fausses ordonnances sur le site ASAFO .....	92
Figure 47: Exemple de code monodimensionnel généré sur le site <a href="http://www.barcode-generator.de">www.barcode-generator.de</a> .....	96
Figure 48: Exemple de code barre dimensionnel, ici un QR code généré sur le site <a href="https://qr.net/">https://qr.net/</a> .....	96
Figure 49: Evolution du nombre de téléconsultations des médecins libéraux selon l'assurance maladie. Source: <a href="https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleconsultation/teleconsultation">https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleconsultation/teleconsultation</a> .....	98

## LISTE DES TABLEAUX

### Table des Tableaux:

Tableau 1: Récapitulatif des durées maximales réduites de prescription et de délivrance des médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants.....	33
Tableau 2: Répartition des caractères démographiques mentionnés sur les ordonnances falsifiées en 2020 dans le Loiret .....	44
Tableau 3: Répartition des 10 molécules les plus recherchées en 2020 par les patients consommateurs dans le Loiret et au sein de l'enquête O.S.I.A.P.....	79
Tableau 4: Evolution de la citation du zolpidem dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2019 .....	85
Tableau 5: Evolution du pourcentage de citation de la codéine dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2019 .....	88
Tableau 6: Evolution de la citation de la prégabaline dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2019 .....	89



# Introduction

Cette thèse est le fruit de mon parcours universitaire, de discussions et réflexions partagées avec l'ensemble des pharmaciens et pharmaciennes rencontrés. Il marque l'aboutissement d'une vie estudiantine et est le germe d'une vie professionnelle.

Il est commun de travailler en officine en addition aux études de pharmacie. Cette opportunité m'a été proposée en 2016. Ces débuts ont notamment révélé cette passion pour le métier de pharmacien. Ils ont également été marqués par deux phénomènes qui m'étaient alors inconnus. Le premier est le mésusage de médicament. Le Code de la Santé Publique (C.S.P.) définit le mésusage médicamenteux dans l'article R5121-152 comme « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* » (1). Le second est la falsification d'ordonnance afin de se voir délivrer les médicaments nécessaires à l'usage récréatif.

Les falsifications d'ordonnance posent un problème de santé publique et soulèvent la question de la vérification de l'authenticité des ordonnances et donc de la sécurisation des prescriptions établies dans un parcours de soin.

Les enquêtes Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (O.S.I.A.P.) ont pour but de surveiller et recueillir les ordonnances suspectes décelées par les pharmaciens d'officine. Cette identification permet ainsi de distinguer les médicaments qui sont convoités *via* ces falsifications et ainsi déterminer quelles sont les molécules qui sont le plus susceptible d'usage abusif et détourné. Les résultats de ces enquêtes sont disponibles sur le site de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (A.N.S.M.) (2).

La comparaison des résultats des enquêtes au fil des années permet de s'apercevoir de l'amélioration des méthodes de falsification employées mais également de la rapidité avec laquelle certaines molécules deviennent recherchées. L'évolution croissante du nombre de falsification d'ordonnance est également à prendre en compte.

Aussi, au regard de l'ampleur du phénomène ; au vu de l'augmentation de la fréquence de cette situation au comptoir, de la facilité avec laquelle il semble possible de falsifier une ordonnance, de ces procédés qui sont de plus en plus perfectionnés et de moins en moins détectable. Il semble nécessaire de se documenter et de se pencher sur le sujet.

Ainsi, la visée de ce travail est de définir quels sont les profils des patients falsifiant des ordonnances et par quels moyens procède t'ils. Il est également essentiel de comprendre pourquoi, d'un point de vue pharmacologique, certaines molécules sont « intéressantes » selon le prisme du mésusage médicamenteux. Ce travail permet également la réflexion autour de la sécurisation de la prescription et de la sécurisation de la délivrance de médicaments à risque de falsification d'ordonnance.

# Chapitre 1 : Dispensation du médicament par le pharmacien d'officine

Titulaire d'un Diplôme d'Etat de doctorat en pharmacie, le pharmacien d'officine contribue au soin de premier recours du patient (3). A ce titre, il assure notamment « la *dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique* » (4). Avec plus de 21 000 pharmacies d'officine réparties sur l'ensemble du territoire français (5), ce sont plus de 50 000 pharmaciens d'officine (6) qui participe à la dispensation du médicament.

Dans ce chapitre, il sera vu ce qu'est un médicament, quelles formes peuvent prendre les ordonnances et quelles législations les entourent.

## I) Les substances vénéneuses

Les substances vénéneuses comprennent toutes les substances présentant à l'état naturel ou après transformation un risque direct ou indirect pour la santé humaine ou animale.

Selon l'article L5132-1 du C.S.P. (7), sont comprises comme substances vénéneuses :

- les substances stupéfiantes ;
- les substances psychotropes ;
- les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L. 5132-6 du C.S.P. (8).

Ce dernier indique que les listes I et II comprennent notamment « les médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé », ainsi que « les médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale ».

## II) Le médicament

### 1) Définition du médicament

Le médicament est définie par l'article L.5111-1 du C.S.P. comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »(9).

Les médicaments sont classés en différentes catégories. Parmi ces dernières, les spécialités pharmaceutiques sont notamment retrouvées et définies par l'article L5111-2 du C.S.P. comme « *tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* »(10).

## 2) Conditionnement secondaire du médicament

Les spécialités pharmaceutiques ont un conditionnement secondaire réglementé par l'article R5132-15 du C.S.P (11). Ainsi, celles destinées à être administrées par voies orale, nasale, perlinguale, sublinguale, rectale, vaginale, urétrale et injectable possèdent les caractéristiques suivantes, imprimées directement sur le conditionnement extérieur sur le carton :

- Espace blanc entouré d'un cadre coloré ;
- Mention « Respecter les doses prescrites » sur fond rouge ;
- Mention « Uniquement sur ordonnance » en noir ;
- Indication de la liste.



Figure 1: Photo des mentions figurant sur le conditionnement secondaire d'une spécialité pharmaceutique

Les spécialités destinées à être administrées par d'autres voies (cutanée, oculaire, auriculaire...) possèdent les mêmes mentions. La mention « Ne pas avaler » sur fond rouge sera rajoutée.



Figure 2: Photo du conditionnement secondaire du Cutacnyl®, un gel pour application locale inscrit sur liste II

### 3) Médicaments stupéfiants et listés

Les substances vénéneuses constituant des médicaments sont classées sur 3 listes par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'A.N.S.M. (12). Les listes retrouvées sont : les stupéfiants, la liste I et la liste II.

Chacune de ces classes est soumise à des réglementations différentes. La réglementation la plus stricte s'applique aux stupéfiants et la moins stricte aux substances de la liste II.

Les spécialités sur listes I et II sont des médicaments soumis à prescription médicale. La délivrance par le pharmacien d'officine se fait uniquement sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme.

#### a. Les médicaments stupéfiants

Les médicaments stupéfiants sont désignés après avis du directeur général de l'A.N.S.M., par arrêté du ministre chargé de la Santé. La liste des médicaments stupéfiants est disponible sur <http://www.meddispar.fr/>, un site internet réalisé par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (C.N.O.P.) (13).

Les médicaments stupéfiants sont soumis à une réglementation particulière et stricte. Ils sont à conserver seuls dans des armoires ou des locaux fermés à clé et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée.

La prescription des stupéfiants est réservée aux médecins, aux dentistes (dans la limite de l'art dentaire) et aux sage-femmes. Cette prescription doit se faire sur une ordonnance dite sécurisée ayant des caractéristiques particulières. La rédaction doit se faire en toutes lettres en indiquant :

- le nombre d'unités thérapeutiques par prise,
- le nombre de prise,
- le dosage,
- la durée de traitement.

La durée de prescription ne peut pas dépasser vingt-huit jours. Pour certains médicaments, cette durée peut être réduite à quatorze voire sept jours. La délivrance sera alors qualifiée de fractionnée.

### b. Les médicaments relevant de la liste I

Les spécialités inscrites sur liste I suivent la réglementation associée à cette liste. Ces médicaments sont soumis à prescription médicale et ne peuvent être délivrés sans la présentation de celle-ci. Ils ne peuvent être délivrés pour une durée supérieure que celle indiquée par le prescripteur. L'article R5132-22 du C.S.P. précise que la « délivrance d'un médicament relevant de la liste I ne peut être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement »(14). La seule exception à cette règle est la procédure de délivrance d'une seule boîte supplémentaire pour continuité d'un traitement chronique.

L'appartenance des spécialités à cette liste est clairement identifiable sur le conditionnement secondaire des médicaments. En effet, on retrouve l'inscription suivante « Liste 1 : Uniquement sur ordonnance » apposé en dessous d'un cadre rouge sur fond blanc.

Ces médicaments ne doivent pas être directement accessible au public.



Figure 3: Conditionnement secondaire d'un médicament sur liste I, la Ventoline®

### c. Les médicaments relevant de la liste II

Les spécialités inscrites sur la liste II suivent la réglementation associée à cette liste. Ces médicaments sont soumis à prescription médicale et ne peuvent être délivrés sans la présentation de celle-ci. Ils peuvent être renouvelés plusieurs fois sur l'ordonnance dans la limite de 12 mois hors mention contraire du médecin. L'article R5132-22 du C.S.P. précise que la « délivrance d'un médicament relevant de la liste II peut être renouvelée lorsque le prescripteur ne l'a pas expressément interdit »(14). La seule exception à cette règle est la procédure de délivrance d'une seule boîte supplémentaire pour continuité d'un traitement chronique.

L'appartenance des spécialités à cette liste est clairement identifiable sur le conditionnement secondaire des médicaments. En effet, on retrouve l'inscription suivante « Liste 2 : Uniquement sur ordonnance » apposée en dessous d'un cadre vert sur fond blanc.

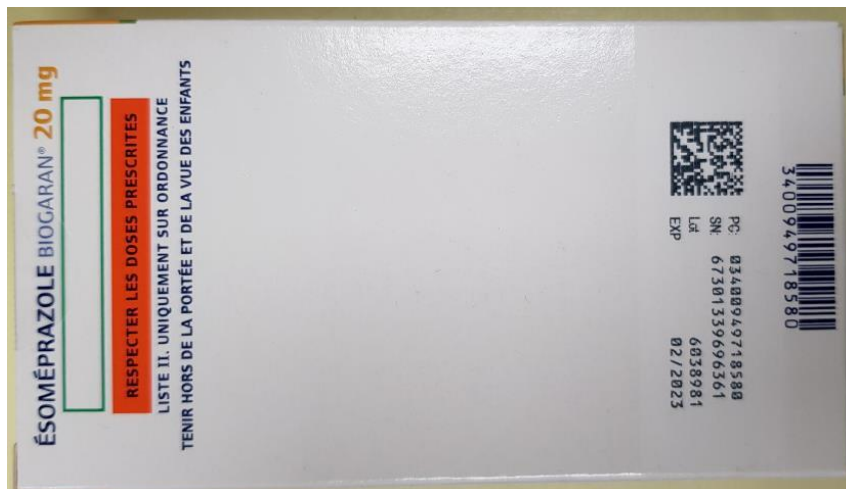


Figure 4: Conditionnement secondaire d'un médicament sur liste 2, l'ésoméprazole

Ces médicaments ne doivent pas être directement accessible au public.

#### d. Les médicaments assimilés stupéfiant

Certains médicaments relevant de la liste I des substances vénéneuses peuvent être dits « assimilés stupéfiants ». Ainsi, ils suivent la réglementation de la liste I mais répondent également en partie à la législation des stupéfiants. Néanmoins, ils n'en ont pas le statut. Ces spécialités :

- Doivent être prescrites en toute lettre (posologie et dosage inclus) sur une ordonnance sécurisée ;
- Ne sont pas soumis à l'enregistrement des entrées et des sorties sur le registre des stupéfiants qu'il soit papier ou informatique ;
- Ne sont pas soumis au délai de carence ;
- Ne sont pas soumis au déconditionnement si les quantités de prises prescrites sont inférieures à la quantité présente dans le conditionnement ;
- Ne sont pas soumis à un stockage sécurisé.

Les molécules concernées à ce jour sont :

- La buprénorphine par voie orale ;
- La clonazépam par voie orale,
- Le clorazépate dipotassique à un dosage supérieur à 20 mg par voie orale,
- Le midazolam,
- La tianeptine par voie orale,
- Le zolpidem
- La prégabaline depuis le 24 mai 2021

#### e. Les médicaments à prescriptions restreintes

Il existe 5 catégories de médicaments à prescription restreinte :

- Les médicaments réservés à l'usage hospitalier encadrés par l'article R5121-83 du C.S.P.(15). Ces spécialités n'ont d'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) que dans le circuit hospitalier. Ainsi, aucun de ces médicaments ne peuvent être prescrit par un praticien de santé exerçant en ville ou délivrés dans une officine. Ils sont prescrits, dispensés et administrés au sein de l'hôpital.

Exemple : L'Azactam® (aztréonam) est une bêta-lactamine monocyclique de la famille Monobactame. C'est un antibiotique indiqué dans le traitement des infections bactériennes à bactérie Gram négatif.

- Les médicaments à prescription hospitalière encadrés par l'article R5121-85 du C.S.P. (16). Ces spécialités ne peuvent être prescrites que par un praticien hospitalier. Elles peuvent être délivrées en pharmacie d'officine sauf si elles sont inscrites sur la liste de rétrocession donc délivrable à la Pharmacie d'Usage Intérieur (P.U.I.) de l'hôpital. Exemple : Le Benefix® (nonacog alfa) est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B

- Les médicaments à prescription initiale hospitalière encadrés par l'article R5121-88 du C.S.P. (17). Ces spécialités sont soumises à une première prescription par un praticien hospitalier. Le renouvellement peut se faire par un praticien exerçant en ville, sous réserve de comporter les mêmes mentions que sur la prescription initiale. Le praticien en ville peut néanmoins réadapter les posologies et/ou la durée de prise de cette spécialité. L'A.M.M. peut fixer un délai de validité de cette prescription initiale. Elle devra être renouvelée par un praticien hospitalier avant ce délai dépassé. Si aucun délai de validité n'est prévu par l'A.M.M. les praticiens de ville peuvent renouveler la prescription sans limitation de durée.

Exemple : L'association éfavirenz + emtricitabine + tenofovir est une trithérapie indiquée dans le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine (V.I.H.). Elle est à prescription initiale hospitalière et renouvelable par tout médecin de ville.

- Les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes encadrés par l'article R5121-91 du C.S.P. (18). Ces spécialités requièrent la prescription ou la prescription initiale par un médecin diplômé d'une spécialiste particulière. Dans le second cas, un médecin pourra, dans l'année qui suit, renouveler l'ordonnance en modifiant si nécessaire la posologie et/ou la durée du traitement.

Exemple : Le Curacné® (isotrétinoïne) est un médicament indiqué dans le traitement de l'acné sévère. C'est une spécialité à prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie.

- Les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement encadrés par l'article R5121-93 du C.S.P. (19). L'utilisation de ces spécialités est susceptible de provoquer des effets secondaires graves. Ainsi l'A.M.M. prévoit des contrôles (prise de sang et dosage, examen clinique...) à réaliser à des fréquences précisées dans le R.C.P.

Exemple : L'Exelon® (rivastigmine) est un médicament indiqué dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ayant des effets secondaires notamment concernant des troubles gastro-intestinaux, une perte de poids, une bradycardie et des réactions cutanées au site d'administration, une surveillance particulière du patient est demandée.

Un médicament classé dans l'une des trois premières catégories peut être également classé dans les deux autres catégories. Un médicament de la quatrième catégorie peut également être classé dans la cinquième. Dans ces cas de figure, les deux réglementations s'additionnent. Ainsi :

- Le Curacné® qui est une spécialité à prescription initiale réservée aux spécialistes en dermatologie nécessite également une surveillance particulière pour les femmes en âge de procréer.
- Le Bosulif® (bosutinib) est un médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle, à prescription réservée à certains spécialistes et à surveillance particulière pendant le traitement

### III) La dispensation libre et la dispensation réglementée

#### 1) La dispensation libre

Une proportion de médicament peut être délivrée par le pharmacien en dispensation libre. Cette dispensation ne nécessite donc pas de prescription médicale. Elle concerne :

- les médicaments appelés médicaments de prescription médicale facultative ou « médicaments conseils ». Ces médicaments peuvent contenir les mêmes substances actives que certains médicaments listés. Contrairement à ces derniers, ils sont disponibles avec un nombre limité d'unité de prise ou dans un faible dosage, permettant une exonération.

Exemple :

L'ibuprofène 400 milligrammes qui est un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (A.I.N.S.), existe en spécialité inscrite sur liste 2 en boîte de 30 comprimés et est retrouvée sous la forme « conseil » toujours en 400 mg, mais en boîte de 12 unitaires.

L'ésoméprazole qui est un Inhibiteur de la Pompe à Proton (I.P.P.), existe en 20 et en 40 milligrammes sur liste 2. Il est retrouvé sous la forme « conseil » seulement en 20 mg.



- les médicaments en accès direct concernent des médicaments pour être délivré par le pharmacien sans prescription et sans intervention du médecin. Ne sont donc pas concernés les médicaments pédiatriques et les médicaments présentant des contre-indications majeures ou interactions médicamenteuses importantes. Ces médicaments sont accessibles directement au patient au sein de l'officine. La liste des médicaments pouvant être présentés en libre accès et disponible sur le site de l'A.N.S.M. . Cette liste est régulièrement mise à jour.

## 2) La dispensation réglementée

La dispensation réglementée de médicament servant à la prise d'un patient se fait par le pharmacien d'officine grâce à la présentation d'une ordonnance. L'ordonnance est définie par la sécurité sociale de la manière suivante « *Rédigée par un professionnel de santé, l'ordonnance comporte tous les renseignements nécessaires au bon déroulement de votre traitement* » (20).

Cette dispensation allie l'analyse de l'ordonnance, l'analyse pharmaceutique, la délivrance de médicament, la préparation des doses à administrer si nécessaire et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

## IV) Prescripteurs habilités à la prescription

Différents professionnels de santé sont amenés à établir des prescriptions. Elles peuvent être rédigées dans un but thérapeutique : une prise en charge médicamenteuse, une prise en charge par un autre professionnel de santé. Elles peuvent également l'être dans le but diagnostic : prescription d'un bilan sanguin, d'une analyse sérologique ou d'un examen d'imagerie médicale. Seule la prescription dans le but d'une prise en charge médicamenteuse sera traitée. L'article 134 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 (21) a étendu les prescripteurs de substituts nicotiniques aux médecins du travail, aux chirurgiens-dentistes, aux infirmières, aux kinésithérapeutes. Les sage-femmes peuvent prescrire des substituts nicotiniques à toutes personnes « *qui vivent régulièrement dans l'entourage de la femme enceinte ou de l'enfant jusqu'au terme de la période postnatale ou assurent la garde de ce dernier* » (22)

Les pharmaciens d'officines sont habilités à délivrer les médicaments stupéfiants et les médicaments de liste I et II seulement sur ordonnance rédigée par les professionnels de santé. Les professions médicales et paramédicales habilitées à la prescription sont les chirurgiens-dentistes, les infirmiers, les kinésithérapeutes, les médecins, les pédicures-podologues, les sage-femmes. Pour chacune de ces professions, les règles de prescription diffèrent. La liste des médicaments et dispositifs médicaux est répertoriée pour chaque catégorie de prescripteur en annexe 1 .

### 1) Les chirurgiens dentistes

Les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les actes, produits et prestations nécessaires à l'exercice de l'art dentaire comme défini à l'article L4141-2 du C.S.P. (23). L'art dentaire est défini comme : « l'activité de prévention, de diagnostic et de traitement concernant les anomalies et maladies des dents, de la bouche, des mâchoires et des tissus attenants » selon l'article L4141-1 du C.S.P. (24).

### 2) Les infirmiers

La prescription des infirmiers est conditionnée par l'article L.4311-1(25) du Code de la Santé Publique et l'arrêté du 20 mars 2012 (26) fixant la liste des médicaments et dispositifs médicaux que les infirmiers sont autorisés à prescrire.

### 3) Les kinésithérapeutes

Dans le cadre de ses compétences et sans avis contraire du médecin, les kinésithérapeutes peuvent prescrire les Dispositifs Médicaux (D.M.) cités dans l'arrêté du 9 janvier 2006 (27).

### 4) Les médecins

Les médecins ont un droit de prescription large. Les médecins sont libres de leur prescription « *dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science* » selon l'article R4127-8 du C.S.P. (28). Les limites de prescription des médecins sont les médicaments à prescription restreinte qui sont réservés aux médecins hospitaliers ou aux médecins spécialistes.

### 5) Les pédicures podologues

La liste des topiques à usage externe et des pansements pouvant être prescrit par des pédicures-podologues est fixée par l'arrêté du 30 juin 2008 (29).

### 6) Les sages femmes

Les sage-femmes peuvent prescrire les dispositifs médicaux, les médicaments ainsi que les examens strictement nécessaires à l'exercice de leur profession selon l'article L4151-4 du C.S.P. (30). Elles peuvent également prescrire à leurs patientes et aux partenaires de leurs patientes le dépistage d'infections sexuellement transmissibles et les traitements de ces infections. La liste des médicaments que peuvent prescrire les sage-femmes est fixée par l'arrêté du 12 octobre 2011, modifié notamment par l'arrêté du 8 août 2016.









Ainsi, différents professionnels de santé sont habilités à la rédaction d'une ordonnance. Un cadre législatif délimite leur droit à la prescription. Il existe néanmoins différentes ordonnances.

## V) Différentes ordonnances, différentes législations

### 1) Validité d'une ordonnance

Afin d'assurer la délivrance du traitement d'un patient, le pharmacien doit s'assurer de la validité de l'ordonnance.

L'ordonnance pourra être rédigée informatiquement ou de manière manuscrite. Dans le second cas, le prescripteur devra s'assurer de la bonne lisibilité de l'ordonnance. Certaines mentions sont obligatoires pour rendre l'ordonnance valide. Ainsi, le pharmacien, avant de pouvoir délivrer les traitements, devra s'assurer qu'y figure au minimum :

-  - L'identification du prescripteur. Aussi, doivent apparaître le nom et prénom du praticien, son adresse et sa qualité du prescripteur. Le professionnel de santé doit également apposer sur l'ordonnance :
  - Le numéro R.P.P.S. (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé) correspond à l'identifiant personnel à 11 chiffres du prescripteur, attribué à ce jour aux chirurgiens-dentistes, aux médecins, aux pharmaciens et aux sage-femmes.
  - Le numéro F.I.N.E.S.S. (Fichier national des établissements sanitaires et sociaux) correspond à l'identifiant à 9 chiffres de l'établissement de santé (hôpital, clinique, centre de santé)
-  - La date de la prescription.
-  - Le nom et prénom du patient. L'âge et le poids du patient n'est pas nécessaire chez le patient adulte. Néanmoins, ils sont nécessaires pour le patient enfant pour le contrôle des posologies ;
-  - La dénomination des médicaments. Elle est obligatoire par la D.C.I. (Dénomination Commune Internationale) du ou des principe(s) actif(s). Peut être rajoutée la dénomination par le nom de princeps ou nom de « fantaisie » du médicament ;
-  - Le dosage et la posologie des médicaments pour chacune des lignes thérapeutiques prescrites ;
-  - La durée de traitement au cours de laquelle la prescription devient caduque ou le nombre de renouvellement pour chacune des lignes thérapeutiques ou pour l'ensemble de l'ordonnance. Le praticien pourra également indiquer le nombre d'unités de conditionnement ;
-  - La signature du praticien. Le prescripteur pourra également apposer son tampon ;
-  - Le nombre de lignes thérapeutiques prescrites sur l'ordonnance.

L'ensemble des éléments précités sont retrouvés sur cette reprise retravaillée des composants détaillés d'une ordonnance que l'on peut retrouver à l'adresse suivante :

<https://www.ameli.fr/loiret/assure/sante/medicaments/utiliser-medicaments/lire-ordonnance-medicaments> (31)

1 Docteur  
Médecine Générale

1, rue de la République  
13 000 Marseille

Diplômé de la Faculté de Marseille

Tél cabinet : 04 01 02 03 04  
Tél urgences : 04 02 03 04 05

2 Marseille, le 10 janvier 2015

3 Madame DURAND Michelle  
57 ans, 64 kg

4 MÉDICAMENT A 1 gélule matin midi et soir pendant 4 jours

5 MÉDICAMENT B 2 comprimés en mangeant le matin pendant 1 mois

MÉDICAMENT C 1 sachet dans un verre d'eau le matin

MÉDICAMENT D 1 à 2 comprimés par jour en cas de douleur

6 AR 3 fois  
QSP 8 jours

7 Signature

8

Membre d'une association de gestion agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté

Figure 5: Spécimen d'une ordonnance avec les mentions obligatoires

## 2) Ordonnance bizonne

Les ordonnances bizonnes correspondent au C.E.R.F.A. (Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs) n°14665\*01 et sont relatives aux prescriptions pour les patients sous A.L.D. (Affection Longue Durée). Les A.L.D. comprennent les maladies de longue durée, les maladies graves ou les maladies chroniques. Comme leur nom l'indique, ces ordonnances sont séparées en deux parties (32) :



- La première, la plus haute, est réservée à la prescription relative au traitement de l'A.L.D. permettant une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale des médicaments, des consultations et des actes médicaux. Ne doivent être prescrit dans cette partie par le prescripteur seulement les médicaments et examens en rapport direct avec l'affection;



- La deuxième, la plus basse, réservée pour les soins en rapport avec d'autres affections. La prise en charge s'effectue sur la base du tarif officiel du remboursement de la sécurité sociale. Le reste à charge sera soit à la charge du patient, soit à la charge de sa complémentaire santé. Le taux de remboursement de la sécurité sociale est de :
  - 70 % pour les consultations, examens biologiques et radiologiques ;
  - 60 % des soins infirmiers et de kinésithérapie ;
  - Pour les médicaments (33) :
    - 65 % pour les médicaments à S.M.R. (Service Médical Rendu) majeur ou important et préparations magistrales ;
    - 30 % pour les médicaments à S.M.R. modéré ;
    - 15 % des médicaments à S.M.R. faible ;

# Ordonnance bizonne

Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

<p>Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et identité)</i></p> <p>_____</p>	<p>Identification de la structure <i>(traitement sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINESS ou SIRET)</i></p> <p>_____</p>
<p>Identification du patient <i>(nom et prénom (le mineur) ou de son d'usage (le majeur) et âge (à compléter par l'agent de santé)</i></p> <p>n° d'immatriculation (à compléter par l'agent de santé)</p> <p>_____</p>	

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONÉRANTE)



SPECIMEN

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)



Figure 6 : Spécimen d'une ordonnance bizonne correspondant au C.E.R.F.A. n°14665\*01. Source : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R973>

### 3) Ordonnance sécurisée

La prescription des médicaments stupéfiants et des médicaments assimilés stupéfiants doit se faire sur des ordonnances dites sécurisées. Elles doivent comporter les mêmes mentions obligatoires classiques mais se distinguent de celle-ci par différentes caractéristiques techniques :

- 1 Papier filigrané blanc naturel sans azurant optique
- 2 Mentions pré-imprimées en bleu ;
- 3 Numérotation de lot en bas à gauche de l'ordonnance ;
- 4 Double carré en micro-lettres en bas à droite de l'ordonnance sur lequel sera indiqué le nombre de ligne thérapeutique prescrite.

The diagram illustrates the layout of a secure prescription form. It features a repeating background pattern of a caduceus. The form includes the following fields and markings:

- Top Left:** A blue callout '2' points to the header area containing:
  - Docteur Prénom NOM**
  - Fields for **titre 1**, **titre 2**, and **titre 2**.
  - A barcode with the number **10000211965** and the label **N° RPPS**.
- Top Right:** Fields for **adresse 1**, **adresse 2**, **cp-ville**, **tel**, **mention secrétariat**, and **mention rendez-vous**. Below these is a barcode with the number **750621292** and the label **N° A01**.
- Bottom Left:** A blue callout '3' points to a small box containing the text: **En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15. Mention d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.**
- Bottom Right:** A blue callout '4' points to a small square box, which is part of a larger double-square structure used for indicating the number of therapeutic lines.
- Center:** A blue callout '1' points to the paper's texture, which is described as unbleached and without optical brightener.

De plus, le prescripteur doit rédiger son ordonnance en indiquant en toute lettre le dosage prescrit, le nombre d'unité par prise, le nombre de prise ainsi que la durée de traitement. La durée de traitement des médicaments stupéfiants et médicaments assimilés ne peut dépasser 28 jours. Certains médicaments classés comme assimilé stupéfiant font exception à cette règle :

- la prégabaline est classée assimilée stupéfiant depuis le 24 mai 2021. La durée de prescription de cette spécialité est limitée à 6 mois ;
- le chlorhydrate de midazolam a, quant à lui, une durée de prescription limitée à 12 mois ;

Le rédacteur peut associer sur une ordonnance sécurisée la prescription d'un médicament stupéfiant ou assimilé stupéfiant avec un médicament qui ne l'est pas.

S'il le juge nécessaire, le prescripteur peut apposer sur l'ordonnance le nom de la pharmacie ainsi que la ville dans laquelle le patient devra récupérer son traitement. Néanmoins, la prise en charge par l'Assurance Maladie (A.M.) de certaines spécialités pouvant faire usage de détournement (comme la méthadone) est soumise à cette mention sur l'ordonnance. (34)

Une nouvelle ordonnance ne peut être rédigée ni exécutée pendant qu'une précédente ordonnance est en cours de validité pour une même spécialité. Pour des raisons particulières, le prescripteur peut en décider autrement en apposant sur l'ordonnance la mention « chevauchement autorisé ».

Après rédaction de l'ordonnance, le patient a trois jours pour la présenter au pharmacien. C'est le droit de carence. Dans le délai imparti, le pharmacien délivre l'ordonnance dans sa totalité. Après ce délai, elle sera exécutée pour la durée de temps restant sur l'ordonnance. Dans ce cas de figure, le pharmacien est tenu de déconditionner la spécialité afin de délivrer le nombre exact d'unités nécessaire à la prise du traitement.

Le pharmacien est tenu de noter sur l'ordonnance en toute lettre et à l'encre rouge, la date de la délivrance, la spécialité, le dosage et le nombre d'unité délivré ainsi que le numéro d'ordonnancier. Ce numéro d'ordre est à reporter sur le conditionnement secondaire de la spécialité en question.

Le renouvellement exceptionnel d'une boîte de médicament d'une spécialité ayant le statut de stupéfiant ou assimilé stupéfiant est interdit.



Certains médicaments stupéfiants ou assimilés ont une durée de prescription et/ou de délivrance maximale qui peut être réduite à 14 jours voire 7 jours :

<b>Spécialité et formes pharmaceutiques</b>	<b>Liste /Statut</b>	<b>Durée maximale de prescription</b>	<b>Durée maximale de délivrance</b>
Buprénorphine Comprimé sublingual	Liste 1	28 jours	7 jours
Suboxone Comprimé sublingual	Liste 1	28 jours	7 jours
Fentanyl Comprimé sublingual Comprimé avec applicateur buccal Film orodispersible	Stupéfiant	28 jours	7 jours
Fentanyl Dispositif transdermique	Stupéfiant	28 jours	14 jours
Fentanyl Solution pour pulvérisation nasale	Stupéfiant	28 jours	7 jours
Méthadone Gélule	Stupéfiant	28 jours	7 jours
Méthadone Sirop	Stupéfiant	14 jours	7 jours

*Tableau 1: Récapitulatif des durées maximales réduites de prescription et de délivrance des médicaments stupéfiants et assimilés stupéfiants*

Quand une durée maximale de délivrance est inférieure à celle de la durée maximale de prescription, on parle de fractionnement de la délivrance.

Ainsi, un patient avec une ordonnance pour de la buprénorphine prescrite pour 28 jours se verra délivrer son traitement semaine par semaine en fraction de 7 jours. Pour une prescription de fentanyl en dispositif transdermique, la délivrance se fera en deux fois quatorze jours. Pour des raisons particulières, le prescripteur peut exclure le fractionnement de la délivrance, il devra alors apposer la mention « délivrance en une seule fois » sur l'ordonnance.

#### 4) Ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

L'alinéa 3 de l'article R163-2 du Code de la Sécurité Sociale (C.S.S.) définit les médicaments d'exception comme des « *médicaments particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises* » (35).

Leurs remboursements par la Sécurité Sociale est conditionnés à ce que l'indication et les modalités d'utilisation (durée de traitement, posologie...) correspondent aux dispositions mentionnées dans la Fiche d'Information Thérapeutique (F.I.T.) et pouvant différer de l'A.M.M. du médicament.

Ces fiches, publiées au Journal Officiel de la République Française (J.O.R.F.), comprennent pour chaque spécialité un récapitulatif :

- Des différents dosages et conditionnement existant ;
- Les indications thérapeutiques remboursables ainsi que les posologies et mode d'administration ;
- L'évaluation de l'intérêt thérapeutique du médicament (efficacité, sécurité et tolérance...) ;
- La stratégie thérapeutique de la spécialité ;
- Les spécifications économiques et médico-sociales comprenant le nom du laboratoire titulaire de l'A.M.M., le coût du traitement, les modalités de conservation, les conditions de prescription et de délivrance du médicament ainsi que les conditions de prise en charge.

La Commission de Transparence (C.T.) de la Haute Autorité de Santé (H.A.S.), à la demande du ministre chargé de la Sécurité Sociale donne un avis sur l'inscription des spécialités sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Cette inscription se fait pour une, plusieurs voire toutes les indications prévues dans l'A.M.M.

Ces médicaments d'exception peuvent être des médicaments à prescriptions restreintes. Ainsi les différentes réglementations se cumulent. Ils doivent être prescrits sur une ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception correspondant au C.E.R.F.A. n°12708\*02. Le modèle de cette ordonnance est défini par l'article premier de l'arrêté du 1er août 1995 fixant le modèle de l'ordonnance de médicaments d'exception (36).

Ces ordonnances comportent quatre volets ou feuillets identiques. Le premier est à conserver par l'assuré et sera à présenter à chaque délivrance au pharmacien. Le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> volet sont à adresser à l'organisme d'assurance maladie pour le remboursement du médicament. Le 4<sup>e</sup> volet sera conservé par le pharmacien.

Chaque volet sera séparé en trois zones bien distinctes :



- La 1<sup>e</sup> zone sera à remplir par le prescripteur et comprendra les renseignements concernant l'assuré : son nom, son prénom, son numéro de Sécurité Sociale, sa date de naissance ainsi que son adresse.



- La 2<sup>e</sup> zone sera à remplir également par le prescripteur. Il mentionne le nom du médicament prescrit, sa forme galénique, son dosage, la posologie, la voie d'administration ainsi que la durée de traitement. Le prescripteur indiquera si la prescription se fait dans le cadre d'une prise en charge A.L.D. auquel cas cette ordonnance fera office d'ordonnance bizonne. Le prescripteur indiquera si la prescription se fait dans le cadre d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle auquel cas il mentionnera la date de la déclaration d'accident. Le prescripteur indique la date de rédaction et appose sa signature. Par la rédaction de cette ordonnance, il atteste que « *la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescriptions et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute d'Autorité de Santé* »



- La 3<sup>e</sup> zone sera à remplir par le pharmacien. Il y appose son tampon. Il notifie les dates de délivrance, le nom des spécialités, le dosage ainsi que le nombre de conditionnement délivré. Le pharmacien mentionnera également le numéro d'ordonnancier correspondant à la ligne thérapeutique délivrée.

La liste des médicaments d'exception peut être retrouvée sur le site <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception> (37).

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 212-1 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

nom et n° du centre de paiement ou de la section  
mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de  
l'organisme conventionné (pour les non salariés)

## identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

n° structure

(AM, PMSI ou SIRET)

identifiant

## à compléter par le prescripteur

☐ médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

☐ produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

## conditions de prise en charge

maladie ☐ soins en rapport avec une ALD : oui ☐ non ☐ soins dispensés au titre de l'art. L. 212-1 ☐

accident du travail ou maladie professionnelle ☐ date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications  
et aux conditions des prescriptions et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.  
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

## identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

n° structure

(AM, PMSI ou SIRET)

identifiant

## à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'avertissement et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du Code pénal et article L. 114-17-1 du Code de la sécurité sociale).  
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b

Figure 8 : Spécimen d'ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception correspondant au C.E.R.F.A.  
n°12708\*02. Source : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R2120>

## VI) Règles d'exécution d'une ordonnance

L'O.N.P. (Ordre National des Pharmaciens) a rédigé un document récapitulant les bonnes pratiques de dispensations du médicament par le pharmacien d'officine. L'acte de dispensation doit être associé à la délivrance du médicament. Cet acte est défini par l'article R4235-48 (38). Il comprend l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer, la transmission au patient des conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

Le pharmacien est tenu de vérifier la validité de l'ordonnance. Ainsi, il s'assurera qu'on lui présente bien l'original de l'ordonnance et que les mentions obligatoires y sont bien présentes :

- L'identification du prescripteur avec la précision du numéro R.P.P.S. et numéro F.I.N.E.S.S ;
- La date de la prescription ;
- Le nom et prénom du patient.;
- La durée de traitement ;
- La signature du praticien.

Le pharmacien analysera également la prescription afin de vérifier la bonne adéquation entre les lignes thérapeutiques prescrites et le type d'ordonnance utilisée (ordonnance sécurisée, ordonnance d'exception). La qualité du prescripteur devra également être vérifiée en fonction des médicaments prescrits (prescriptions réservées aux spécialistes, médicaments à prescription initiale hospitalière encadrés). Le pharmacien devra s'assurer, pour certaines spécialités, que l'accord de soin a bien été signé par le patient et/ou que l'ensemble des examens nécessaires à été réalisé et que les résultats permettent la délivrance et donc la prise de ces médicaments.

Après rédaction de l'ordonnance, le patient a trois mois pour se voir délivrer les médicaments prescrits. Au-delà de ce délai, l'ordonnance n'est plus valable et devient donc irrecevable. La seule exception est pour les médicaments classés comme stupéfiant. Le patient a 3 jours pour se présenter à la pharmacie. Passé ce délai, l'ordonnance sera exécutée pour la durée de temps restant.

Le pharmacien vérifiera le nombre de délivrance effectuée et les quantités délivrées. Il pourra s'appuyer notamment sur le D.P. (Dossier Pharmaceutique) et les informations qu'il renferme.

L'acte de dispensation des médicaments comprend l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance mais également l'analyse de l'intelligibilité de l'ordonnance. L'analyse pharmaceutique correspond à la détection des contre-indications et interactions médicamenteuses entre les médicaments de l'ordonnance et entre ces médicaments et tout autres médicaments qui ont pu être dispensés antérieurement. Le pharmacien identifiera les conséquences cliniques éventuelles pour le patient (effets secondaires, majoration ou minoration des effets thérapeutiques) et proposera une alternative au prescripteur. L'intelligibilité de l'ordonnance correspond à la bonne adéquation entre les lignes thérapeutiques prescrites, la situation clinique du patient et le résultat des examens réalisés.

L'article R4235-61 (39) indique que « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance.* »

## Chapitre 2 : Analyse des falsifications d'ordonnance

### I) Les enquêtes O.S.I.A.P.

#### a. Le dispositif O.S.I.A.P.

Les enquêtes Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (O.S.I.A.P.) ont pour but de surveiller et recueillir les ordonnances suspectes décelées par les pharmaciens d'officine.

A partir de 1991, les premières enquêtes sont mises en place mais elles demeurent locales. Il faudra attendre 2001, pour connaître la première enquête nationale. Depuis, les enquêtes sont réalisées chaque année sur l'ensemble du territoire français.

Ce recueil est réalisé en deux temps, le premier au mois de mai, le second au mois de novembre. Pendant cette période, le réseau des 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (C.E.I.P.-A) sollicite des pharmacies d'officine, « dites sentinelles », afin qu'elles participent à l'identification des ordonnances suspectes.

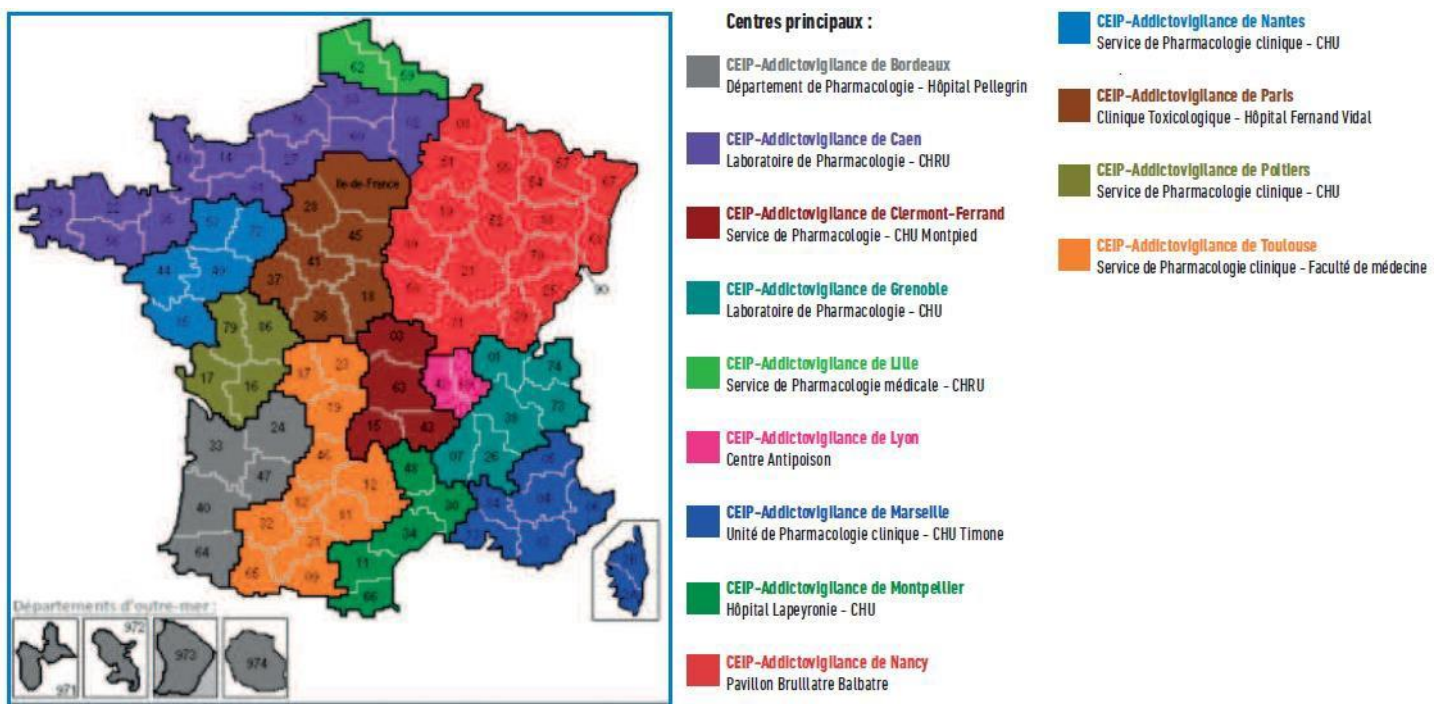


Figure 10: Répartition des 13 C.E.I.P.-A au sein du territoire français

Pendant ces deux mois, les pharmaciens vont transmettre toutes les ordonnances qui leurs paraissent suspectes à leurs C.E.I.P.-A. de référence. Chacune de ces remontées sont jointes avec un bordereau de recueil. Ce bordereau comprend les informations suivantes :

- L'identification de la pharmacie qui fait le recueil ;
- Les caractéristiques démographiques du patient dont l'âge et le sexe ;
- Le nom du ou des médicaments recherchés ;
- Les critères de détection du pharmacien ;
- Une copie anonymisée de l'ordonnance le cas échéant.

Les ordonnances envoyées par les pharmaciens hors périodes d'enquêtes prévues ne sont pas comptabilisées dans les O.S.I.A.P.

L'addictovigilance définit les ordonnances suspectes comme toute « ordonnance qui n'est pas la traduction d'une prescription médicamenteuse selon les critères réglementairement admis. Elle inclut donc :

- les ordonnances rédigées à partir d'une ordonnance volée, les ordonnances photocopiées, scannées, fabriquées sur PC ;
- les ordonnances modifiées proprement dites, c'est-à-dire les ordonnances valides, secondairement modifiées (par adjonction d'un médicament ne figurant pas initialement, ou par modification de la posologie ou de la durée du traitement) ;
- *les prescriptions manifestement anormales ne rentrant pas dans les deux premières situations.* » (40)

Cette identification permet ainsi de distinguer les médicaments qui sont convoités *via* ces falsifications et ainsi déterminer quelles sont les molécules les plus susceptibles d'usage abusif et détourné.

#### b. Le résultat des enquêtes O.S.I.A.P.

Les résultats de ces enquêtes sont disponibles sur le site de l'A.N.S.M.) (2) ou de l'addictovigilance (40). Ils sont sous la forme d'un document recto verso (Cf. Annexe 2). Sur ce dernier, on retrouve différents éléments :

- Un préambule succinct de ce que sont les enquêtes O.S.I.A.P. et leurs buts ;
- Une présentation des résultats en citant le nombre d'ordonnances collectées, le nombre de citation total de médicaments. Une analyse rapide est faite sur les médicaments les plus cités et les évolutions les plus marquantes dans le top 10 des citations ;
- Un histogramme montre l'évolution du taux de citation des 10 médicaments les plus cités au cours des 4 dernières années ;
- Une carte de France permettant d'identifier les départements qui ont envoyés le plus d'O.S.I.A.P. ;
- Un résumé des caractéristiques démographiques des patients est présenté ;
- Une présentation des critères de suspicion des ordonnances.

La comparaison des résultats des enquêtes au fil des années permet de s'apercevoir de l'évolution croissante du nombre de falsification. En 2004, on retrouvait 517 ordonnances recueillies. La tendance jusqu'en 2013 était à la diminution du nombre de falsification d'ordonnance. On observe une première élévation du nombre de prescription falsifiée en 2014, année où l'on a dénombré 914 ordonnances suspectes, soit un bond d'environ 700 ordonnances. On aura une légère augmentation de 2014 à 2017, passant de 914 à 1295 ordonnance suspectes. On observe un second pic en 2018, où on dénombre 1950 ordonnances suspectes soit une augmentation de près de 700 ordonnances en un an. A noter, qu'exceptionnellement, la phase de recueil systématique du mois de mai a été annulé du fait de l'épidémie de Covid-19. Les 2089 ordonnances correspondent à l'ensemble des ordonnances collectés lors de la phase de recueil systématique du mois de novembre et l'ensemble des ordonnances envoyées spontanément en dehors des phases de recueil.

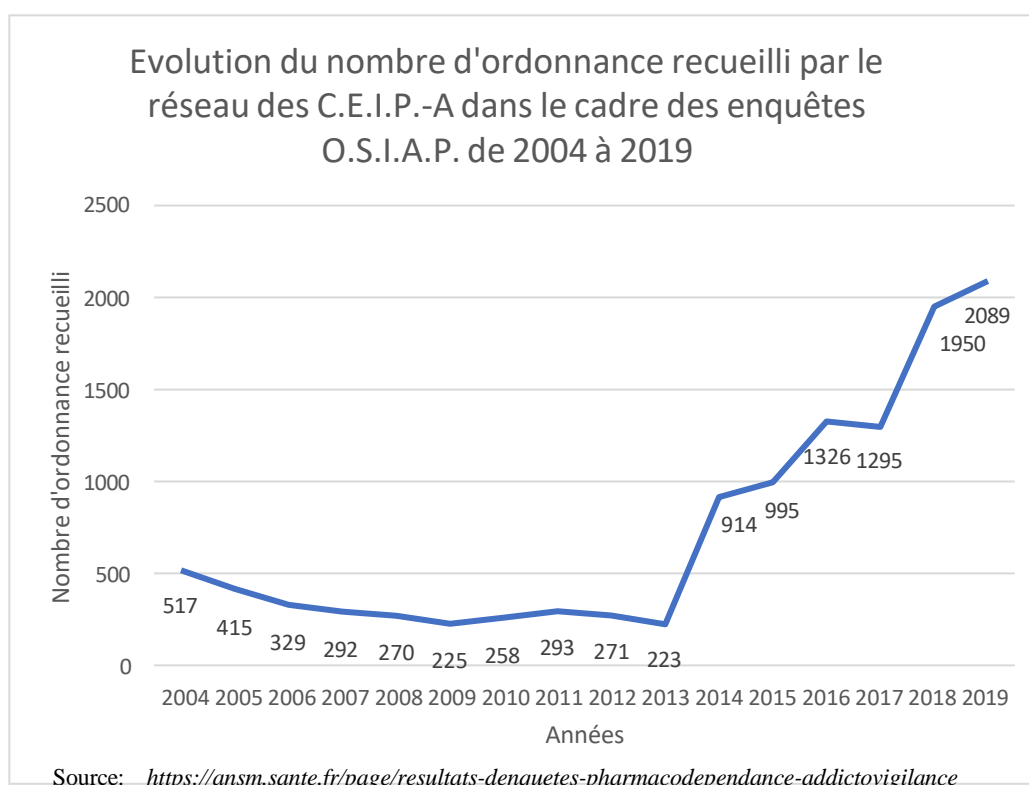


Figure 11: Evolution du nombre d'ordonnance recueilli par le réseau des C.E.I.P.-A dans le cadre des enquêtes O.S.I.A.P. de 2004 à 2019

La comparaison des résultats d'enquêtes permet également de se rendre compte de la rapidité avec laquelle certaines molécules deviennent recherchées. L'histogramme présenté dans les résultats d'enquêtes permet de mieux visualiser la vitesse de progression ou de régression du pourcentage de citation d'un médicament en particulier. Ainsi, on remarque la progression de citation de la prégabaline ou de la codéine antitussive au cours de ces dernières années. On remarque également la régression du pourcentage de citation du zolpidem au cours des dernières années.



## Evolution du Top 10 des médicaments cités depuis 2016

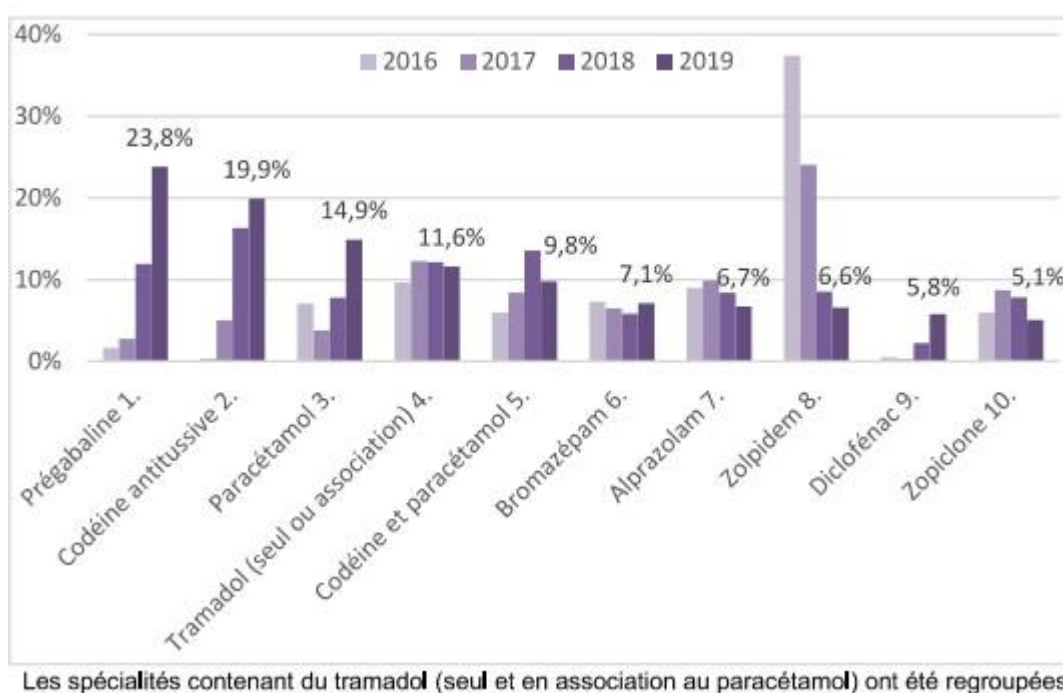


Figure 12: Evolution du top 10 des médicaments cités depuis 2016 au sein des enquêtes O.S.I.A.P. Source : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resume-enquete-OSIAP-2019.pdf>

L'enquête réalisée en 2019, comptabilisait 2089 ordonnances avec 3888 lignes thérapeutiques. Les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances falsifiées sont la prégabaline (23.8 %), la codéine antitussive (19.9 %), le paracétamol (14.9 %), le tramadol seul ou en association (11.6 %), la codéine en association avec le paracétamol (9.8 %). En 2018, la codéine antitussive était la molécule la plus retrouvée sur les ordonnances falsifiées (16.3 %), la prégabaline ne représentait, quant à elle, que 11.9 % des citations.

## II) Analyse des ordonnances falsifiées du Loiret

### 1) Méthode et explication

Afin de réaliser une étude exploitable et analysable, il fallait définir différents critères d'inclusion et de non-inclusion des ordonnances mais également différents paramètres d'analyse. Pour pouvoir comparer avec les enquêtes O.S.I.A.P., il a fallu utiliser une méthodologie similaire de celle utilisée.

Ainsi, il a fallu choisir un critère spatial. Il a été fait le choix de délimiter géographiquement la zone sur laquelle cette analyse portera. Ne pouvant avoir accès ni aux contacts des pharmacies sentinelles des enquêtes O.S.I.A.P. ni aux ordonnances récupérées par ce réseaux, il fallait passer par l'ensemble des pharmaciens. Dans le Loiret, les officinaux passent par la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (F.S.P.F.) du département pour communiquer entre eux sur la présentation d'ordonnances suspectes ou d'ordonnances falsifiées. En effet, toutes les pharmacies font offices de sentinelle et sont censées communiquer à la F.S.P.F. les ordonnances en question en les anonymisant. Un retour est ensuite fait sur l'ensemble des pharmacies du département. Dans ce retour est mentionné :

- Les médicaments figurant sur ces ordonnances
- Les initiales du patient suivant d'un nombre de point pour chaque lettre du nom et du prénom.
- Le nom du praticien mit en prescripteur ou de la structure médicale s'il s'agit d'un centre hospitalier ou d'une clinique.

-----Original Message-----  
From: Syndicat des pharmaciens [REDACTED]  
To: [REDACTED]  
Sent: Mon, Jan 13, 2020 10:33 am  
Subject: ATTENTION - FAUSSES ORDONNANCES

**ATTENTION... ATTENTION... ATTENTION**

**Vols et falsifications ordonnances de l'Hôpital  
TENON du Pr. G. AMARENCO du service  
d'Oncologie-Hématologie**

**au nom de Mr F..U (nom) A..... (prénom)**

***Mais attention cette prescription circule avec différents noms de patients***

**Avec prescription de**

**IMBRUVICA 140 mg 3 Comprimés 1/jour**

*Figure 13: Exemple de signalement envoyé par la F.S.P.F. aux pharmaciens du Loiret*

Il a fallu choisir un critère temporel. Comme pour les enquêtes O.S.I.A.P. il semblait intéressant de se concentrer sur une année civile. Le choix s'est porté sur la dernière année civile donc sur l'ensemble de l'année 2020.

Après avoir ciblé les ordonnances qui seront comprises dans l'enquête, il fallait déterminer les paramètres que nous allons analyser. Une méthode ayant déjà été établies pour les enquêtes O.S.I.A.P., il semblait intéressant de reprendre une partie de ses paramètres. Ainsi, l'analyse se concentrera sur :

- le profil des patients (sexe et âge) ;
- le type d'ordonnance (classique, bizonne., sécurisée ou d'exception) et si elles sont manuscrites ou imprimées ;
- les molécules recherchées en D.C.I. et en les répertoriant par classe pharmacologique.
- les techniques de falsification employées ;
- la manière de détection par les équipes officinales.

## 2) Résultats

Au cours de l'année 2020, la F.S.P.F. a reçu 27 notifications d'ordonnances falsifiées et a envoyé autant d'alerte à l'ensemble des pharmacies du département. L'ensemble des données ont été répertoriées sur un tableur Excel®. Les résultats sont exposés ci-après.

### a. Profil patient

Les patients ont été classés par sexe et par tranche d'âge. La répartition selon ces paramètres est décrite dans le tableau 2.

	Féminin	Masculin	Absence de donnée	Total
0-18 ans		1		1
18-25 ans	1	3		4
25-35 ans	1	4		5
35-50 ans	2	3		5
50-75 ans		1		1
>75 ans				
Absence de donnée	4	5	2	11
Total	8	17	2	27

Tableau 2: Répartition des caractères démographiques mentionnés sur les ordonnances falsifiées en 2020 dans le Loiret

Certaines données de genre ou d'âge n'ont pas pu être récupéré. Elles sont comptabilisées dans la catégorie « absence de donnée ». Pour la plupart, les raisons étaient les suivantes : la pharmacie n'a pas communiqué auprès de la F.S.P.F. à ce sujet ; datant de 2020, les pharmaciens n'ont plus l'historique de leurs déclarations et le membre de l'équipe officinale n'a plus le souvenir du patient.

Pour l'année 2020, dans le Loiret, les falsificateurs d'ordonnance sont des hommes dans presque les 2/3 des cas contre 1/3 pour les femmes.

Malgré un nombre important d'usager pour lesquels aucune information sur l'âge des patients a pu être récupérée (40 %), la répartition des âges est plus homogène entre les classes d'âge entre 18 et 50 ans.

## b. Profil ordonnance

La répartition des types d'ordonnance avec tentatives de falsification suit la répartition décrite dans le graphique suivant :

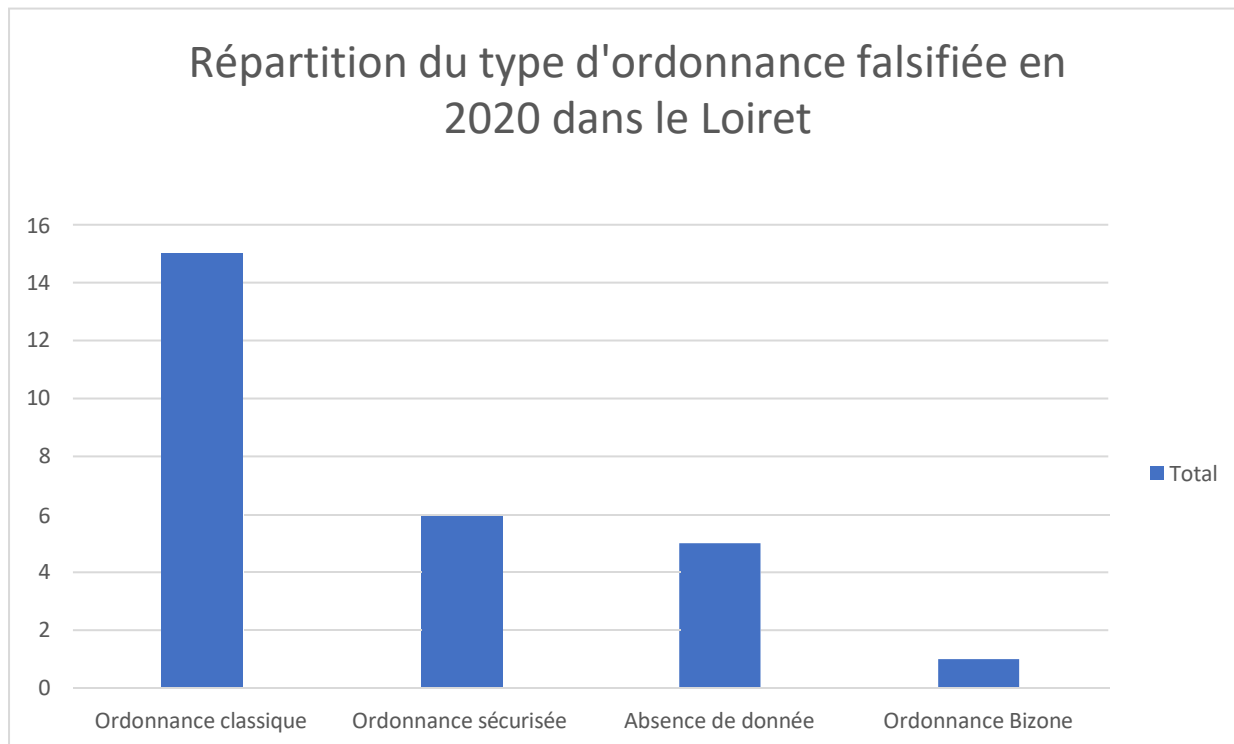


Figure 14: Répartition du type d'ordonnance falsifiée en 2020 dans le Loiret

Dans presque 20 % des cas, aucune information n'a pu être retrouvée sur le type d'ordonnance qui a été falsifiée. Pour le reste, on retrouve 55 % d'ordonnances classiques, 22 % d'ordonnances sécurisées et 1 % d'ordonnance bizone.

Sur les quatre ordonnances sécurisées manuscrites falsifiées, toutes sont des ordonnances manuscrites. Parmi elles, une ordonnance étaient une ordonnance de complaisance, trois sont des ordonnances qui ont été usurpées au prescripteur, les deux autres ont été photocopiées et réécrites à la main. L'ensemble de ces ordonnances comprenaient au moins un médicament soumis à la législation des stupéfiants ou un médicament assimilé stupéfiant ; excepté pour une seule ordonnance. Cette dernière comprenait deux lignes thérapeutiques : la zopiclone et l'alprazolam.

### c. Médicaments les plus falsifiés

On dénombre sur ces 27 ordonnances 47 lignes thérapeutiques. La répartition des molécules qui ont été recherchées dans le Loiret en 2020 par les patients consommateurs est présentée dans le graphique ci-dessous.

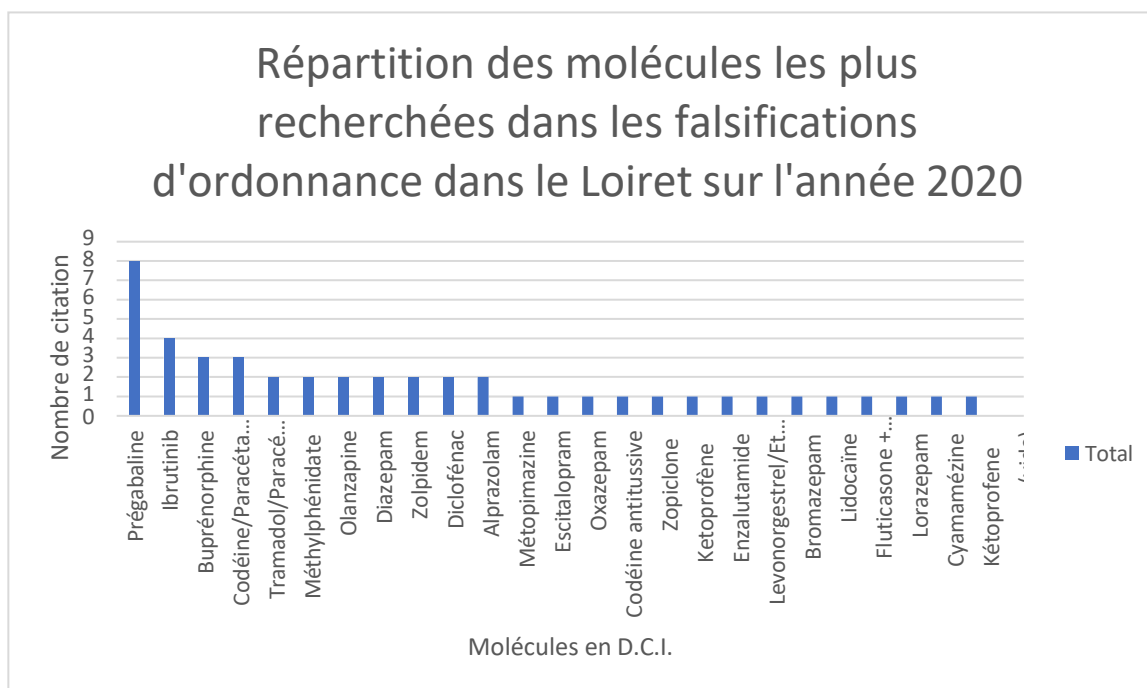


Figure 15: Répartition des molécules les plus recherchées dans les falsifications d'ordonnance dans le Loiret sur l'année 2020

Au vu du nombre de médicaments recherchés, le choix a été fait de ne conserver que les 10 médicaments les plus recherchés, pour se rapprocher au mieux de la méthode utilisée par les C..E.I.P.-A. pour les enquêtes O.S.I.A.P.

Les 10 molécules les plus recherchées sont en réalité 11 car 7 molécules ont le même nombre de citation. Il sera, pour cette partie, afin d'utiliser des mêmes terminologies que les enquêtes O.S.I.A.P. convenu que les 11 molécules les plus citées seront dénommées comme les « 10 molécules les plus recherchées ». Cette répartition est présentée dans la figure ci-contre.

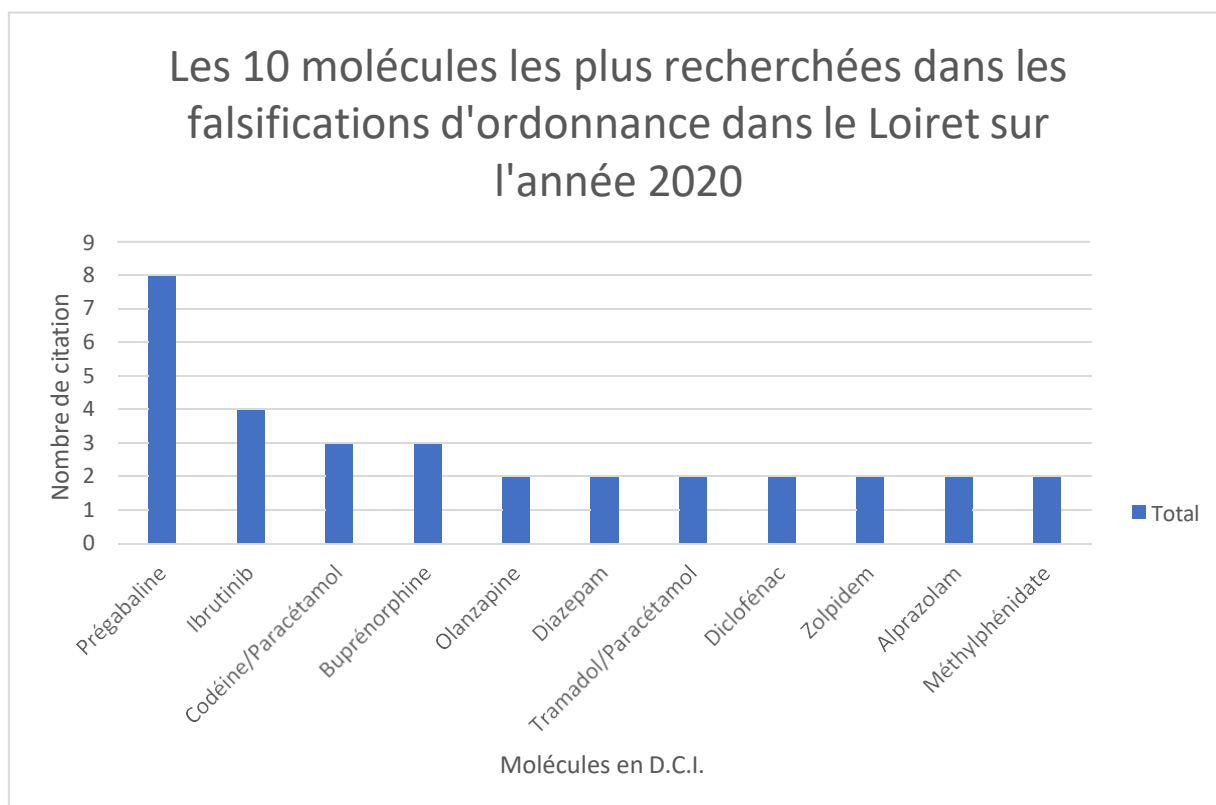


Figure 17: Les 10 molécules les plus recherchées dans les falsifications d'ordonnance dans le Loiret sur l'année 2020

Il est également intéressant de montrer les classes pharmacologiques les plus recherchées par les patients qui falsifient les ordonnances. En effet, plusieurs molécules de la même classe pharmacologique se retrouvent dans les médicaments recherchés. Il est alors possible en les regroupant de connaître le poids des uns par rapport aux autres.

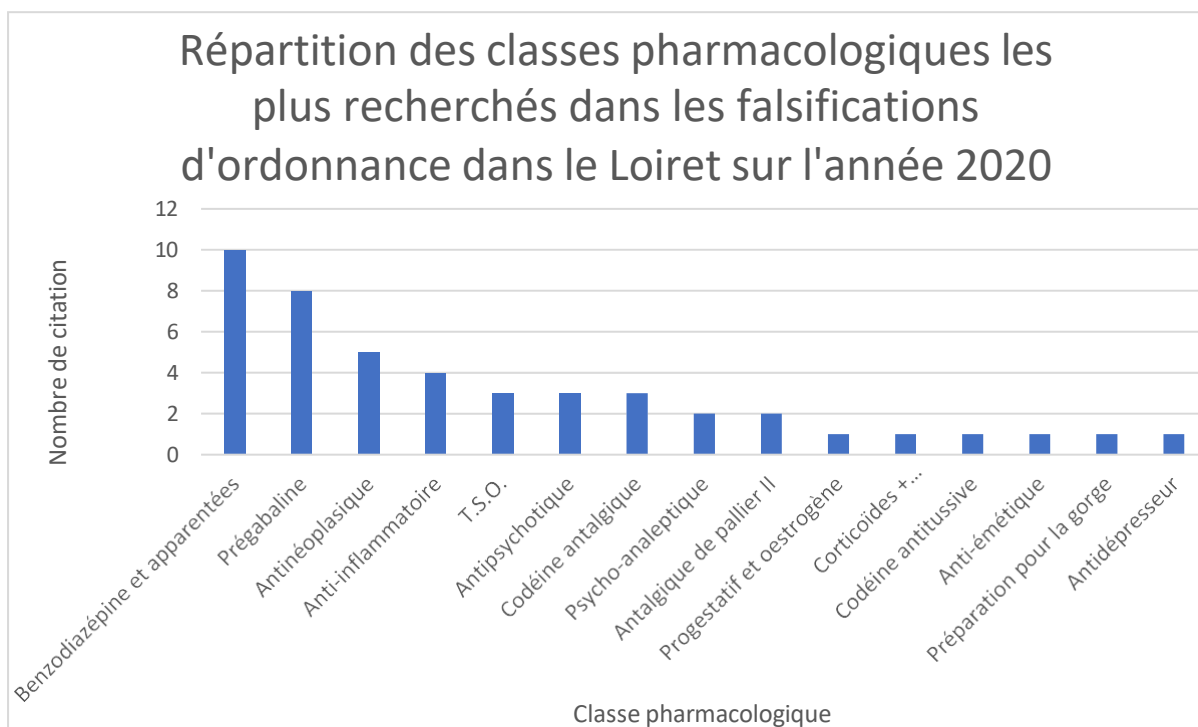


Figure 16: Répartition des classes pharmacologiques les plus recherchées dans les falsifications d'ordonnance dans le Loiret sur l'année 2020

En comparant les deux répartitions, celle par D.C.I. et celle par classe pharmacologique, plusieurs faits sont mis en exergue.

Les benzodiazépines et leurs apparentés représentent la classe pharmacologique la plus recherchée par les patients consommateurs avec 10 citations soit 21,7 % du nombre de citation total. La répartition par D.C.I. ne permet pas de mettre en évidence le poids important de cette classe médicamenteuse. En effet, la benzodiazépine la plus citée est le diazépam qui arrive en 6<sup>e</sup> position avec 2 citations soit 6,3 % des citations.

La prégabaline ressort comme la molécule la plus recherchée de l'année 2020 avec 25 % de taux de citation. La prégabaline comme classe pharmacologique représente 17.4 % du taux de citation.

Les antinéoplasiques apparaissent à la troisième position avec 5 citations dont 4 uniquement pour l'ibrutinib.

### 3) Rappels pharmacologiques des médicaments les plus recherchés

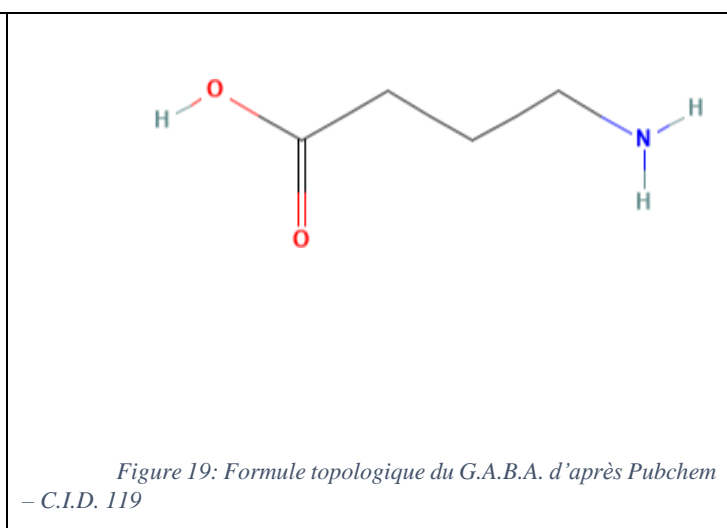
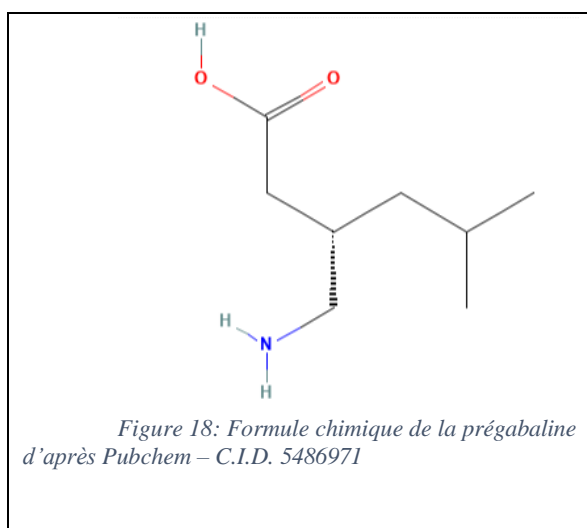
#### a. Prégabaline

##### Présentation et structure chimique

Différents dosages sont commercialisés pour la prégabaline :

- En gélule : 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg ;
- En solution buvable : 20mg/mL avec un flaconnage de 473 mL.

La prégabaline est un gabapentinoïde. Ainsi sa formule chimique est proche de celle de l'Acide Gamma-AminoButyrique (gamma aminobutyric acid en anglais ou G.A.B.A.). L'ajout d'un radical *tert*-butyle en C<sub>3</sub> permet le passage du G.A.B.A. en prégabaline. Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Lyrica®.



##### Indication

La prégabaline est indiquée dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. Elle est également indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et des troubles anxieux généralisés.



### Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Le G.A.B.A. est un neurotransmetteur ayant des effets inhibiteurs sur le système nerveux central. Ces effets contrebalancent avec les effets excitateurs du glutamate. Ainsi, le G.A.B.A. va entraîner une hyperpolarisation en post-synaptique conduisant à une inhibition de l'activation neuronale. Le glutamate, quant à lui, va entraîner une dépolarisation du neurone en post-synaptique entraînant une activation neuronale.

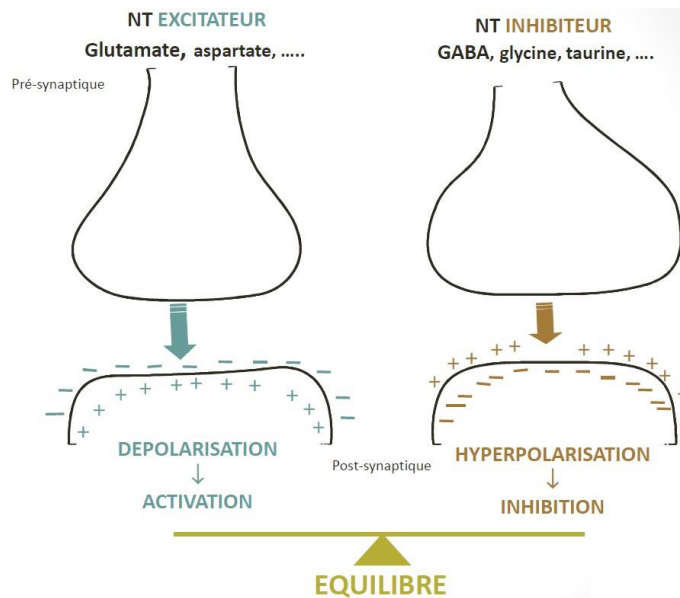


Figure 20: Schématisation de l'état d'équilibre entre G.A.B.A. et glutamate

A l'état physiologique, ces neurotransmissions fonctionnent en état d'équilibre. Dans le cas des épilepsies, on aura un déséquilibre en faveur des neurotransmissions excitatrices provoquant une suractivation neuronale.

La prégabaline est un ligand de la sous-unité  $\alpha 2\delta$  du canal calcique présynaptique voltage dépendant. Cette liaison entrainera une diminution de l'entrée du calcium en pré-synaptique provoquant une dépolarisation conduisant à une diminution de libération des neurotransmetteurs excitateurs (41).

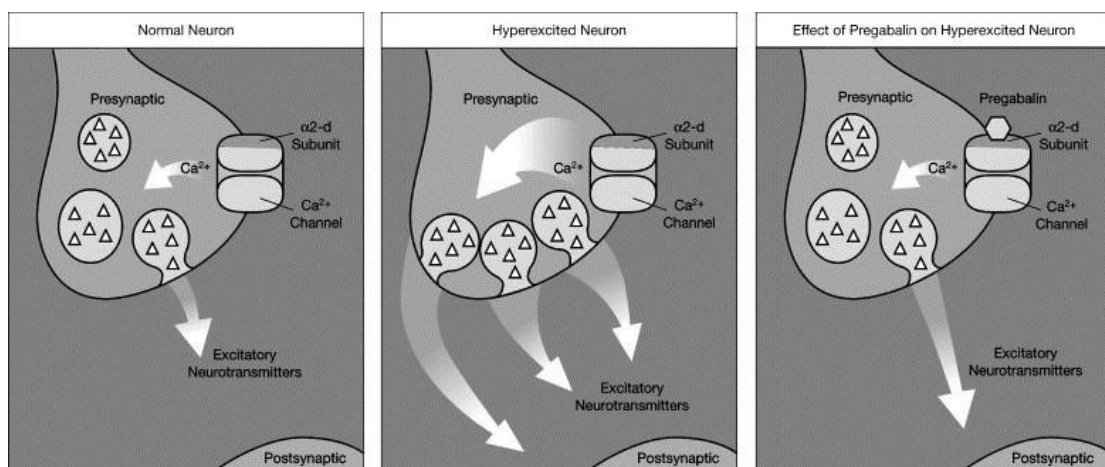


Figure 21: Mécanisme d'action de la prégabaline d'après Richard Kavoussi.; Pregabalin: From molecule to medicine, - 2006

#### Effets recherchés par le patient consommateur

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (R.C.P.) de la prégabaline (42), sont mentionnés comme effets secondaires :

- Des affections psychiatriques comme une humeur euphorique, une confusion, une désorientation, des hallucinations, une exaltation, des rêves anormaux...
- Des affections du système nerveux comme des étourdissements, des somnolences, des troubles de la coordination, une léthargie, une sédation, des troubles de l'équilibre...

Ainsi l'usage détourné de la prégabaline est à visé d'euphorie et ou de « défonce ».

La prégabaline n'est pas le seul gabapentinoïde autorisé sur le territoire français. En effet, la gabapentine est elle aussi commercialisée dans l'hexagone sous le nom princeps de Neurontin®. Pourtant, cette molécule ne semble pas intéresser les patients consommateurs. Le bulletin numéro 11 de l'Association des Centres d'Addictovigilance publié en septembre 2019 explicitait que la prégabaline avait un potentiel d'abus supérieur à celui de la gabapentine (43). Ces deux molécules ont des propriétés pharmacologiques similaires mais des propriétés pharmacologiques qui les distinguent l'une de l'autre. L'étude des R.C.P. nous permet de mieux comprendre cette différence.

Selon le R.C.P. du produit (44), la prégabaline est rapidement absorbée, les pics plasmatiques survenant dans l'heure qui suit la prise du médicament. De plus, la pharmacocinétique de la molécule est dite linéaire. Aussi, en augmentant les doses du médicaments administrés, on augmente les concentrations plasmatiques de la prégabaline. Il y a un rapport de proportionnalité entre les deux facteurs.

Selon le R.C.P. de la gabapentine (45), le pic plasmatique est atteint entre deux et trois heures. De plus la pharmacocinétique de la molécule est décrite comme étant non linéaire. Aussi, la biodisponibilité du médicament diminue avec l'augmentation des doses administrées.

Ainsi, l'absorption plus rapide de la prégabaline par rapport à la gabapentine si la prise est orale et la présence d'un effet plateau de la gabapentine en augmentant les doses administrées permettent de mieux comprendre pourquoi le potentiel d'abus est supérieur pour la prégabaline que pour la gabapentine.

#### Risques et complications liés à la molécule

Selon le rapport d'addictovigilance sur la prégabaline du C.E.I.P.-A de Toulouse de septembre 2020, « les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion »(46). Certains cas de prise concomitante de prégabaline et de médicaments entraînant des dépressions du système nerveux central ont été signalés. Des comas et des insuffisances respiratoires ont été rapportés chez les patients prenant cette association.

Le rapport d'expertise de l'A.N.S.M. publié en 2020 concernant la prégabaline rapporte que les premières mentions de cette molécule surviennent en 2014 (47). Sur la période de 2014 à 2018 on dénombrait 8 Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (D.R.A.M.E.S.) et 8 Décès Toxiques par Antalgiques (D.A.T.). Dans les D.R.A.M.E.S., le décès n'est jamais imputé à la prégabaline seule. On retrouve une association avec de la méthadone, la cocaïne ou métabolites, l'olanzapine ou la buprénorphine. Dans les D.A.T., la prégabaline est la seule molécule responsable du décès dans un seul de ces cas.

## b. Ibrutinib

### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Imbruvica®. Il existe différents dosages commercialisés : 140mg, 280mg, 420mg et 560mg.

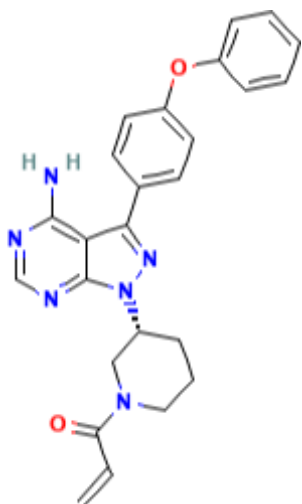


Figure 22: Formule chimique de l'ibrutinib d'après Pubchem – C.I.D. 24821094

### Indication

L'ibrutinib est indiqué dans la prise en charge des Lymphomes à Cellules du Manteau (L.C.M.) en rechute ou réfractaire chez l'adulte. Cette molécule est indiquée dans le traitement des Leucémies Lymphoïdes Chroniques (L.C.C.) ayant reçu un traitement antérieur, ou en 1<sup>e</sup> ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée (48). L'ibrutinib est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une Macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Ainsi l'ibrutinib est indiquée dans le traitement de certaines hémopathies malignes. Les hémopathies malignes se définissent comme une prolifération d'un clone malin provenant de cellules d'origine hématopoïétique pouvant être d'origine myéloïde ou lymphoïde.

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

La L.L.C. est un syndrome lymphoprolifératif. Elle est induite par un envahissement sanguin et médullaire de lymphocyte B mature de phénotype CD19+ et CD5+. Elle est secondaire à une multiplication excessive et un défaut d'apoptose de ces lymphocytes B. Ces derniers vont ainsi s'accumuler dans la moelle osseuse, le sang voire les ganglions.

Le L.C.M. est un lymphome dit non Hodgkinien. Un lymphome est défini comme une prolifération lymphoïde provenant des organes lymphoïdes à point de départ non médullaire. Les lymphomes malins non Hodgkiniens se distinguent de la maladie de Hodgkin par une prolifération issue de la lignée B, T ou NK caractérisée par la présence de petites et grandes cellules. Le L.C.M. se caractérise par une maturation de cellules précurseurs B en cellules naïves B qui vont coloniser la zone du manteau des ganglions.

La maladie de Waldenström, quant à elle, est un lymphome lymphoplasmocytaire. On retrouvera ainsi des cellules lymphoplasmocytaire dans la moelle osseuse en plus d'une gammopathie-clonale (immunoglobuline IgM retrouvée dans le sang). La maladie de Waldenström est caractérisée comme un lymphome non hodgkinien rare à cellules B matures.

Le point commun de ses trois pathologies est qu'elles touchent les lymphocytes B.

L'ibrutinib est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase de Bruton (B.T.K.). Cette action est possible de part la formation d'une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la B.T.K. La tyrosine kinase est une enzyme de transfert d'un groupement phosphate. La B.T.K. joue un rôle essentiel dans le développement des lymphocytes B. Ainsi, l'ibrutinib va entraîner une inhibition de la prolifération et de la survie des lymphocytes B malins.

#### Effets recherchés par le patient consommateur

Aucun effet de l'ibrutinib ne peut présager d'un usage détourné du médicament. Le prix très onéreux peut faire suspecter que les raisons de falsification est la revente au marché noir de ce médicament dans d'autre pays. En effet, le flacon de 90 gélules au dosage 140mg est à un prix public de 5 873.01€ Toute Taxe Comprise (T.T.C.). Le flacon au même dosage mais avec 120 gélules est à 7 787.39€ T.T.C.

#### Risques et complications liés à la molécule

Il n'existe aucun risque ou aucune complication à l'utilisation de cette molécule d'un point de vue addictologique

### c. Codéine/Paracétamol

#### Présentation et structure chimique

Cette association a été commercialisée sous différents noms princeps : Dafalgan Codéine®, Klipal Codéine®, Codoliprane®, Lindilane®, Claradol Codéine®... On retrouve différents dosages pour cette association : 20mg/400mg, 20mg/500mg, 25mg/300mg, 25mg/400mg, 30mg/500mg, 50mg/600mg.

La codéine est un alcaloïde de l'opium. Sa structure est proche de celle de la morphine. Elle s'en distingue par la présence d'un groupement méthoxy en C3 au lieu du groupement hydroxyle.

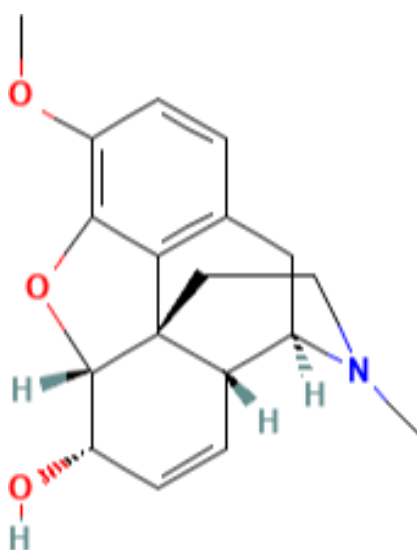


Figure 23: Formule chimique de la codéine d'après Pubchem – C.I.D. 5284371

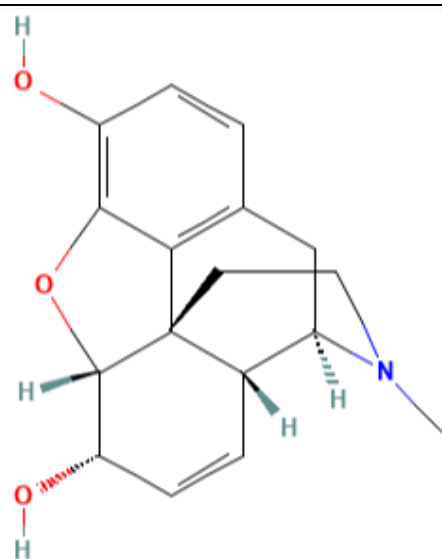


Figure 24: Formule chimique de la morphine d'après Pubchem – C.I.D. 5288826

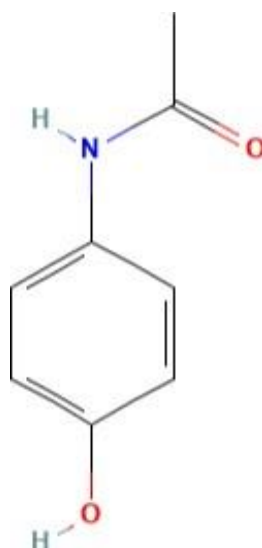


Figure 25: Formule chimique du paracétamol d'après Pubchem – C.I.D. 1983

### Indication

La codéine associée au paracétamol est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

La codéine est le 2<sup>e</sup> antalgique opioïde le plus consommé en France.

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

La codéine est un agoniste morphinique  $\mu$  pur mais faible. Son pouvoir analgésique est 6 fois inférieur à celui de la morphine. Ainsi, 10 mg de morphine par voie orale équivaut à 60 mg de codéine.

Les spécialités comprenant cette association sont classées comme des antalgiques de pallier II.

### Effets recherchés par le patient consommateur

L'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgique En France) (49) a permis d'analyser les motifs de prise, fréquence de prise et ressentie d'effets secondaires chez 222 patients consommant de la codéine à visée antalgique. Sur ces 222 patients, 95 étaient des patients consommateurs réguliers (plusieurs fois par jour à plusieurs fois dans la semaine). Parmi eux :

- 41 % ont rapporté une tolérance vis-à-vis de la codéine.
- 32.6 % des patients ont ressenti le besoin d'augmenter les doses pour soulager les douleurs ;
- 15 % des patients ont ressenti une envie importante ou compulsive de consommer de la codéine ;
- 14.7 % des patients consommaient de la codéine pour un usage autre que le traitement de la douleur. Les motifs pouvaient être la recherche d'effet psychoactif positif ou pour des effets de relaxation.

### Risques et complications liés à la molécule

Le risque est le surdosage en codéine qui peut majorer le risque de survenue des autres effets secondaires précités comme les dépressions respiratoires, des somnolences voire des comas.

L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

Une partie de la codéine (10 %) est métabolisée en morphine par une réaction de O-déméthylation par le cytochrome CYP450 2D6 (correspondant à la voie 3 de la figure 17) (50).

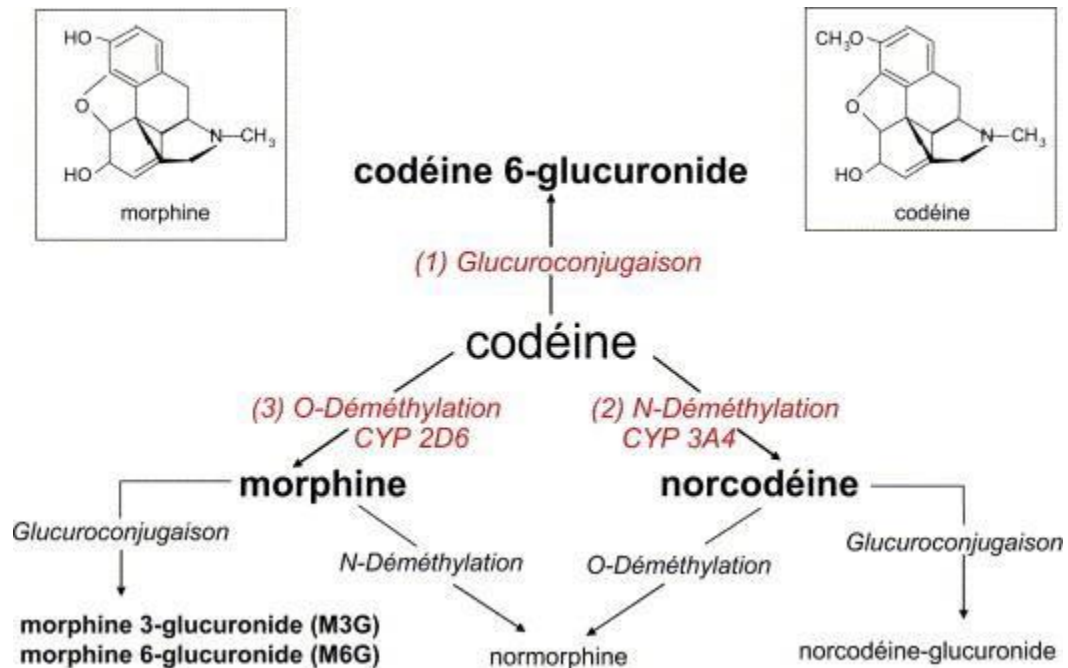


Figure 26: Les trois voies de métabolisation de la codéine

Il existe un polymorphisme génétique des cytochrome P450 conduisant à trois phénotypes différents. On distinguera alors des « métaboliseurs lents » des « métaboliseurs rapides » et des « métaboliseurs normaux ». Les phénotypes « métaboliseurs lents » vont moins métaboliser la codéine en morphine. L'activité antalgique sera donc plus faible. Les phénotypes « métaboliseurs rapides » vont bien plus métaboliser la codéine en morphine et bien plus rapidement. On pourra alors retrouver des signes de surdosage alors que la prise de codéine peut être inférieure à 120 mg.



#### d. Buprénorphine

##### Présentation et structure chimique

La buprénorphine est commercialisée sous le nom de Subutex® pour la forme galénique comprimé sublingual. Il existe différents dosages : 0.4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg. La buprénorphine est un Traitement de Substitution aux Opiacées (T.S.O.).

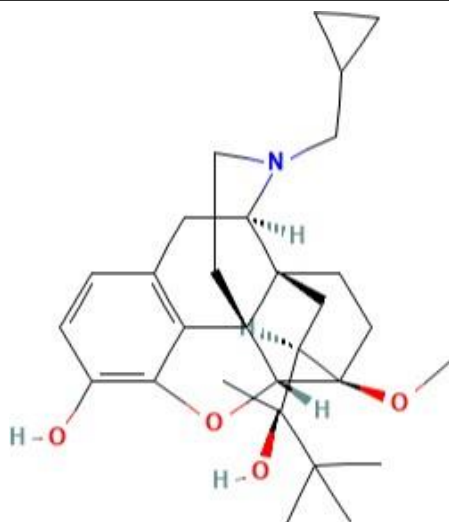


Figure 27: Formule chimique de la buprénorphine d'après Pubchem – C.I.D. 3033050

##### Indication

La buprénorphine est indiqué dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

##### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Les opiacées miment les effets des peptides opioïdes endogènes comme les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Ces peptides sont des ligands des récepteurs  $\delta$ ,  $\kappa$  et  $\mu$ . Ces récepteurs sont couplés à des protéine G inhibitrice ou protéine  $G_i$ . On retrouvera notamment ce récepteur  $\mu$  au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale (A.T.V.) qui fait partie du circuit de la récompense.

La substance opioïde va activer le récepteur  $\mu$  qui est lié au récepteur GABA. Etant couplé à une protéine  $G_i$ , cette activation va entraîner une diminution de la concentration d'Adénosine Mono Phosphate Cyclique (A.M.P.c) intracellulaire. Cette modification de concentration d'A.M.P.c. va conduire à une inactivation du récepteur GABA. De manière physiologique, les transmissions GABAergiques sont inhibitrices. Ainsi, on aura une levée de cette inhibition et une activation des neurones dopaminergiques provoquant alors une libération de dopamine au niveau des noyaux accumbens. La dopamine va entraîner une sensation de bien être et générer un signal d'apprentissage afin de répéter ce comportement dans le même contexte : c'est le renforcement positif.



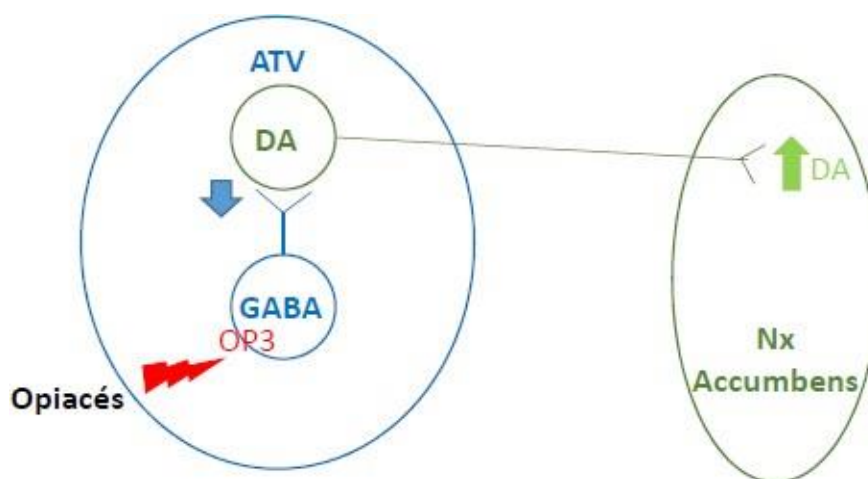


Figure 28: Schématisation des mécanismes de l'addiction aux opiacés

La buprénorphine est agoniste partiel des récepteurs OP3 et un antagoniste des récepteurs OP2. Ainsi, elle va entraîner la même réaction pharmacologique que la substance opioïde. Cependant, la buprénorphine va permettre au patient consommateur de ne plus prendre la substance sans ressentir les signes de manque et en réduisant les risques liés à sa prise. La posologie du traitement sera adaptée jusqu'à la dose efficace et l'arrêt se fera par pallier progressif.

#### Effets recherchés par le patient consommateur

Certains patients peuvent avoir une prise de buprénorphine en vue de provoquer un effet positif. Le rôle de substitutif ou correcteur sera complètement négligé par le patient.

Le Subutex® est également un médicament qui est très demandé dans le trafic de médicament (51).

#### Risques et complications liés à la molécule

Le premier risque est le risque de mésusage du médicament. L'administration du médicament est censée être par voie sublinguale. Afin, d'avoir un effet plus rapide et plus puissant du médicament, certains usagers se l'administrent par voie intraveineuse après avoir effectuées quelques opérations. Cet usage peut entraîner des réactions locales (syndrome des grosses mains), des infections locales, des hépatites aiguës, des endocardites, des pneumonies. L'utilisation de seringue peut être facteur de transmission d'infections virales comme l'hépatite B, l'hépatite C, le Virus d'Immunodéficience Humaine si ces seringues sont partagées entre les patients consommateurs.

Le risque est le surdosage en buprénorphine qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires : sédation, myosis, hypotension. Un surdosage pourra entraîner une dépression centrale, pouvant elle-même, provoquer une dépression respiratoire. Dans certains cas, le surdosage pourra conduire à un arrêt respiratoire voire la mort du patient.

## e. Tramadol/Paracétamol

### Présentation et structure chimique

L'association tramadol/paracétamol est retrouvée dans les spécialités suivantes : Ixprim® et Zaldiar® au dosage suivant 37,5mg/325mg. Le tramadol seul est retrouvé dans les spécialités suivantes : Contramal®, Monalgic®, Monocrixo®, Takadol®, Topalgic®, Zamudol®. Il existe différents dosages :

- En comprimé ou gélule : 50mg, 100mg ;
- En comprimé ou gélule en libération prolongée (L.P.) : 100mg, 150mg, 200mg ;
- En solution buvable : 100mg/mL
- En solution injectable : 100mg/2mL

Le tramadol est une molécule dérivée de la morphine.

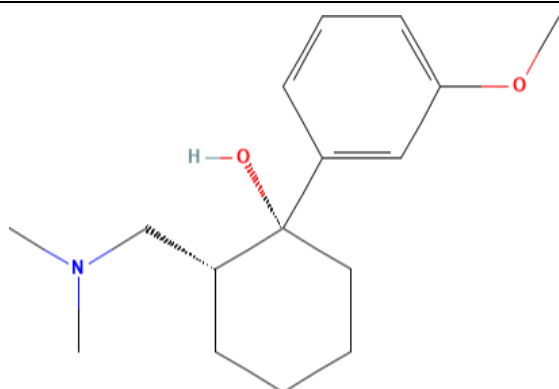


Figure 29: Formule chimique du tramadol d'après Pubchem – C.I.D. 33741

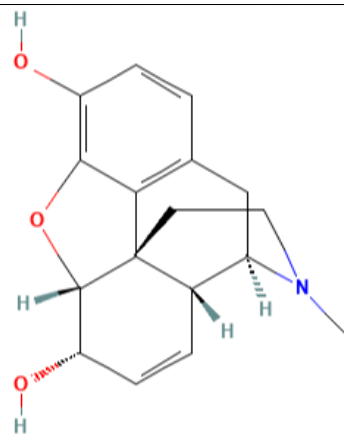


Figure 30: Formule chimique de la morphine d'après Pubchem – C.I.D. 5288826

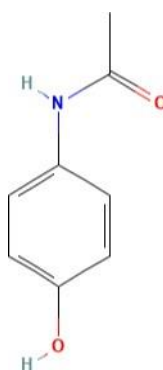


Figure 31: Formule chimique du paracétamol d'après Pubchem – C.I.D. 1983

### Indication

Le tramadol est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. C'est l'analgésique opioïde le plus consommé en France (52).

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

C'est un analgésique opiacé central, présentant une forte affinité pour les récepteurs  $\mu$ . Il possède également des effets monoaminergiques centraux. En effet, l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. L'augmentation de la quantité de ses neurotransmetteurs entraînent une action analgésique supplémentaire en bloquant les influx du message douloureux ou nociception au niveau de la colonne vertébrale.

Son pouvoir analgésique est 5 fois inférieur à celui de la morphine. Ainsi, 10 mg de morphine par voie orale équivaut à 50 mg de tramadol.

Les spécialités comprenant cette association ou comprenant le tramadol seul sont classées comme des antalgiques de pallier II.

### Effets recherchés par le patient consommateur

Dans les R.C.P. du produit, des somnolences sont notifiées comme effets secondaires. En cas de surdosage ou de consommation avec des boissons alcoolisées, on retrouve les mêmes effets indésirables que ceux de la morphine. On pourra alors retrouver notamment un sentiment d'euphorie qui est l'effet recherché par les patients consommateurs.

L'analyse des notifications spontanées de cas d'addictovigilance rapportées au réseau des C.E.I.P.-A. concernant le tramadol indique que dans 38.6 % de ces cas, le tramadol est consommé à des fins autres qu'antalgiques (49).

### Risques et complications liés à la molécule

Le risque est le surdosage en tramadol qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

En 2013, 2014, 2015 et 2016, le tramadol est le premier antalgique directement impliqué dans les décès (49).

## f. Méthylphénidate

### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps :

- de Concerta® libération prolongée aux dosages 18 mg, 36 mg et 54 mg
- de Médikinet® libération modifiée aux dosages 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg
- de Quasym® libération modifiée aux dosages 10 mg, 20 mg et 30 mg.
- de Ritaline® 10 mg
- de Ritaline® L.P. 10mg, 20mg, 30mg, 40mg.

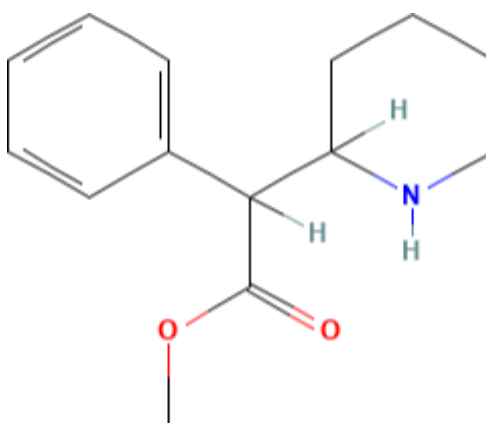


Figure 32: Formule chimique du méthylphénidate d'après Pubchem – C.I.D. 4158

### Indication

Le méthylphénidate est indiqué dans le traitement des narcolepsies et des Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité (T.D.A.H.) chez l'enfant de 6 ans et plus. .

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Selon la H.A.S. (53) le T.D.A.H. se définit comme un syndrome associant 3 symptômes : le déficit de l'attention, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité. En fonction du patient, ses 3 signes peuvent être présents avec des intensités différentes.

La physiopathologie des T.D.A.H. (54) n'est pas connue à ce jour mais il semblerait qu'ils soient induits par l'accumulation de différents facteurs. Ces facteurs sont d'ordre génétiques, neurologiques et environnementaux.

Le méthylphénidate est un psychoanaleptique. La stimulation du système nerveux central est induite par son activité sympathomimétique d'action centrale. Son mode d'action n'est pas complètement défini mais il aurait une activité inhibitrice de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau des fentes pré-synaptiques.

Cette action est possible par la fixation du méthylphénidate au DAT qui est la protéine de transport de la dopamine. Ce transporteur a pour fonction de permettre le passage de la dopamine de la fente synaptique au neurone pré-synaptique. Ainsi, cette fixation du méthylphénidate au DAT l'empêche d'exercer son action. Cette inhibition assure ainsi une augmentation de la quantité des neurotransmetteurs précités dans la fente synaptique.

#### Effets recherchés par le patient consommateur

La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes du 16 juin 2011 notifiait 83 cas d'usage détourné signalé via les notifications spontanées. La commission attirait l'attention sur le fait que les doses absorbées dans ce but ont augmentées au fil des années. De plus, les patients consommateurs sont de plus en plus jeunes : 28 % des cas étaient des étudiants de 19 à 29 ans dans un but d'amélioration des performances intellectuelles.

Les voies d'administrations utilisées ne sont pas celles prévues par les A.M.M. de ces médicaments. Ainsi, les patients consommateurs privilégient le « sniff » et l'injection.

La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes faisait l'hypothèse en 2011 que cet abus pouvait reposer sur le nomadisme médical. Une étude de 2020 (55) repose sur les informations collectées par le système nationale des données de santé en 2016. Elle montre que les sujets se voyant délivrer plus de 840mg dans le mois, sujets étant considérés comme des « doctor shipping » intensifs sont des sujets âgés entre 30 et 49 ans dans 64 % des cas. Ces patients ont également des délivrances concomitantes d'antipsychotiques, des opiacées et avaient plus de médecins prescripteurs.

Le comportement « doctor shipping » est défini comme le comportement consistant à « chevaucher des prescriptions de différents prescripteurs pour un même médicament, ce qui permet aux sujets de recevoir une dose supérieure à la dose prescrite individuellement par chaque prescripteur en dehors de toute prise en charge médicale » (56).

Les patients consommateurs faisant un usage détourné du méthylphénidate auraient une préférence pour les spécialités comme la Ritaline® ou le Quasym® à défaut du Concerta®. Cette préférence s'expliquerait par des galéniques différentes.

En effet, la Ritaline ® ou le Quasym® se présentent en gélule comprenant le principe actif dans des microgranules. Dans ces gélules, si la prise se fait par voie orale 50 % de la dose est libérée en libération immédiate, l'autre moitié est libérée en libération prolongée. Les gélules peuvent être facilement ouverte et être utilisée dans une voie n'est pas celle prévue par l'AM.M. (la voie intraveineuse ou le « sniff).

Le Concerta®, quant à lui, est un comprimé réservoir à libération prolongée. Le principe actif s'évacue du comprimé par le phénomène d'osmose. L'osmose est définie comme le passage exclusif de l'eau, à travers une membrane semi-perméable, du compartiment le plus dilué soit hypotonique vers le compartiment le plus concentré soit hypertonique. Le système est breveté sous le nom de comprimé OR.O.S. pour ORal Osmotic System. La libération de Principe Actif (P.A.) qui en est faite est sous forme de plateau et n'induit pas de pics plasmatiques.

Les comprimés OROS de la 2<sup>e</sup> génération se compose de la manière suivante :

- Une surcouche permettant une libération immédiate de 22 % du principe actif (57)
- Une pompe osmotique permettant de libérer le restant soit 78 %. Cette libération est caractérisée comme prolongée ascendante afin d'éviter le phénomène de tolérance aiguë du méthylphénidate (58).

Les différences galéniques entre les formes gélules et les comprimés OR.O.S permettent donc d'expliquer l'attractivité du Quasym® ou de la Ritaline® par rapport au Concerta®. Une étude menée en Islande a permis de montrer que désintégrer des gélules ou comprimés à libération immédiate ou prolongée permettait de récupérer plus de 50 % du P.A. Pour les comprimés OR.O.S., ce chiffre n'atteint que 20 %. De plus la viscosité du méthylphénidate est bien supérieure avec les comprimés OR.O.S. qu'avec les formes immédiate ou prolongée (59). Cette viscosité supérieure peut être un problème pour l'administration en I.V. ou par « sniff »

#### Risques et complications liés à la molécule

Le mésusage de méthylphénidate peut entraîner des événements cardiovasculaires sévères voir une mort subite selon le R.C.P. du médicament (60). Il peut également entraîner des dépendances psychiques associées ou non à des troubles mentaux.

En 2013, L'A.N.S.M. publiait un rapport concernant les données d'utilisation et de sécurité d'emploi du méthylphénidate (61). En 2011, il était dénombré qu'environ 42 000 patients ont eu au minimum un remboursement de spécialité contenant du méthylphénidate au cours de l'année, la majorité étant des enfants de 6 à 12 ans (environ 50 %).

## g. Diazépam

### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Valium®. Pour la forme galénique comprimé, il existe différents dosages de ce médicament : 2mg, 5mg et 10 mg.

Le valium est aussi commercialisé

- en gouttes pour solution buvable à 1 % ;
- en solution injectable par voie rectale au dosage de 10mg/2mL ;
- en solution pour injection parentérale au dosage de 10mg/2mL.



Figure 33: Formule chimique du diazépam d'après Pubchem – C.I.D. 3016

### Indication

Le diazépam en forme galénique comprimé est indiqué dans :

- Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ;
- La prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique

Le diazépam en forme galénique solution injectable est indiqué dans :

- Le traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant
- Le traitement des crises d'angoisse paroxystique, des crises d'agitation et du *delirium tremens* ;
- Le traitement d'urgence par voie rectale des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant.

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Le diazépam est une benzodiazépine. Il aura des effets : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédatives et plus ou moins amnésiante.

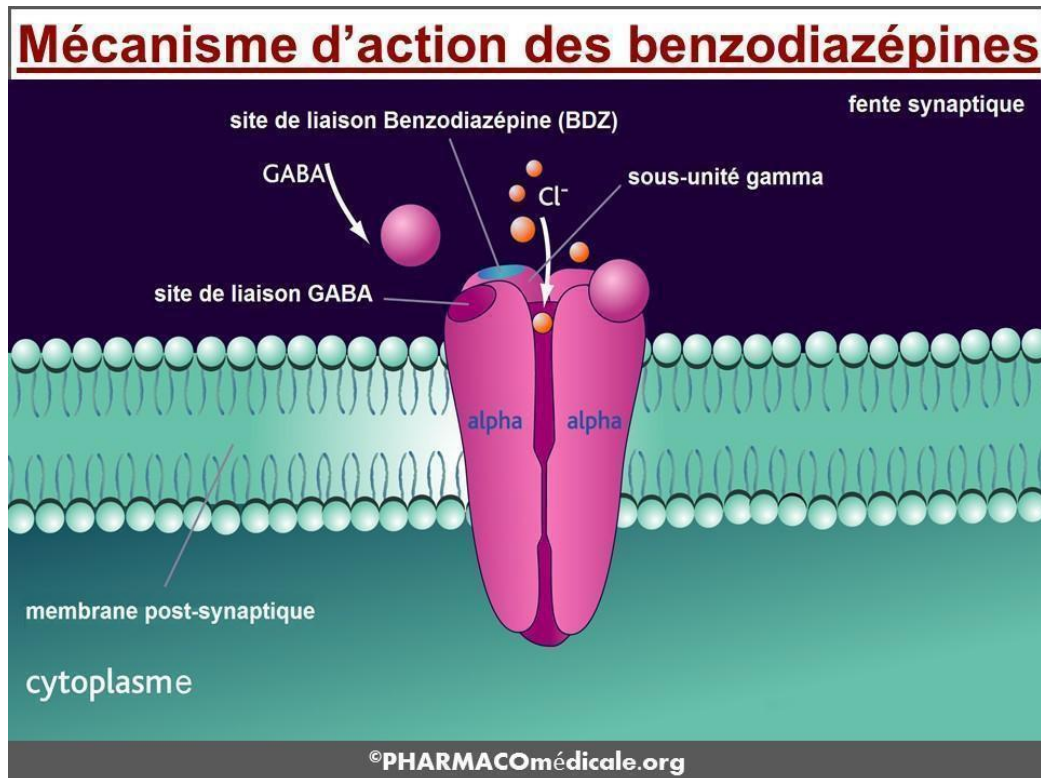


Figure 34: Fonctionnement des récepteurs G.A.B.A.-A d'après le site pharmacomédicale.org

Les récepteurs G.A.B.A.-A sont des récepteurs canaux transmembranaires. Leurs activations nécessitent la présence de deux molécules G.A.B.A. sur leurs sites actifs. Cette double fixation conduit à l'ouverture du canal chlore et ainsi l'entrée d'ion  $Cl^-$  à l'intérieur de la cellule. Cette entrée d'ion négatif va provoquer une diminution du potentiel de membrane post-synaptique entraînant une hyperpolarisation et donc un potentiel post-synaptique inhibiteur.

Le diazépam, comme toutes les benzodiazépines, est un agoniste des sites modulateurs des récepteurs G.A.B.A.-A. Il ne va pas se lier sur le site de fixation du neurotransmetteur mais sur un site différent. Pour que le diazépam puisse agir, il faut que le G.A.B.A. soit fixé sur leurs deux sites de liaison présent sur le récepteur. Le diazépam va ainsi potentialiser l'action du neurotransmetteur. En effet, la fréquence d'ouverture des canaux chlore va augmenter entraînant un potentiel post-synaptique inhibiteur plus long et plus intense.

### Effets recherchés par le patient consommateur

Les effets recherchés sont les effets de dépression centrale comme la sédation.



#### Risques et complications liés à la molécule

Le risque est le surdosage en diazépam qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. Ces surdosages se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale et une léthargie dans les cas les plus bénins. Dans les cas les plus graves, le surdosage peut se manifester par ataxie, une hypotension, une hypotonie, une dépression respiratoire, un coma voire un décès.

L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

#### h. Diclofénac

##### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Voltarène®, Flector® et Solaraze®.

Sous la forme galénique comprimé, différents dosages existent : 25 mg et 50mg en libération immédiate, 75mg et 100 mg en L.P.

La forme galénique en gel existe aux dosages suivants : 1 %, 2 % et 3 %.

Une forme galénique suppositoire est commercialisée au dosage 100 mg.

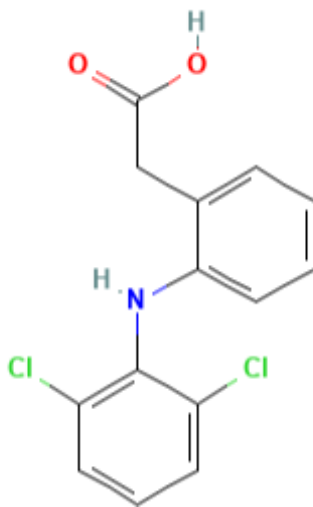


Figure 35: Formule chimique du diclofénac d'après Pubchem – C.I.D. 3033

##### Indication

Le diclofénac en forme galénique comprimé et suppositoire est indiqué dans le traitement symptomatique :

- Au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques ou syndromes apparentés
- De courte durée des poussées aiguës de rhumatisme abarticulaires, d'arthrites microcristallines, de l'arthrose, des lombalgies et radiculalgies sévères.

Le diclofénac en forme galénique gel est indiqué dans le traitement local de courte durée de traumatisme bénin comme les entorses et les contusions.

Le Solaraze® 3 % gel est indiqué dans le traitement local des kératoses actiniques.

#### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Le diclofénac est un A.I.N.S. Les A.I.N.S. ont 3 activités : antalgiques, antipyrétique et anti-inflammatoire. Il agit en inhibant sélectivement les récepteurs Cyclo OXygénase 2 ou C.O.X. 2.

Il existe deux types de cyclooxygénase : les C.O.X. 1 et les C.O.X. 2. Les premières sont présentes au niveau du tube digestif et des plaquettes, les secondes joueront un rôle dans l'inflammation, la fièvre et la douleur.

Dans le processus inflammatoire, les C.O.X. transforment l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxanes qui sont des médiateurs autocrines ou paracrines de l'inflammation.

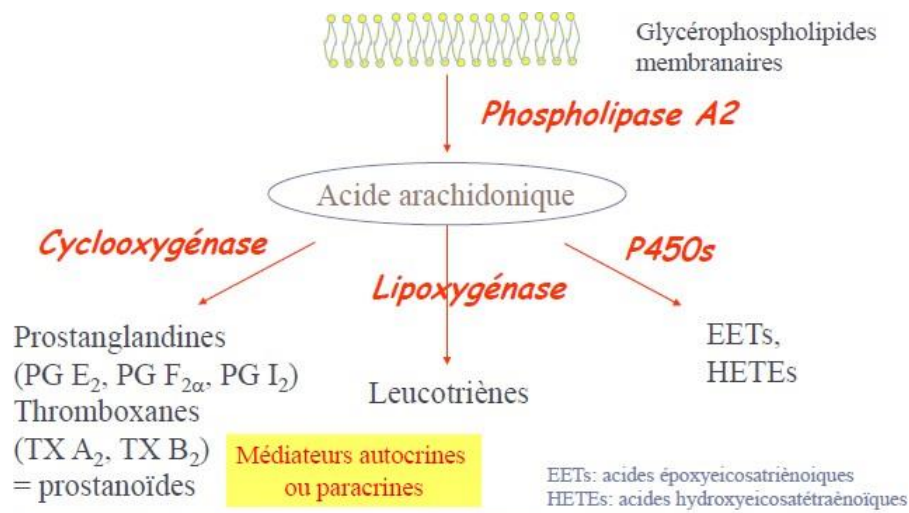


Figure 36: Processus à l'origine de l'inflammation

En inhibant C.O.X. 2, les A.I.N.S. interrompent donc le processus inflammatoire.

#### Effets recherchés par le patient consommateur

Aucun effet du diclofénac ne peut présager d'un usage détourné du médicament. La recherche de cette molécule pourrait être expliquée par la seule motivation de calmer des douleurs ou un état inflammatoire.

#### Risques et complications liés à la molécule

Il n'existe aucun risque ou aucune complication à l'utilisation de cette molécule d'un point de vue addictologique

## i. Olanzapine

### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Zyprexa® pour la forme galénique comprimé enrobé et Zyprexa Velotab® pour la forme orodispersible.

La première existe au dosage suivant : 5mg, 7.5mg et 10mg. La seconde seulement au dosage 5mg et 10mg.

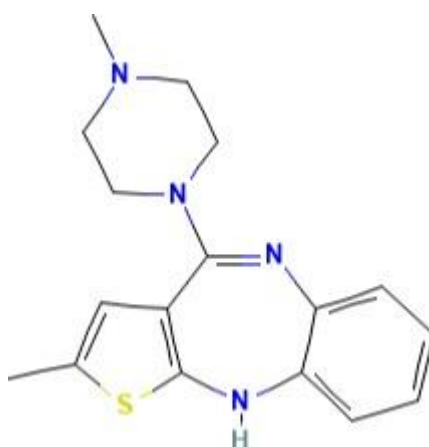


Figure 37: Formule chimique de l'olanzapine d'après Pubchem – C.I.D. 135398745

### Indication

L'olanzapine est indiqué :

- dans le traitement de la schizophrénie ;
- dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères
- dans la prévention des récives chez les patients présentant un risque bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par olanzapine lors d'un épisode maniaque.

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

L'olanzapine est un antipsychotique dit atypique. De manière générale, les antipsychotiques agissent sur différents récepteurs. Ainsi ils seront :

- Antagonistes des récepteurs D2 dopaminergique ;
- Antagonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ;
- Antagonistes des récepteurs H1 histaminiques ;
- Antagonistes des récepteurs muscariniques
- Antagonistes des récepteurs 5-HT2A sérotoninergiques

Les antipsychotiques atypiques ont la particularité d'avoir une sélectivité faible pour les récepteurs D2 dopaminergiques et une sélectivité marquée pour les récepteurs 5-HT2A.

Ainsi ils sont mieux tolérés que les neuroleptiques car présentent moins de troubles extra-pyramidaux, de troubles endocriniens ou de dyskinésies tardives.

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique qui entraîne des symptômes pouvant être variés (62). Les 5 types de symptômes retrouvés dans les psychoses comme la schizophrénie sont :

- Les symptômes positifs rassemblant notamment les hallucinations, les délires et idées délirantes ;
- Les symptômes négatifs se traduisant par un repli de soi, un retrait social, un anhédonisme, des difficultés d'élocution
- Les symptômes cognitifs comme des troubles de la pensée, de la mémoire, de l'attention
- Les symptômes agressifs souvent dirigés contre le patient lui-même
- Les troubles anxieux et dépressifs

#### Effets recherchés par le patient consommateur

Il existe très peu ou pas de données d'addictovigilance concernant l'olanzapine en France.

Une étude a été menée à Dublin sur 92 patients sous traitement de méthadone afin d'examiner l'usage non médical fait de l'olanzapine (63). Sur ces 92 patients, 25 ont déclaré prendre de l'olanzapine sans ordonnance, soit près de 30 %. Parmi eux, ¼ des utilisateurs en consommait à but de défonce mais la motivation première de cette consommation serait pour se détendre ou dans le but de dormir.

#### Risques et complications liés à la molécule

Selon le R.C.P. du médicament (64), il existe un risque de syndrome de sevrage avec l'olanzapine.

Un surdosage en olanzapine majore les effets secondaires comme l'accélération du rythme cardiaque, une agitation, une agressivité, une diminution du niveau de conscience. D'autres symptômes peuvent également apparaître comme des confusions, des convulsions, une somnolence.

## j. Zolpidem

### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Stilnox® sous un seul dosage : 10mg.

Le zolpidem est un hypnotique de la classe des imidazopyridines.

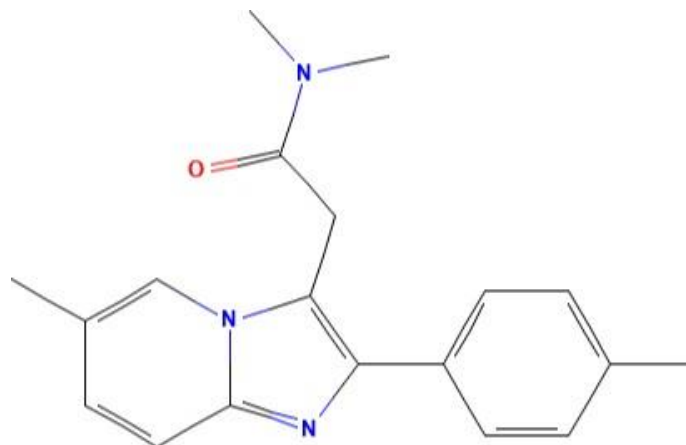


Figure 38: Formule chimique du zolpidem d'après Pubchem – C.I.D. 5732

### Indication

Le zolpidem est indiqué dans le traitement des troubles sévères du sommeil comme les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires.

### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

Le zolpidem est une molécule apparentée aux benzodiazépines. De ce fait, malgré une structure chimique qui diffère de celle des benzodiazépines classiques, le zolpidem aura le même mécanisme d'action que les autres médicaments de cette classe médicamenteuse. Les benzodiazépines ont des effets : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédatives et plus ou moins amnésiante.

Le mécanisme d'action est inerrant à celui des benzodiazépines (Cf : Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action du diazépam page 61).

### Effets recherchés par le patient consommateur

Différentes enquêtes d'addictovigilance conduites entre 1993 et 2010 (65) ont permis de mettre en évidence :

- Une utilisation supra thérapeutique du zolpidem mais dans les indications prévues par le R.C.P. ;
- Une utilisation à visée antalgique, euphorisante ou stimulante.

L'enquête nationale sur la soumission chimique montrait qu'en 2014 la molécule la plus utilisées à cet effet étaient le zolpidem (66).

#### Risques et complications liés à la molécule

Le risque est le surdosage en zolpidem qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

#### k. Alprazolam

##### Présentation et structure chimique

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Xanax®. Elle existe sous différents dosages : 0.25mg, 0.50mg.

L'alprazolam appartient à la classe médicamenteuse des benzodiazépines.

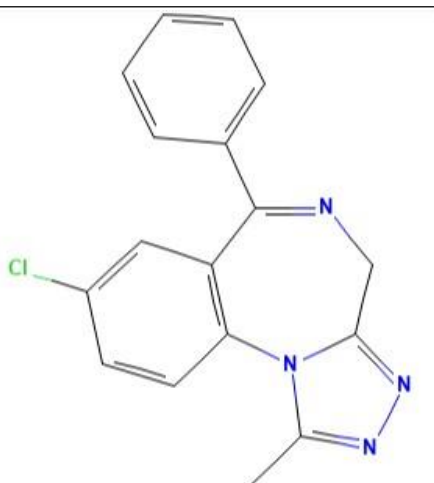


Figure 39: Formule chimique de l'alprazolam d'après Pubchem – C.I.D. 2118

##### Indication

L'alprazolam est indiqué dans :

- Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ;
- La prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique

##### Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

L'alprazolam est une benzodiazépine. Elle aura des effets : hypnotique, anxiolytique, myorelaxant, anticonvulsivant, sédatif et plus ou moins amnésiant.

Le mécanisme d'action est inerrant à celui des benzodiazépines (Cf : Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action du diazépam page 61).

##### Effets recherchés par le patient consommateur

L'enquête nationale sur la soumission chimique montrait, qu'en 2019, l'alprazolam était le 2<sup>e</sup> molécule la plus utilisée à cet effet (67).

Les effets recherchés sont les effets de dépression centrale comme la sédation.

#### Risques et complications liés à la molécule

Le risque est le surdosage en alprazolam qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. Ces surdosages se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale et une léthargie dans les cas les plus bénins. Dans les cas les plus graves, le surdosage peut se manifester par ataxie, une hypotension, une hypotonie, une dépression respiratoire, un coma voire un décès.

L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

#### 4) Technique de falsification

L'analyse des données permet de déterminer les méthodes employées par les patients recherchant des médicaments à des fins d'abus ou d'usages récréatifs. L'ensemble de ces données est résumé dans l'histogramme ci-dessous. A noter qu'il y a une absence d'information dans environ 22 % des cas.

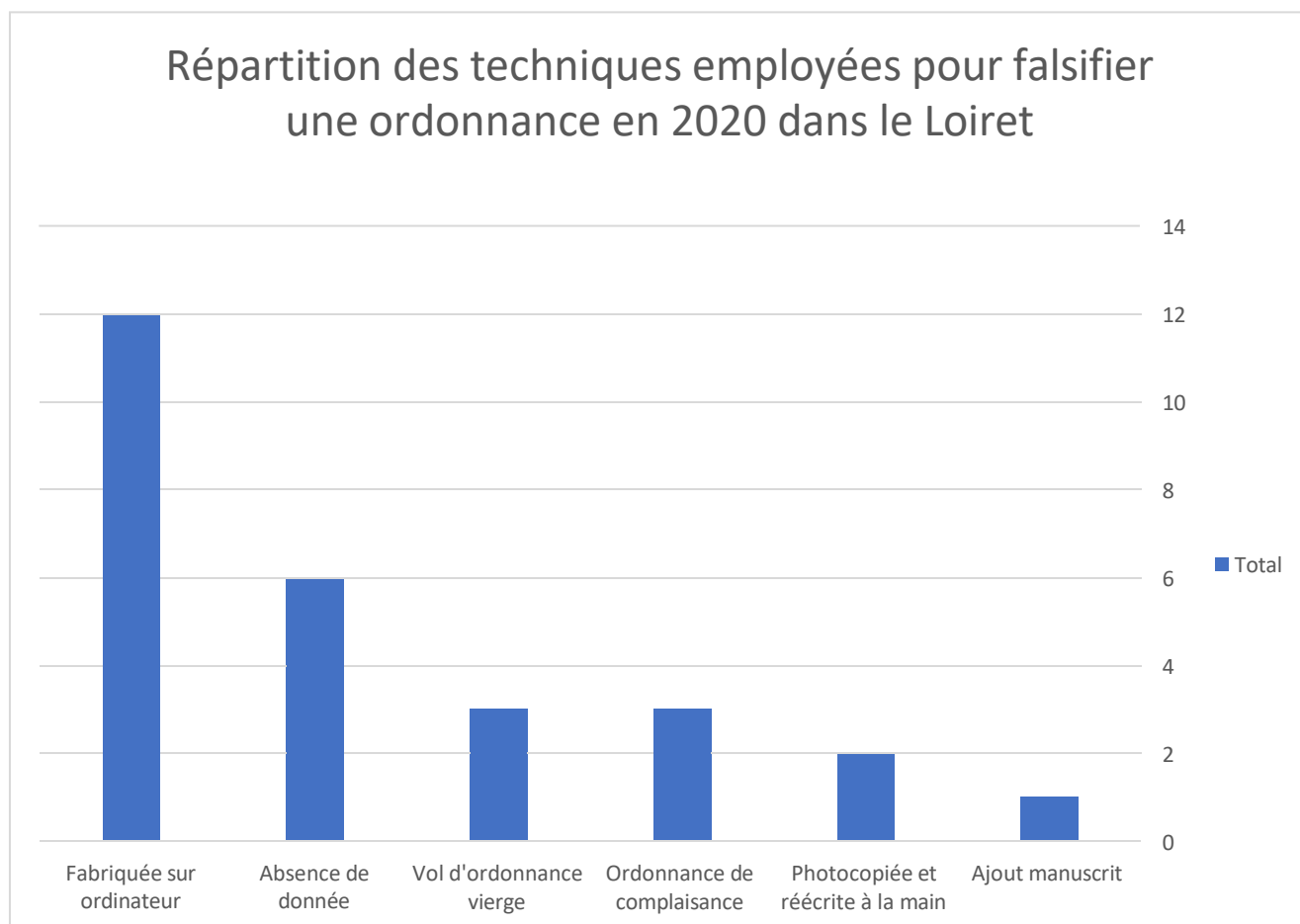


Figure 40: Répartition des techniques employées pour falsifier une ordonnance en 2020 dans le Loiret

Les techniques employées suivent la répartition suivante :

- Ordonnance fabriquée par ordinateur : 44.5 %
- Vol d'ordonnance vierge : 11 %
- Ordonnance de complaisance : 11 %
- Ordonnance photocopiée et réécrite à la main : 7.5 %
- Ajout manuscrit : 4 %

Certaines de ces ordonnances sont retrouvées en Annexe 3.



#### a. Fabriquée sur ordinateur

La réalisation d'ordonnance numérique par les patients eux-mêmes est la méthode la plus fréquemment employée. Elle présente différents avantages pour l'utilisateur. En effet, elle nécessite seulement une ordonnance, de ce même prescripteur, réalisée informatiquement et d'un logiciel de traitement de texte. Si l'ordonnance n'est pas au format numérique mais est déjà imprimée, un matériel pour scanner cette ordonnance lui sera seulement nécessaire.

Le patient a, dans un premier temps, besoin d'une ordonnance au format numérique .pdf. Ce fichier présente la particularité de pouvoir être ouvert avec un logiciel de traitement de texte. Le patient va garder l'en-tête du prescripteur, le tampon et la signature. Il lui suffit seulement de remplacer les lignes thérapeutiques préalablement prescrites par les médicaments recherchés. En utilisant la même police d'écriture que sur l'ordonnance originale, la falsification est indétectable.

La crise du Covid-19 a complètement changé la manière dont les patients sont pris en charge. Les consultations de télémedecine ont nettement progressé au premier trimestre de l'année 2020 (68). Ainsi, selon les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (C.N.A.M.), le nombre de téléconsultation est passé de 40 000 pour le mois de février 2020 à près de 4.5 millions en avril 2020. En août 2020, la C.N.A.M. avait enregistré 650 000 téléconsultations. L'implantation de ce mode de prise en charge a également permis au patient de directement recevoir leur ordonnance numériquement.

Une falsification d'ordonnance par ce procédé est considérée comme une escroquerie. L'article 313-1 du code pénal définit l'escroquerie comme « *le fait, soit par l'usage d'un faux nom ou d'une fausse qualité, soit par l'abus d'une qualité vraie, soit par l'emploi de manœuvres frauduleuses, de tromper une personne physique ou morale et de la déterminer ainsi, à son préjudice ou au préjudice d'un tiers, à remettre des fonds, des valeurs ou un bien quelconque, à fournir un service ou à consentir un acte opérant obligation ou décharge.* » (69).

Le faux est défini, quant à lui, par l'article 441-1 modifié par ordonnance du 19 septembre 2000 comme « toute altération frauduleuse de la vérité, de nature à causer un préjudice et accomplie par quelque moyen que ce soit, dans un écrit ou tout autre support d'expression de la pensée qui a pour objet ou qui peut avoir pour effet d'établir la preuve d'un droit ou d'un fait ayant des conséquences juridiques » (70).

#### b. Vol d'ordonnance vierge

Dans ce cas de figure, l'utilisateur vole une ordonnance vierge ou un ordonnancier. Le vol est défini par l'article 311-1 du code pénal comme la « *soustraction frauduleuse de la chose d'autrui* » (75). Le patient peut alors mentionner, comme lignes thérapeutiques, l'ensemble des médicaments désirés. Néanmoins, dans ce cas de figure, le patient ne peut apposer le tampon du prescripteur à la fin de l'ordonnance. De plus, l'écriture divergente de celle du prescripteur peut-être un critère d'identification de falsification d'ordonnance.

### c. Ordonnance de complaisance

Il n'existe pas de définition *stricto sensu* de l'expression ordonnance de complaisance. La complaisance est néanmoins définie par le dictionnaire Larousse comme la « *disposition d'esprit de celui qui cherche à faire plaisir en s'adaptant aux goûts ou aux désirs de quelqu'un* ». On comprend alors l'ordonnance de complaisance comme une prescription rédigée par le médecin, dont les ou certaines lignes thérapeutiques ne sont pas prescrites en adéquation à l'état du patient mais sont demandées directement par le patient au praticien.

La législation prévoit que le médecin est libre de sa prescription dans les limites fixées par la loi. Elle prévoit également la répréhension des prescriptions de complaisance (ordonnance médicamenteuse ou certificat) (77).

### d. Photocopiée et réécrite à la main

Dans cette situation, l'utilisateur va effectuer une photocopie de l'ordonnance manuscrite en occultant la rédaction du prescripteur. Ce faisant, il peut ainsi mentionner les lignes thérapeutiques recherchées.

Cette méthode a le désavantage pour l'utilisateur qu'elle peut être facilement détectable par un pharmacien ou un préparateur en pharmacie qui connaît l'écriture du prescripteur.

### e. Ajout manuscrit

Dans ce contexte, l'utilisateur va de lui-même ajouter une ligne thérapeutique du médicament recherché. L'ajout se réalise de manière manuscrite mais peut être fait sur une ordonnance manuscrite ou une ordonnance imprimée.

L'ajout manuscrit, par le patient, d'une ou plusieurs lignes thérapeutiques est considéré comme du faux et usage de faux par l'article 441-1 (70).

### f. Duplicata de l'ordonnance

Dans cette situation, l'utilisateur va procéder à des photocopies de l'ordonnance et se présenter dans différentes pharmacies afin de se voir délivrer plusieurs fois le même traitement.

## 5) Manière de détection des pharmaciens

Les manières de détection des ordonnances falsifiées par les pharmaciens suivent la répartition suivante (à noter une absence de donnée dans 52 % des cas) :

- Reconnaissance de la non-écriture : 15 %
- Présence de fautes d'orthographe : 7 %
- Patient et/ou médecin non connu : 7 %
- Absence de présentation de la carte vitale : 7 %
- Alerte sur le même médicament : 4 %
- Consultation du D.P. : 4 %
- Notification par la famille : 4 %

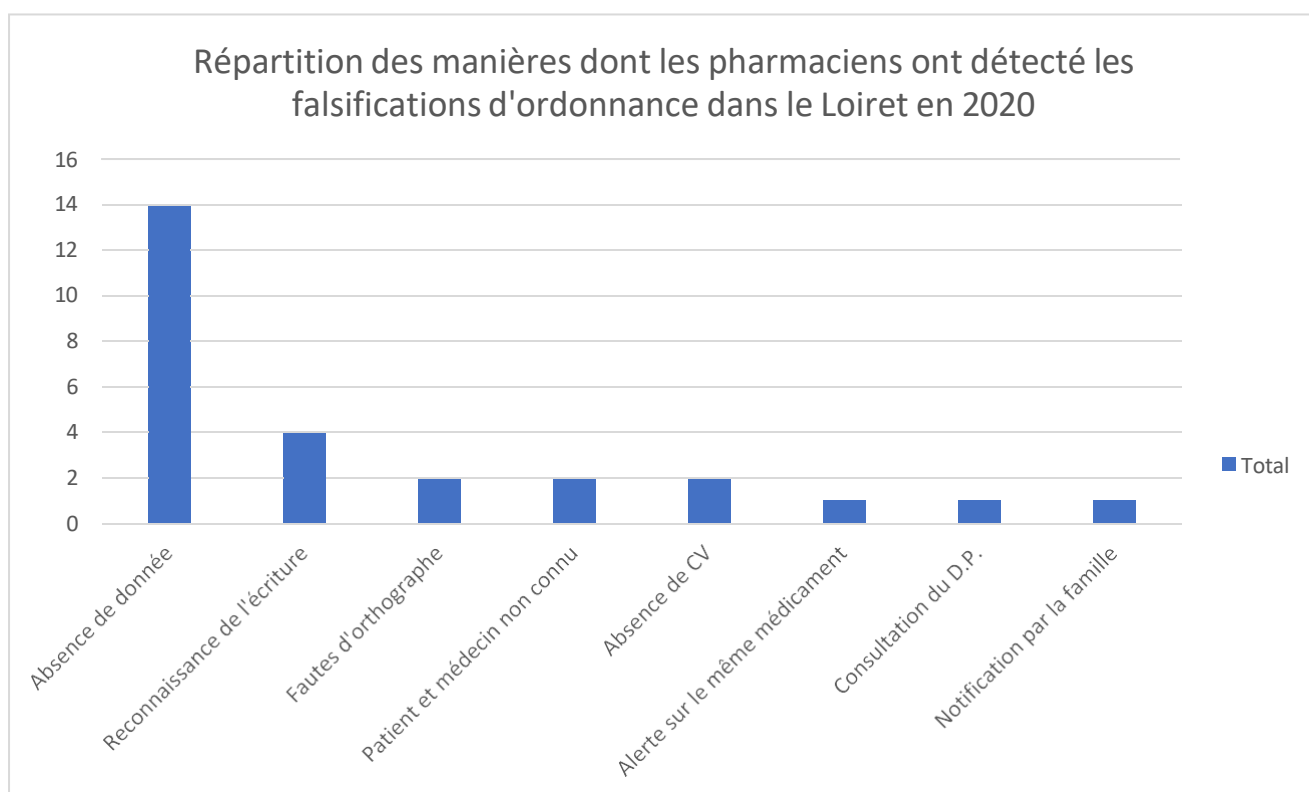


Figure 41: Répartition des manières dont les pharmaciens ont détecté les falsifications d'ordonnance dans le Loiret en 2020

#### a. Reconnaissance de la non-écriture

L'utilisateur présente une ordonnance à la pharmacie. L'équipe officinale connaît le prescripteur en question mais ne reconnaît pas l'écriture de celui-ci. C'est donc un critère de suspicion qui peut entraîner une demande de vérification sur l'authenticité de la prescription auprès du prescripteur ou à questionner le patient à propos de cette prescription.

#### b. Présence de fautes d'orthographe

Certaines lignes thérapeutiques de la prescription vont comporter des fautes d'orthographe sur le nom D.C.I. ou le nom de fantaisie de la spécialité prescrite. C'est un critère de suspicion qui peut entraîner une demande de vérification sur l'authenticité de la prescription auprès du prescripteur ou à questionner le patient par rapport à cette prescription.

#### c. Patient et/ou médecin non connu

Le patient et/ou le médecin ne sont pas du tout reconnus par l'équipe officinale. Dans ce cas de figure, une attention particulière est portée sur les lignes thérapeutiques prescrites et sur d'autres signes pouvant suspecter une falsification (non-présentation de la carte vitale, contexte de présentation de l'ordonnance, présence de toutes les mentions devant être apposées sur l'ordonnance...).

#### d. Absence de présentation de la carte vitale

L'utilisateur va présenter son ordonnance sans sa carte vitale à l'équipe officinale. La non-présentation de la carte vitale est un élément de suspicion en soit mais n'est pas un critère absolu. Il faudra ensuite vérifier l'absence de spécialités pouvant être détournées ou de médicaments onéreux. La recherche d'autres critères pouvant amener à considérer l'ordonnance comme suspecte ou comme étant falsifiée est sans doute nécessaire dans ce cas de figure.

#### e. Alerte sur le même médicament

Une alerte F.S.P.F. est envoyée à l'ensemble des pharmacies du Loiret après une déclaration de présentation d'ordonnance falsifiée. Il est ainsi plus aisé pour les pharmaciens ayant lu cette notification d'identifier si une ordonnance similaire est représentée dans une autre pharmacie.

#### f. Consultation du D.P.

Suite à la présentation de l'ordonnance et de la carte vitale, l'équipe officinale observe une délivrance anormale d'une spécialité pharmaceutique à l'aide du D.P. C'est un critère de suspicion qui peut entraîner une demande de vérification sur l'authenticité de la prescription auprès du prescripteur ou à questionner le patient par rapport à cette prescription.

#### g. Notification par la famille

Des membres de la famille de l'utilisateur peuvent également prévenir les équipes officinales de l'utilisation de fausses ordonnances.

### 6) Préjudice financier

En analysant toutes les lignes thérapeutiques et les conditionnements recherchés par les patients consommateurs, il est possible de calculer le préjudice financier qui a été évité pour la Sécurité Sociale.

Pour le Loiret, et seulement pour les ordonnances qui ont été signalées à la F.S.P.F. ce préjudice s'élève à plus de 40 000 euros. Les anticancéreux représentent plus de 90% de cette somme.

En excluant ces anticancéreux, le préjudice représente entre 40€ et 50€ de préjudice par ordonnance.

### III) Présentation des résultats de l'O.S.I.A.P. 2020 et comparaison avec les résultats du Loiret.

#### 1) Présentation de l'O.S.I.A.P. 2020

L'enquête O.S.I.A.P. de 2020 est sortie au début de l'année 2022. Ont été recensés 2285 ordonnances falsifiées durant la période d'enquête, soit 196 de plus par rapport à l'année précédente. Le nombre d'O.S.I.A.P. provenant du Loiret en 2020 est compris dans l'intervalle [1 ;10]. Le document publié par le C.E.I.P.-A est en annexe mais un résumé des résultats est présenté ci-dessous.

L'âge des demandeurs était connu dans 51 % des cas dans les enquêtes O.S.I.A.P. avec une moyenne d'âge de 31 ans. Le genre des demandeurs était connu dans 93 % des cas. Il s'agissait d'homme dans 71.7 % des cas et de femme dans 21.5 % des cas.

La présentation des 10 molécules les plus citées au cours de l'année 2020 (Cf. figure 35), permet de montrer que la prégabaline totalise plus d'un quart des citations (26.7 %). Les autres molécules les plus citées sont :

- La codéine antitussive (23.2 %), en légère augmentation par rapport à 2019 ;
- Le paracétamol seul (21.7 %), en légère augmentation par rapport à 2019 ;
- Le tramadol associé au paracétamol (21.7 %), dont le taux de citation est plus ou moins constant depuis 2017 ;
- L'alprazolam (7.8 %), avec une tendance de décroissance depuis 2017 ;
- La codéine associée avec le paracétamol (7.2 %) ;
- Le zolpidem (5.4 %) en très large diminution depuis 2017 ;
- La zopiclone (4.2 %) ;
- Le bromazépam (4.0 %) ;
- La prométhazine (3.9 %).

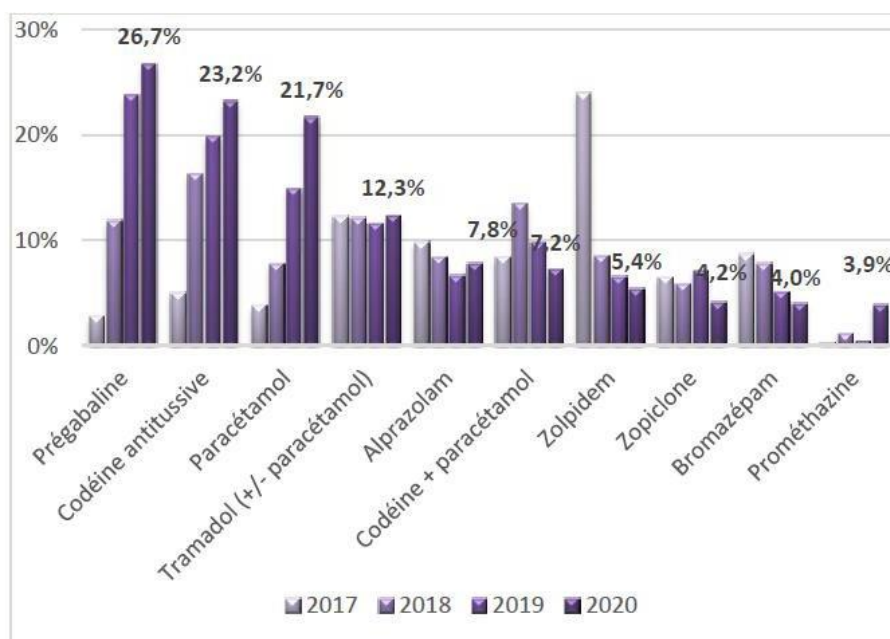


Figure 42: Evolution du top 10 des médicaments cités depuis 2016 au sein des enquêtes O.S.I.A.P. Source : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2020.pdf>

On peut signaler la régression du zolpidem et de la zopiclone depuis 2017. La rentrée de la prométhazine dans le top 10 des molécules les plus citées est également à notifier.

La falsification des ordonnances représentait 86 % des ordonnances notifiées, suivi par les vols d'ordonnance dans 3 % des cas. Le tiers de ces vols ciblaient des ordonnances sécurisées.

La méthode de détection des équipes officinales est la survenue d'un élément de contexte dans 32 % des cas comme l'absence de présentation de la carte vitale. La présence de fautes d'orthographe représente 15.2 %, une prescription non conforme 10.2 %. Un nouveau critère de suspicion est mentionné dans les enquêtes O.S.I.A.P. sont plus d'explication « le déploiement des téléconsultations ».

## 2) Comparaison entre les deux enquêtes

L'âge moyen des demandeurs des enquêtes O.S.I.A.P. est de 31 ans contre 32.5 ans dans le Loiret.

Les hommes représentent 71.7 % des demandeurs dans les enquêtes O.S.I.A.P. contre 62.9 % dans le Loiret.

### ➤ La différence entre le pourcentage d'appartenance à un sexe dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.		Loiret		
Sexe	Pourcentage de citation	Sexe	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Masculin	71.7 %	Masculin	62.9 %	17

Les deux variables sont liées. Ainsi, il n'y a pas de raison de croire que les hommes sont plus patients consommateurs dans le reste de la France que dans le Loiret; avec un risque de se tromper de 5%.

La répartition des molécules les plus recherchées est représentée dans le tableau ci-dessous.

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prégabaline	26.7 %	1163	Prégabaline	17 %	8
Codéine antitussive	23.2 %	1011	Ibrutinib	9 %	4
Paracétamol	21.7 %	945	Codéine /Paracétamol	6 %	3
Tramadol	21.7 %	945	Buprénorphine	6 %	3
Alprazolam	7.8 %	340	Tramadol/Paracétamol	4 %	2
Codéine	7.2 %	314	Alprazolam	4 %	2
Zolpidem	5.4 %	235	Zolpidem	4 %	2
Zopiclone	4.2 %	182	Olanzapine	4 %	2
Bromazépam	4.0 %	174	Diazépam	4 %	2
Prométhazine	3.9 %	170	Diclofénac	4 %	2
			Méthylphénidate	4 %	2

Tableau 3: Répartition des 10 molécules les plus recherchées en 2020 par les patients consommateurs dans le Loiret et au sein de l'enquête O.S.I.A.P.

Ainsi, on peut déjà noter que plusieurs molécules présentant un intérêt dans les O.S.I.A.P. ne sont pas retrouvées dans les molécules les plus recherchées dans le Loiret : la codéine antitussive, le paracétamol, la zopiclone, le bromazépam, la prométhazine. D'autres molécules, au contraire, n'étant pas dans les enquêtes O.S.I.A.P. apparaissent dans les molécules les plus recherchées dans le Loiret. Parmi elles, l'ibrutinib, la buprénorphine, l'olanzapine, le diazépam, le diclofénac et le méthylphénidate.

Afin de comparer la présence d'une molécule dans le département du Loiret par rapport à l'ensemble du territoire, un test statistique sera effectué pour chacune des molécules. Les résultats sont présentés ci-dessous, la démonstration est retrouvée en annexe 5 .

- **La différence entre le pourcentage de citation de la prégabaline dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prégabaline	26.7 %	1163	Prégabaline	17 %	8

Il n'y a pas de raison de croire que la fréquence de citation de la prégabaline est significativement différente entre le Loiret et au niveau national ; avec un risque de se tromper de 5%. L'attrait des patients consommateurs est donc significativement le même dans le Loiret que dans le reste de la France.

- **La différence entre le pourcentage de citation du tramadol dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Tramadol	21.7 %	945	Tramadol/Paracétamol	4 %	2

Les deux variables sont liées. Ainsi, il n'y a pas de raison de croire que la fréquence de citation du tramadol est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%.

- **La différence entre le pourcentage de citation de l'alprazolam dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Alprazolam	7.8 %	340	Alprazolam	4 %	2

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de l'alprazolam est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour l'alprazolam dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.



- **La différence entre le pourcentage de citation de la codéine antalgique dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Codéine	7.2 %	314	Codéine /Paracétamol	6 %	3

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de codéine antalgique est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour la codéine antalgique dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

- **La différence entre le pourcentage de citation du zolpidem dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Zolpidem	5.4 %	235	Zolpidem	4 %	2

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du zolpidem est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le zolpidem dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

Pour les molécules suivantes, les enquêtes O.S.I.A.P. ne mentionnent ni le pourcentage de citation ni le nombre de citation. Ainsi, nous savons uniquement que si citation il y a, la valeur ne pourra excéder celle de la prométhazine. Pour cette raison nous prendront les valeurs de la prométhazine pour effectuer les tests statistiques.

- **La différence entre le pourcentage de citation de l'ibrutinib dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Ibrutinib	9 %	4

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de l'ibrutinib est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour l'ibrutinib dans le Loiret que dans le reste de l'hexagone.

- La différence entre le pourcentage de citation de la buprénorphine dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Buprénorphine	6 %	3

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de la buprénorphine est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour la buprénorphine dans le Loiret que dans le reste de l'hexagone.

- La différence entre le pourcentage de citation de l'olanzapine dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Olanzapine	4 %	2

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de l'olanzapine est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour l'olanzapine dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

- La différence entre le pourcentage de citation du diazépam dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Diazépam	4 %	2

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du diazépam est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le diazépam dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

- **La différence entre le pourcentage de citation du diclofénac dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Diclofénac	4 %	2

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du diclofénac est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le diclofénac dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

- **La différence entre le pourcentage de citation du méthylphénidate dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?**

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Méthylphénidate	4 %	2

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du méthylphénidate est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le méthylphénidate dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

La comparaison entre l'enquête O.S.I.A.P. et celle du Loiret via les tests statistiques montre trois choses.

La première est un attrait important des patients consommateurs pour la prégabaline tant dans le Loiret que dans le reste du territoire français.

La seconde est que certaines molécules sont moins recherchées dans le Loiret que dans le reste de la France. Ainsi, le tramadol, l'alprazolam, la codéine et le zolpidem qui sont des molécules faisant partie depuis plusieurs années du top 10 des molécules O.S.I.A.P. font bien partie du top 10 Loiret mais les patients consommateurs y portent un intérêt moindre.

La troisième est l'intérêt qu'ont les patients usagers du Loiret pour certaines molécules : l'ibrutinib, la buprénorphine, l'olanzapine, le diazépam, le diclofénac, le méthylphénidate ; intérêt qui est moindre dans le reste du territoire français. Pour les deux premières molécules, il existe un réseau de trafic de revente au marché noir. Ce trafic est connu des pharmaciens pour la buprénorphine *a contrario* de celui de l'ibrutinib.

#### IV) Limites de l'enquête

La collecte des données a été réalisée sur la période mai 2021-mars 2022 et concerne des informations datant de 2020. Il s'agit d'une enquête rétrospective. Ce type d'enquête présente la particularité de s'appuyer sur des événements déjà passés et repose donc sur le bon archivage et/ou enregistrement.

Dans le cas présent, les équipes officinales ne gardent pas nécessairement de traçabilité des ordonnances falsifiées qui ont été présentées. De plus, les informations retransmises par la F.S.P.F. sont les molécules prescrites, les initiales du patient. Cela explique le pourcentage important d'absence de donnée dans certains paramètres recherchés. La mise en contact avec les équipes officinales n'a pas permis de renseigner l'ensemble des informations manquantes. Le délai entre les présentations des ordonnances et la prise de contact (pouvant être d'un à deux an) peut également expliquer ce manque de complément d'information.

Il aurait peut-être été préférable de réaliser une étude prospective afin d'améliorer la récolte de donnée. Néanmoins, le but de ce travail étant de pouvoir le comparer avec les enquêtes O.S.I.A.P. de la même année. Les résultats de l'enquête O.S.I.A.P. de 2020 ont été publiés courant du dernier trimestre de l'année 2021. Ainsi, il n'était pas possible de réaliser une étude prospective et la comparer à l'enquête O.S.I.A.P. dans les délais impartis.

Seules les pharmacies adhérentes à la F.S.P.F. participent activement à l'envoi d'ordonnance suspectes au syndicat. Néanmoins, l'ensemble des pharmacies du Loiret reçoit la notification d'alerte, qu'elles soient rattachées au syndicat ou non. Sur les 185 officines présentes sur le département (78), 114 sont adhérentes à la F.S.P.F.

Il est facilement observable que les pharmacies envoyant des notifications de falsifications d'ordonnances ne sont pas uniformément réparties dans le territoire Loirétain. Sur l'ensemble des 21 cantons du département (Cf. figure 43), seuls 5 ont eu une pharmacie qui a notifié au moins une ordonnance falsifiée au cours de l'année 2020.

Cette enquête a permis de récupérer un nombre limité de donné. Les nombres de citation étant faibles, il se peut que les tests statistiques utilisés présentent une puissance limitée.

De plus 2020, a été marqué par l'épidémie de la Covid-19. L'attention des équipes officinales étant portées sur la gestion de la crise. Il se pourrait que malgré la tendance nationale à l'augmentation des falsifications d'ordonnance, les équipes ne les aient pas forcément notifiées à la F.S.P.F.

Ainsi, les ordonnances collectées peuvent ne pas représenter de manière exhaustive l'ensemble des ordonnances qui ont été présentées dans le département.

## V) Politique de lutte contre l'abus médicamenteux et l'usage détourné de molécules

### 1) Le cas du zolpidem

#### a. Période de 2010 à 2016

Le zolpidem est un apparenté à la classe médicamenteuse des benzodiazépines. Cet hypnotique est indiqué dans le traitement des troubles sévères du sommeil comme les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires.

Il est possible de voir l'évolution du nombre de citation de cette molécule dans les enquêtes O.S.I.A.P. au fil des années et donc appréhender à quel point elle est demandée par les patients falsifiant leur ordonnance.

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pourcentage de citation du zolpidem	14.3 %	23.5 %	24.7 %	30.7 %	37.4 %	36.2 %	37.4 %	24.0 %	8.6 %	6.6 %	5.4 %

Tableau 4: Evolution de la citation du zolpidem dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2019

Ainsi, sur la période de 2010 à 2016, la citation du zolpidem ne fait que croître. Le pourcentage de citation est multiplié par environ 2.6 entre 2010 (14.3 %) et 2016 (37.4 %).

De plus, sur cette même période, le zolpidem restait la molécule la plus citée dans ces enquêtes O.S.I.A.P. D'autres éléments montrent également l'importance de la consommation et de la surconsommation de cette molécule psychoactive sur cette période.

En effet :

- En 2015, le programme Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire ou O.P.E.M.A. montrait que le zolpidem était la benzodiazépine la plus consommée dans des posologies supérieures à l'A.M.M. (79) ;
- L'enquête nationale sur la soumission chimique montrait qu'en 2014 la molécule la plus utilisée à cet effet étaient le zolpidem (66).
- Des cas de surconsommation de zolpidem ont été décrits dans la littérature scientifique. Des cas de patients prenant des doses de 240mg et 400mg ont ainsi été exposés. Ces doses correspondent respectivement à 24 comprimés soit deux boîtes par jour et 40 comprimés soit plus de deux boîtes et demi par jour (80).

### b. Période de 2017 à 2019

Le 7 janvier 2017 un arrêté est prit concernant une modification de la réglementation des spécialités à base de zolpidem administrées par voie orale (81). Publié au J.O. le 10 janvier et mis en application à partir du 10 avril 2017, il prévoit que le zolpidem qui est un médicament liste I suit une partie de la réglementation des stupéfiants.

En devenant assimilé stupéfiant, différentes modifications de prescription et de délivrance sont ainsi conduites :

- La prescription de cette molécule sur une ordonnance sécurisée avec indication du dosage, du nombre de prise et de la durée de traitement en toutes lettres ;
- Le chevauchement d'ordonnance pour le zolpidem n'est pas autorisé sauf mention contraire du prescripteur ;
- Le droit de carence ne s'applique pas au zolpidem

A partir de 2017 et du changement de législation, on constate une diminution importante du pourcentage de citation du zolpidem. La molécule est ainsi citée dans 6.6 % des cas en 2019 ce qui est bien en deçà de son taux de citation en 2010.

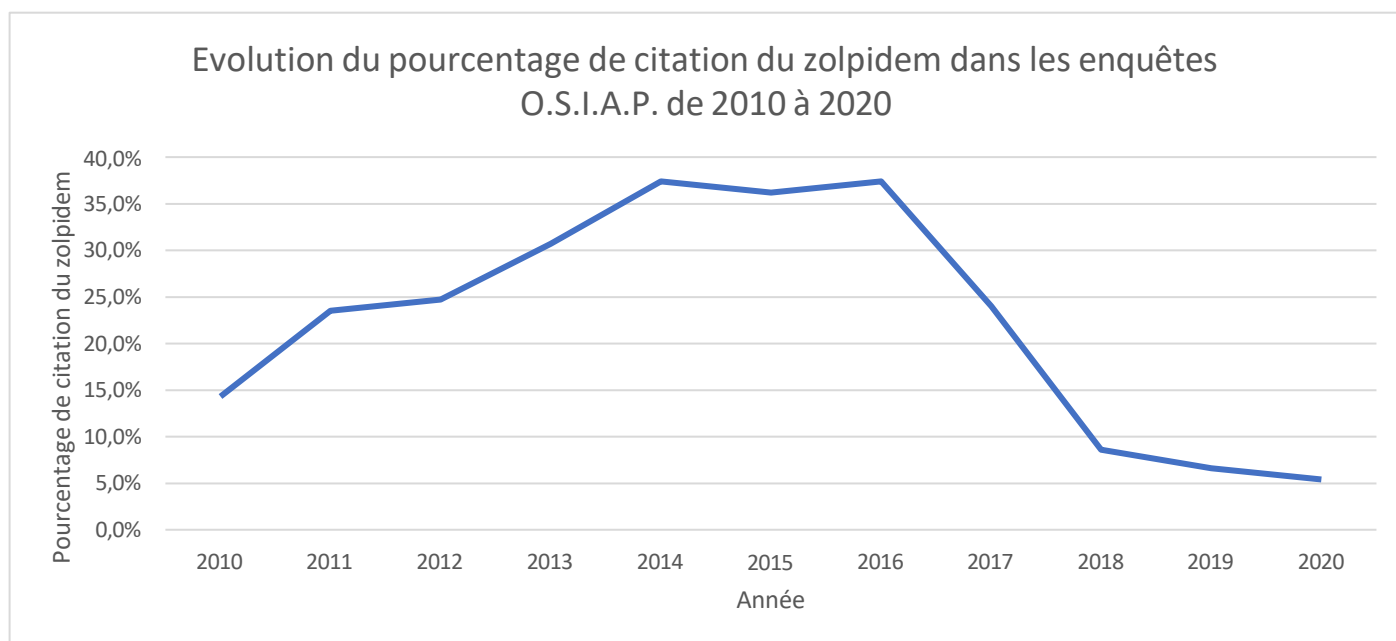


Figure 43: Evolution de la citation du zolpidem dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2020

## 2) Le cas de la codéine

Le cas de la codéine se distingue à bien des égards du cas du zolpidem vu précédemment, et ce par deux éléments :

- Le premier est qu'à partir de 2017, il est fait la distinction entre la codéine antalgique et la codéine antitussive ;
- Le second est que certaines de ces spécialités étaient disponibles sans ordonnance en pharmacie.

En 2013, une étude est menée par une équipe de chercheur en pharmaco-épidémiologie de l'INSERM de Toulouse avec le soutien de l'A.N.S.M. et la Mission Interministérielle de la Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie (M.I.L.D.T.) (82). Au cours de cette étude, 145 pharmacies choisies de manière aléatoire ont proposé un questionnaire aux 12 premiers patients demandant en automédication une spécialité contenant du paracétamol seul, une spécialité comprenant l'association codéine/paracétamol ou une spécialité à base d'anti-histaminique à propriété sédatrice. Cette étude a mis en évidence :

- Que 17.8 % des patients prenant une spécialité à base de l'association codéine/paracétamol semblaient en être dépendante ;
- Que 20 % des patients avaient une prise quotidienne d'analgésique à base de codéine.

En 2015, le comité technique des C.E.I.P. note des signalements concernant l'association entre codéine antitussive et la prométhazine (anti-histaminique sédatif) (83). Ces deux molécules rentrent dans la composition du « purple drank » ou « lean » boisson utilisée chez les adolescents et les jeunes dans un but de « défonce ». En 2016, l'A.N.S.M. alerte les professionnels de santé de l'élévation de cas d'usage détourné des molécules précitées (84). Des recommandations sont alors faites aux pharmaciens et aux médecins afin de lutter contre ce phénomène.

Le 12 juillet 2017, un arrêté est signé par la Ministre des solidarités et de la santé portant sur la modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses (85). De ce fait, l'exonération des médicaments à base de codéine, d'éthylmorphine, de dextrométhorphan et de noscapine est supprimée. Ainsi, l'ensemble de ces spécialités qui étaient disponibles sans ordonnance se retrouvent sur liste I ou II des substances vénéneuses.

Depuis ce changement de législation, les patients consommateurs de ces substances sont dans l'obligation de présenter une ordonnance pour se les voir délivrer. On assiste alors à l'apparition de deux phénomènes qui sont visualisables au travers du résultat des enquêtes O.S.I.A.P.

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pourcentage de citation de la codéine antalgique	0	0.7	4.4	6.8	6.9	10.5	6.0	8.4	16.3	9.8	7.2
Pourcentage de citation de la codéine antitussive	0	0	0	0	0	0	0	5.0	13.5	19.9	23.2

Tableau 5: Evolution du pourcentage de citation de la codéine dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2019

On observe dans le même temps :

- Une multiplication par deux du pourcentage de citation de codéine à visée antalgique entre 2017 et 2018 ;
- Une apparition de la citation de la codéine antitussive dès 2017 donc dès la parution de l'arrêté. On assiste dès lors à une augmentation d'année en année du pourcentage de citation de cette molécule : 5 % en 2017, 13.5 % en 2018 et 19.9 % en 2019.

Ainsi si on cumule les taux de citation des deux codéines et qu'on le compare sur une année pleine avant et après le changement de législation, on assiste à une explosion du pourcentage de citation qui est multiplié par 5 (6.0 % en 2016 contre 29.8 % en 2018). Dans ce cas de figure, c'est bien le changement de législation qui a eu pour conséquence la falsification d'ordonnance par les patients consommateurs.

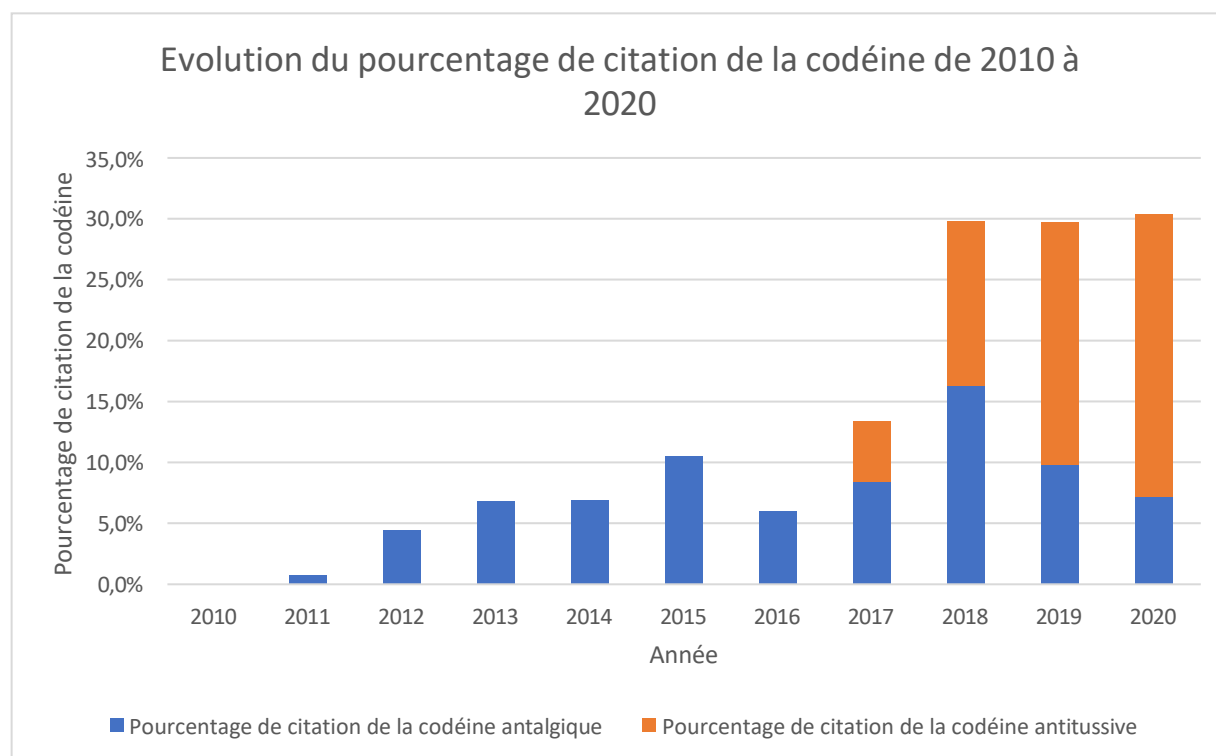


Figure 44: Evolution du pourcentage de citation de la codéine dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2020



### 3) Le cas de la prégabaline

Les enquêtes O.S.I.A.P. ne témoignent de l'importance du mésusage et de l'abus qu'à partir de 2018. En effet, en 2017 il n'est cité que dans 2.8 % des cas et est à la 15<sup>e</sup> place des molécules les plus recherchées. En 2018, il est cité à 11.9 % et se retrouve à la 4<sup>e</sup> place des molécules les plus recherchées.

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Pourcentage de citation de la prégabaline	0	0	0	0	0	0	0	2.8	11.9	23.8	26.7

Tableau 6: Evolution de la citation de la prégabaline dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2019

On assiste à une explosion de citation de la prégabaline avec une multiplication de plus de 8 du pourcentage de citation entre 2017 et 2019.

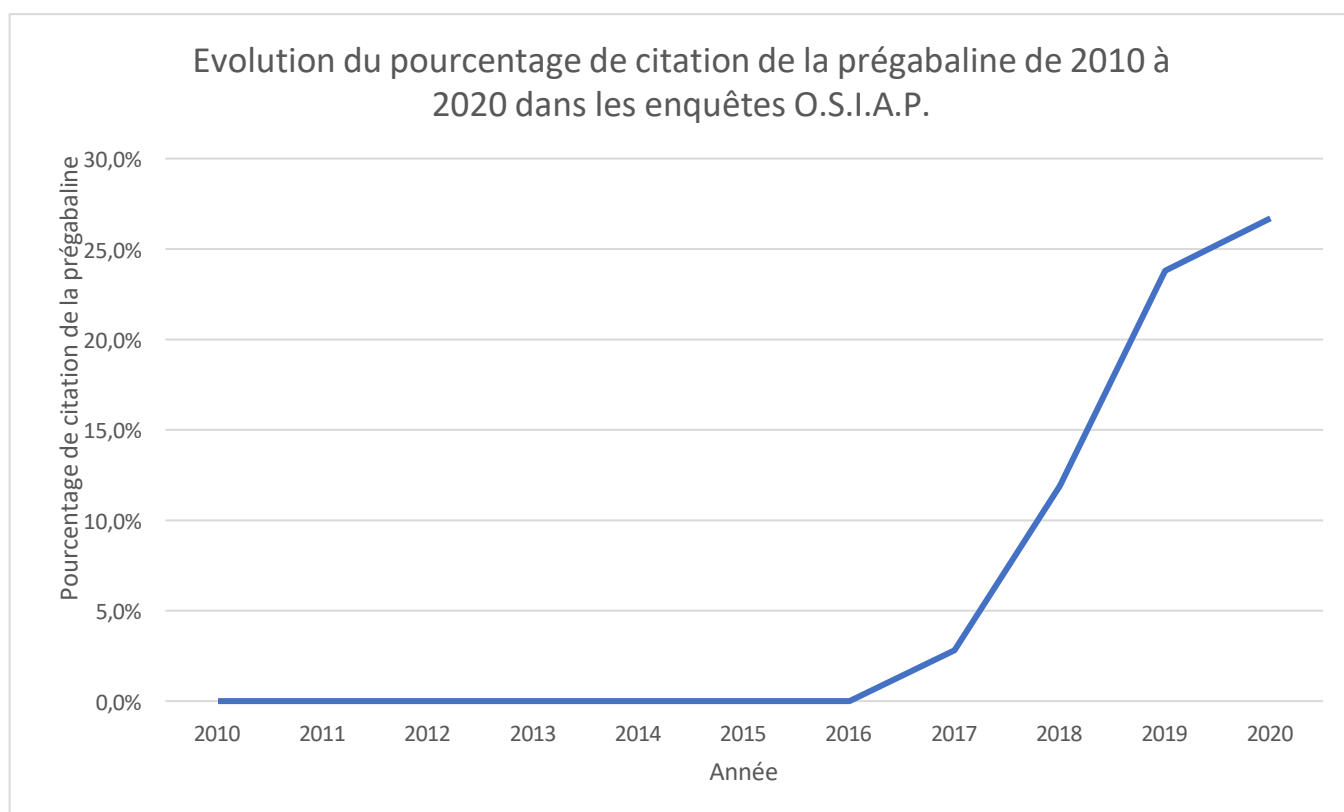


Figure 45: Evolution de la citation de la prégabaline dans les enquêtes O.S.I.A.P. de 2010 à 2020

Le bilan de l'enquête du réseau addictovigilance français permet de mettre en lumière plus précisément la vitesse à laquelle s'est développé ce phénomène (43). En effet :

- Le premier cas d'usage récréatif de prégabaline est rapporté en 2011 au réseau d'addictovigilance par un médecin généraliste ;
- Une enquête est ouverte afin de déterminer le potentiel d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détournée de la prégabaline ;
- Les premiers cas d'usages détourné sont documentés en 2013. Cette même année, la prégabaline est aussi utilisée à des fins médicales comme anxiolytiques. En effet, les médecins sont incités *via* la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (R.O.S.P.) à prescrire moins de benzodiazépine.
- En 2015, les premiers cas de nomadisme médical et pharmaceutique apparaissent. Des patients commencent à utiliser des fausses ordonnances afin de se voir délivrer de la prégabaline. Certains patients avec des antécédents d'abus ou sous T.S.O. consomment de la prégabaline.

En 2020, le comité technique du C.E.I.P. publie un bilan d'expertise à propos de la prégabaline (86). Afin de pallier le risque de mésusage et d'abus de prégabaline, le comité technique fait deux propositions :

- La première est de limiter la durée de prescription à 28 jours maximum comme certains stupéfiants ou certains hypnotiques
- La deuxième est de limiter la durée de prescription à 12 semaines maximum comme la plupart des anxiolytiques.

Le 24 février 2021, est publié au J.O. l'arrêté du 12 février modifiant la réglementation des médicaments à base de prégabaline (87). Cet arrêté prévoit de soumettre la législation des médicaments à base de prégabaline à celle des stupéfiants. Il mentionne également que sa prescription est limitée à 6 mois maximum.

En devenant assimilé stupéfiant, différentes modifications de prescription et de délivrance sont ainsi conduites.

## **Chapitre 3 : Axes d'amélioration, perspectives et contre-mesures**

### **I) Perspectives et contre mesures**

#### **1) Informations auprès des pharmaciens (Annexe 4)**

Afin de sensibiliser et d'informer au mieux les pharmaciens, une fiche récapitulative a été rédigée. Cette dernière comprend le listage du top 10 des molécules les plus recherchées par les patients consommateurs. Cette fiche est retrouvée en Annexe 4.

Pour chacune des molécules sont présentés :

- La structure chimique de la molécule en question et si cette molécule est un dérivé d'un neurotransmetteur ou d'une autre molécule ;
- Les différentes présentations et dosages commercialisés ;
- La ou les indications des spécialités ;
- Le mécanisme d'action et les propriétés pharmacologiques ;
- Les effets recherchés par le patient consommateur ;
- Les risques et les complications liés à la prise de la molécule ;
- Une précision sur la galénique de la spécialité ou de la pharmacocinétique de la molécule si celle-ci permet d'expliquer la préférence d'une molécule par rapport à une autre molécule de la même classe pharmacologique ; ou une spécialité par rapport à une autre pour la même molécule.

Pour aider à la prise en charge des patient consommateurs, une fiche de contact a été réalisée avec les contacts du C.E.I.P.-A. de référence ainsi que des liens vers de la documentation à destination des patients. En effet, les falsificateurs d'ordonnances regroupent des typologies de sujets pouvant être complètement différents : des patients étant dépendant à leur traitement chronique, des patients étant dépendant à certaines substances, des patients utilisant certaines substances à but de défonce ou dans la recherche de performance, des sujets cherchant la délivrance de médicament pour les revendre au marché noir.

#### **2) L'appliquatif Alerte Sécurisée Automatisée aux Fausses Ordonnances (A.S.A.F.O.)**

L'appliquatif A.S.A.F.O. est une solution développée par les C.P.A.M. des Hauts-de-Seine (92) et du Val-de-Marne (94). Elle permet aux pharmaciens inscrits d'Ile de France de pouvoir signaler les fausses ordonnances. Il est nécessaire de renseigner au préalable un identifiant et un mot de passe. Elle permet également aux pharmaciens de consulter les ordonnances détectées au cours des 6 derniers mois.

Le site de déclaration est normalement disponible à l'adresse suivante : <https://www.asafo.fr/fraude/defaultfraude.php>. Ce site est aujourd'hui non disponible.

Sur ce site, il était possible de télécharger directement au format .pdf les signalements du mois en cours ou des mois précédents.

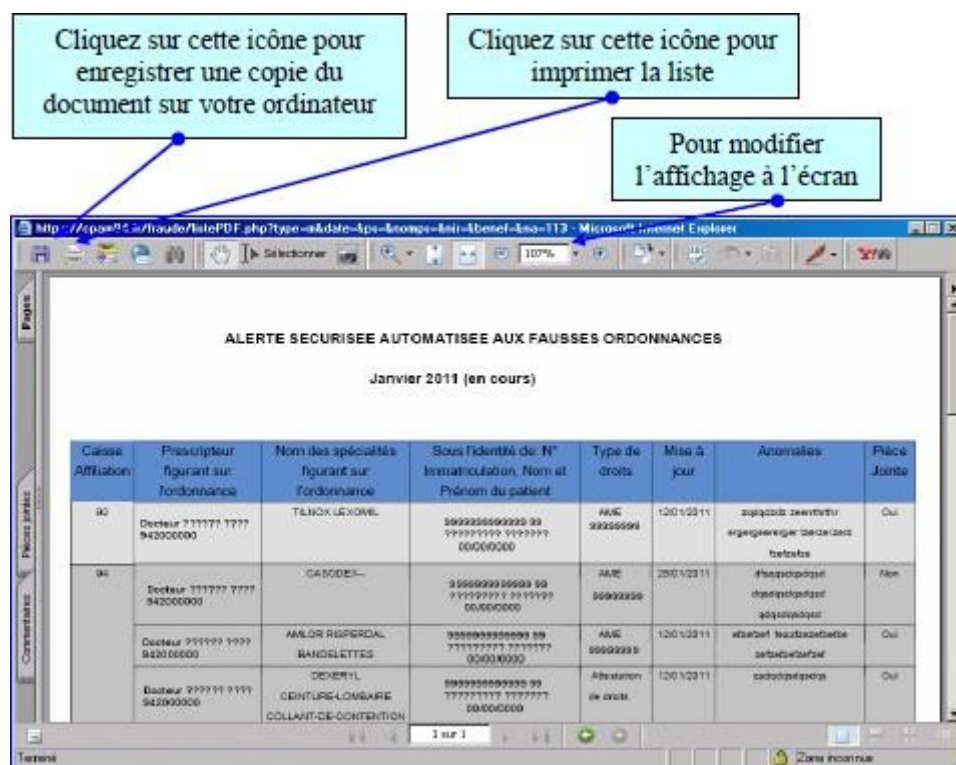


Figure 46: Signalement des fausses ordonnances sur le site ASAFO

Il est également possible de retrouver les ordonnances frauduleuses via les critères de recherche et ainsi les visualiser.

Les pharmaciens peuvent utiliser le système « Alertes mises à jour ». Via cet échange de mail, les officinaux peuvent recevoir une alerte sur l'adresse électronique fournie lors de chaque mise à jour de la base de données.

Ce procédé est un bon outil permettant de créer une base de données utilisable par les professionnels de santé. Malheureusement, dans sa mise en place, il ne concernait qu'un seul département et nécessitait un abonnement qui était payant.

### 3) Recours judiciaire

#### a. Recours des prescripteurs

Les médecins peuvent avoir recours à la justice dans le cas où un patient usager falsifierait une ordonnance ou volerait une ordonnance afin de se procurer des médicaments listés.

La loi prévoit trois ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende pour faux et usage de faux. L'article L5432-2 du C.S.P. prévoit cinq ans d'emprisonnement et une amende de 375 000€ pour toute personne se rendant coupable « de fabriquer, d'importer, d'exporter, de transporter, d'offrir, de céder, d'acquérir, de détenir, d'employer de manière illicite ou de se faire délivrer au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance » (71) des substances ou médicaments inscrits sur listes I et II. Si ce délit est commis en bande organisée, l'article L5432-1 la peine peut être portée à sept ans de prison et 750 000 euros d'amende (73).

L'article L5432-3 du C.S.P. prévoit la même peine pour une tentative de délit prévu à l'article L5432-2 du C.S.P. (55).

Le prescripteur victime peut également porter plainte pour « *usage, sans droit, d'un titre attaché à une profession réglementée* » (74). Ce délit est puni d'un an de prison et 15 000 euros d'amende.

L'article 311-3 du code pénal prévoit trois ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende pour toute personne se rendant coupable de vol. Dans ce cas de figure, cette peine s'additionne à celle prévue à l'article 441-1 du code pénal. Si l'ordonnancier volé contient des ordonnances sécurisées et que le médicament prescrit par l'usager répond à la législation des stupéfiants, les peines encourues sont toutes autres. En effet, l'article 222-37 du code pénal prévoit dix ans d'emprisonnement et 7 500 000 euros d'amende « *le fait de faciliter, par quelque moyen que ce soit, l'usage illicite de stupéfiants, de se faire délivrer des stupéfiants au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance, ou de délivrer des stupéfiants sur la présentation de telles ordonnances en connaissant leur caractère fictif ou complaisant* » (76).

#### b. Recours des pharmaciens

Les pharmaciens peuvent également avoir recours à la justice dans le cas où un patient usager utiliserait des ordonnances falsifiées ou volées dans le but d'obtenir des substances vénéneuses.

Les pharmaciens peuvent également se porter partie civile si le prescripteur porte plainte contre le patient consommateur.

#### c. Peines encourues par le pharmacien ne respectant pas la législation autour de la délivrance des médicaments.

L'article L5432-1 prévoit de punir de « cinq ans d'emprisonnement et de 375 000€ » (62), les pharmaciens dérogeant à l'article L 5132-8 relatif à la fixation des « conditions particulières de prescription ou de délivrance de ces préparations ».

Cette peine peut être portée à sept ans d'emprisonnement et 750 000 d'amende dans les cas suivant :

- Si les faits sont « commis en bande organisée » ;
- Si les faits sont « commis en vue de faciliter, par quelque moyen que ce soit, notamment à l'aide d'ordonnances ou de délivrances de complaisance, le mésusage ou l'abus tels que définis par voie réglementaire, de médicaments, de plantes, de substances ou préparations classées comme vénéneuses ».

#### 4) Cas de condamnation par la justice

##### ➤ **Cour de cassation, civile, Chambre civile 2, 18 mars 2021, 19-24.009 (89) – Litige opposant Monsieur A.D. pharmacien d'officine et la C.P.A.M.**

Le 11 mai 2018, Monsieur A.D. pharmacien d'officine, se voit présenter une ordonnance d'exception. Le patient ne présente pas sa carte vitale mais une attestation de soin de sa caisse primaire. La facturation n°171661 ainsi établie sera cause de litige entre le titulaire et la C.P.A.M.

Il apparaît que l'ordonnance présentée ce jour-là était un faux établi à partir d'une souche d'ordonnance volée. A ce motif, la C.P.A.M. refuse de procéder au versement de la prestation. Le pharmacien a ainsi saisi d'un recours une juridiction de sécurité sociale afin d'obtenir la prise en charge de la facture établie. Ce contentieux est alors jugé par le tribunal de grande instance de Bobigny.

La C.P.A.M. estime que le titulaire aurait du faire usage de dispositif A.S.A.F.O. afin d'éviter la facturation d'une ordonnance appartenant à une souche volée.

Monsieur A.D. invoque l'article L161-1-4 du code de la S.S (90). Cet article prévoit que *« Sauf cas de force majeure, la non-présentation par le demandeur de pièces justificatives, la présentation de faux documents ou de fausses informations ou l'absence réitérée de réponse aux convocations d'un organisme de sécurité sociale entraînent la suspension, selon le cas, soit du délai d'instruction de la demande pendant une durée maximale fixée par décret, soit du versement de la prestation jusqu'à la production des pièces demandées ou la réponse à la convocation adressée »*.

Le tribunal de grande instance de Bobigny retient le cas de force majeure pour les deux raisons suivantes :

- Le dispositif A.S.A.F.O. n'est pas obligatoire et ne possède pas de système d'alerte des officinaux. Ainsi, le pharmacien ne peut pas être tenu responsable de ne pas avoir utilisé cette démarche pour s'assurer de l'authenticité de l'ordonnance ;
- La difficulté de détection de la falsification de l'ordonnance, celle-ci appartenant à une souche volée.

En retenant le cas de force majeure, le tribunal d'instance de Bobigny condamne la C.P.A.M. à prendre en charge cette facture dont le montant est de 3532.60€. Cette dernière a formé un pourvoi en cassation contre ce jugement.

Lors de cette audience publique du 18 mars 2021, la Cour de cassation casse et annule le jugement rendu cité précédemment et condamne le titulaire à régler la somme de 3000€ à la C.P.A.M. aux motifs que :

- La C.P.A.M. ne peut être tenu de prendre en charge le remboursement de médicaments prescrits sur une ordonnance qui est un faux comme précisé dans l'article L161-1-4 du code de la S.S (90) ;
- *« la force majeure s'entend d'un événement extérieur, irrésistible et imprévisible »* selon l'interprétation faite de l'article 1218 du Code Civil (91) par la Cour de cassation. Ainsi la non-obligation d'utilisation du dispositif A.S.A.F.O. et l'absence d'alerte automatique du système ne relèvent pas de la force majeure ;

- L'application du tiers-payant pour la délivrance de médicament avec l'absence de la carte vitale ne peut garantir le remboursement de cette prestation par la C.P.A.M., la facture n'étant pas sécurisée.

## 5) Sécurisation des ordonnances

### a. Généralisation des ordonnances sécurisées

Les ordonnances sécurisées concernent la prescription de médicaments stupéfiants et de médicaments assimilés stupéfiants. Les données des enquêtes O.S.I.A.P. montrent qu'il y a peu de falsification d'ordonnance pour des médicaments devant être prescrit sur des ordonnances sécurisées. Cela témoigne de la bonne efficacité de la prescription sécurisée.

Sur l'année 2020 et sur l'année 2018, le zolpidem est le seul médicament stupéfiant ou assimilé stupéfiant retrouvé dans le top 10 des médicaments cités dans les enquêtes O.S.I.A.P. Il faut remonter à 2017 pour retrouver le zolpidem ainsi que la morphine dans le top 15 des médicaments cités dans les enquêtes O.S.I.A.P.

La généralisation des ordonnances sécurisées pour tous types de prescription peut être contre-productive pour plusieurs raisons. La première est que les ordonnances sécurisées ont un coût plus élevé que les ordonnances classiques. Le premier frein pourrait donc venir des prescripteurs eux-mêmes qui ne seraient pas enclin à réaliser toutes leurs prescriptions sur des ordonnances sécurisées. La deuxième raison est que si toutes les prescriptions se font sur des souches d'ordonnances sécurisées, on perd *de facto* le distinguo entre médicaments stupéfiants et assimilé stupéfiant avec le reste des médicaments listés. Cette perte de différence de prescription pour des médicaments n'ayant pas la même législation pourrait envoyer un message inverse à celui escompté.

### b. Création de liste de médicaments à risque.

Il existe un suivi, *via* les enquêtes O.S.I.A.P., des molécules les plus recherchées d'un point de vue addictologie par les patients usagers.

Ainsi, en se calquant sur un modèle similaire, il pourrait être mis en place un système ou une plateforme. Sur celle-ci, les professionnels de santé déclareraient les cas de falsification d'ordonnance. L'utilisation d'une plateforme permettra par la même occasion de générer des données concernant:

- Le profil des usages (genre et âge) ;
- Type d'ordonnance (classique, bizonne., sécurisée ou d'exception) et si elles sont manuscrites ou imprimées ;
- Les techniques de falsification employées ;
- Les critères ayant permis l'identification de la falsification par les équipes officinales ;

Par ce mécanisme, on pourra ainsi détecter les Médicament A Risque de Falsification d'Ordonnance (M.A.R.F.O.). Le fait de créer une liste permettrait dans un premier temps de communiquer auprès des professionnels de santé sur les molécules à risque, de leur permettre de s'informer sur les effets recherchés par les patients consommateurs. La mise en place de procédures spécifiques pourra être facilitée.

De fait, on pourrait imaginer que certains de ces M.A.R.F.O. soit :

- Soient temporairement catégorisé comme des médicaments assimilés stupéfiant ;
- Doivent faire l'objet d'une prescription sécurisée par Q.R. code (Quick Response Code ou code à réponse rapide).

c. Principe du Q.R. code

Il existe des codes barres à une seule dimension qui peuvent être associés à un code chiffré. Ce code chiffré G.T.I.N. (Global Trade Item Number) anciennement E.A.N. (European Article Number) est composé de 8 à 14 caractères.



*Figure 47: Exemple de code monodimensionnel généré sur le site [www.barcode-generator.de](http://www.barcode-generator.de)*

Il existe des codes barres bidimensionnels. Ces codes permettent de stocker plus d'information que ceux à une seule dimension. Parmi eux, on retrouve le Q.R. code, le flash code, le 2D-DOC.

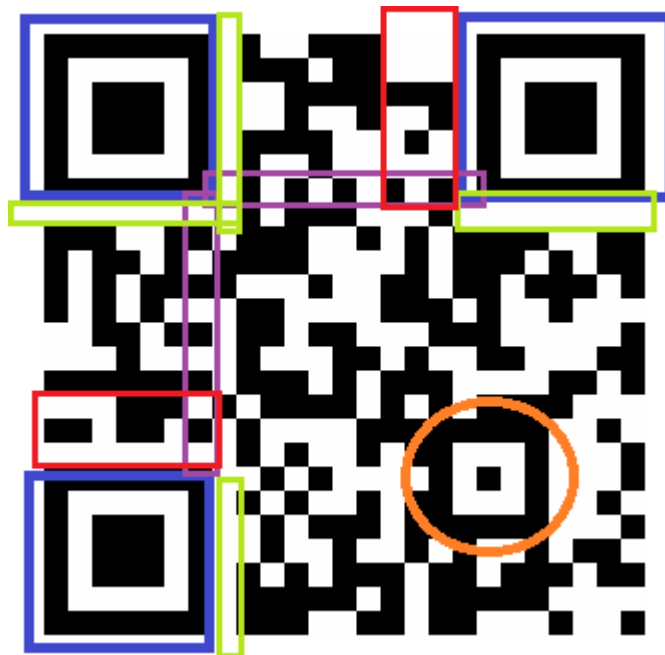


*Figure 48: Exemple de code barre dimensionnel, ici un QR code généré sur le site <https://qr.net/>*

Le Q.R. code fait parti des codes barres à deux dimensions. Les Q.R. codes sont composés de modules carrés noirs dans un carré à fond blanc.



Les Q.R. codes sont structurés de la manière suivante :



- Trois marqueurs de position situés dans trois coins permettant au lecteur de détecter le code;
- Un marqueur d'alignement qui permet d'être le point de référence pour le lecteur ;
- La zone « timing patterns » qui permet de calibrer le positionnement des lignes et des colonnes ;
- La zone qui permet de définir le format du Q.R. code : texte, site web, réseau WiFi, envoi de SMS, géolocalisation...
- Un module contenant le numéro de version du Q.R. code
- Le reste des modules contient les informations intégrées dans le Q.R. code

Les modules d'alignement, la zone « timing patterns » ne doivent pas être recouvert sous risque de corrompre le Q.R. code.

Il existe un système de correction d'erreur Reed-Solomon inventé par Irving S. REED et Gustave SOLOMON. Ce système permet au lecteur de Q.R. code de lire le code même si une partie du Q.R. code est corrompu.

Le code contient 30 % de redondance. Ainsi, il est possible d'incorporer une image, un logo ou un dessin au milieu du Q.R. code sans le corrompre.

Il existe deux types de Q.R. code :

- Statique où l'information est directement contenue de manière permanente dans le code ;
- Dynamique où l'information est enregistrée de manière indirecte. Le Q.R. code contient un lien hypertexte. Le logiciel de lecture du code va lire le lien hypertexte et rediriger l'utilisateur vers l'information.

## 6) Sécurisation des ordonnances provenant des plateformes médicales

La circulaire 21/2018 (92) présente l'avenant 6 de la convention médicale 2016. Signée par l'assurance maladie et par les représentants des médecins libéraux, elle a permis le déploiement de la téléconsultation et le remboursement des premiers actes.

La téléconsultation est définie de la manière suivante par l'assurance maladie : « consultation réalisée par un médecin (généraliste ou de toute autre spécialité médicale), à distance d'un patient, ce dernier pouvant être assisté ou non par un autre professionnel de santé (ex : médecin, infirmier, pharmacien...) » (93).

L'année 2020 a été marquée par l'épidémie de la Covid-19. Cette dernière a bouleversé la manière de travailler des professionnels de santé. Elle a également catalysé l'augmentation du nombre de téléconsultation. En effet, selon les chiffres de l'assurance maladie, le nombre de téléconsultation a explosé avec la crise sanitaire. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie (C.P.A.M.) estime le nombre de téléconsultation à 40 000 en février 2020 et à près de 4.5 millions en avril 2020.

### Evolution du nombre de téléconsultations des médecins libéraux

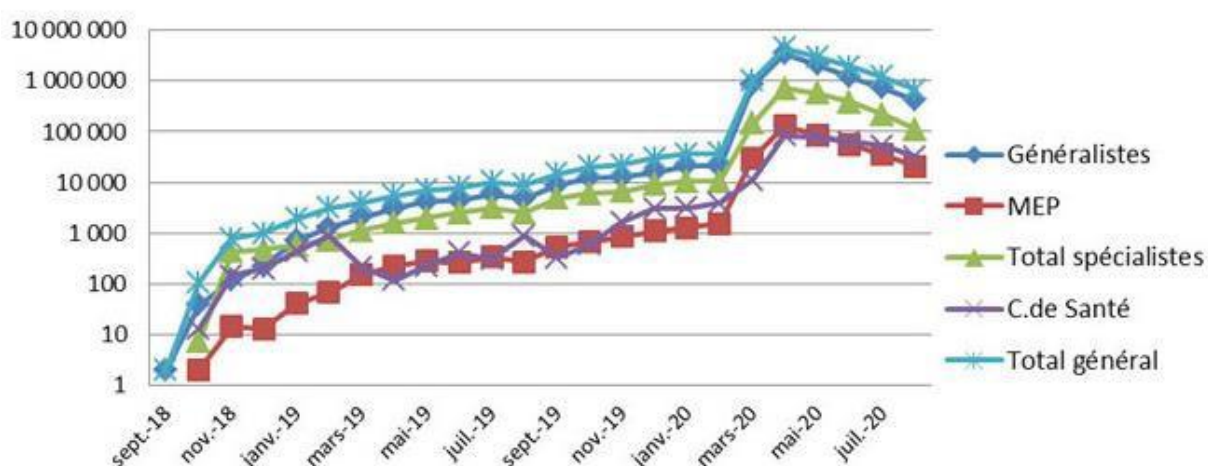


Figure 49: Evolution du nombre de téléconsultations des médecins libéraux selon l'assurance maladie. Source: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleconsultation/teleconsultation>

Les principales plateformes de téléconsultations sont les suivantes :

- Doctolib
- Livi
- Qare
- Zava

#### a. Sécurisation de l'ordonnance par la plateforme Doctolib®

A ce jour, aucune sécurisation d'ordonnance n'est mise en place par la plateforme Doctolib®. Depuis 2020, des professionnels de santé font remonter ce problème *via* le forum Doctolib® Community (94). On retrouve ainsi différents témoignages de situation engendrée par la non-sécurisation d'ordonnance :

*« Un de mes patients a falsifié une ordonnance de psychotropes (falsification de la date pour nouvelles délivrance...) »*

*« FALSIFICATIONS ORDONNANCES : j'en suis déjà à ma deuxième plainte au Commissariat pour falsification de mes ordonnances par patients DOCTOLIB malgré usage de PDF non modifiables en 6 mois seulement d'usage de la vidéo consultation. Comme d'habitude STILNOX, CODEINE etc... »*

*« Bonjour , une patiente vient de me dire que les dossiers partagés restés en ligne indéfiniment sur le dossier patient Doctolib. Elle a donc pu réutiliser une de mes ordonnances plusieurs mois après la téléconsultation. Elle a donc repris un traitement plusieurs mois après ma prescription en réimprimant l'ordonnance ...À ce moment là , traitement non adapté et automédication mais avec une ordonnance à mon nom!!!! »*

*« Avec ma collègue également généraliste, nous venons de recevoir ce message d'une pharmacie : " Nous ne délivreront plus les traitements sur les ordonnances envoyées par Doctolib parce que les patients peuvent l'imprimer en plusieurs exemplaires et aller dans différentes pharmacies. Merci " »*

La plateforme Doctolib est donc au courant que ce manquement pose problème depuis 2020. Depuis, leur équipe communique sur le fait qu'une solution est en cours de développement sans donner plus de précision.

#### b. Sécurisation de l'ordonnance par la plateforme Livi® ou par la plateforme Qare®

Ces deux plateformes, Livi® et Qare®, possèdent un système de sécurisation de l'ordonnance par Q.R. code. En effet, le prescripteur renseigne les lignes thérapeutiques prescrites lors de la rédaction de l'ordonnance. Lors de l'envoi de l'ordonnance au patient, un Q.R. code est généré et apposé en haut à droite de celle-ci.

Lors de la remise de l'ordonnance au format papier à l'officine, le pharmacien scan le Q.R. code. Ce scannage permet de renvoyer directement sur une page internet de la plateforme en question. Sont alors affichées les lignes thérapeutiques prescrites. Le pharmacien peut alors valider la délivrance de l'ensemble de l'ordonnance.

Cette validation par le pharmacien ne peut se faire qu'une seule fois. Ainsi même si le patient se présentait avec cette ordonnance ou une copie de celle-ci dans une autre pharmacie, le scan du Q.R. code permettrait de remarquer la délivrance antérieure sur cette même ordonnance.

### c. Sécurisation de l'ordonnance par la plateforme Zava®

Zava® est une plateforme de consultation, installée en Irlande, et qui s'est implantée en France depuis 2016. Cette plateforme informe les patients sur le fait de pouvoir proposer une consultation médicale sans rendez-vous et sans face-à-face avec le praticien. De plus, ils s'engagent à envoyer au patient l'ordonnance sous 3h.

La plateforme communique sur le fait de pouvoir faire parvenir des ordonnances pour traiter des problèmes de santé féminine (cystite, contraception...) de santé masculine (traitement pour les troubles de l'érection, la perte de cheveux...) ou sexuelle (troubles de l'érection, prise en charge d'infection sexuellement transmissible) . Le patient a seulement à remplir un questionnaire de quelques questions sur son état de santé et ses symptômes. La consultation coûte 25 euros au patient, non pris en charge par l'Assurance Maladie.

Par contre, toutes les prescriptions rédigées par les médecins de la plateforme sont censées être remboursées par l'A.M. Ce problème pose de vraies questions sur la place de la téléconsultation dans le cadre du parcours de soin du patient. Un patient peut se voir délivrer un antibiotique ou un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5 sans aucune auscultation au préalable.

## 7) E-prescriptions

Le e-prescription est la dématérialisation de la prescription d'un professionnel de santé via l'impression d'un code 2D de type Q.R. code renvoyant aux informations de l'ordonnance.

### a. Aspect législatif

L'article 55 de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (95) prévoit que le « *gouvernement est autorisé à prendre par voie d'ordonnance toute mesure relevant du domaine de la loi relative à la prescription et à la dispensation de soins* » et ce pour une période de douze mois.

L'ordonnance n°2020-1408 du 18 novembre 2020, publiée au J.O.R.F. le 19 novembre 2020, rédigée par le ministère des solidarités et de la santé en coopération avec la Caisse Nationale d'Assurance maladie (C.N.A.M.) a pour but :

- de développer « *la pratique de prescriptions établies de manière dématérialisée (prescription « électronique » ou « e-prescription »)* » (96) ;
- de sécuriser et simplifier le circuit de transmission de l'ordonnance du moment de la prescription jusqu'à la délivrance des médicaments ;
- de réduire le risque de falsification d'ordonnance ;
- d'accroître et de fluidifier le partage d'information entre les différents professionnels de santé
- d'aider via l'ensemble de ces données à la réalisation d'étude épidémiologique et d'étude sur les pratiques de prescription.

L'article 2 de l'ordonnance n°2020-1408 prévoit la mise en place de la e-prescription au plus tard le 31 décembre 2024 (96). Cette e-prescription est prévue pour des protocoles de soin, des produits de santé ou des prestations. Le déploiement est prévu de manière progressive avec une expérimentation pour chaque type de prescription. Cette expérimentation a commencé dans les départements du Maine et Loire, de la Saône et Loire et le Val de Marne.

## b. Description du principe

Le patient se présente chez son médecin. Suite au diagnostic établi, le médecin rédige une prescription grâce à son logiciel d'aide à la prescription. Un numéro unique de prescription sera généré. L'ensemble des données de la prescription est enregistré dans la base nationale, sur un serveur de l'A.M. Avec l'accord préalable du patient, le médecin dépose et enregistre la prescription sur le Dossier Médical Partagé (D.M.P.). Il pourra accéder aux données de délivrance saisie par le pharmacien. Le médecin transmet la prescription papier au patient. Sur cette dernière est apposé un Q.R. code intégrant l'identité du prescripteur (numéro R.P.P.S. et numéro F.I.N.E.S.S.), l'identité du patient (nom, prénom ainsi que la date de naissance) et le numéro unique de prescription.

Le patient se rend dans l'officine de son choix et présente son ordonnance. Le pharmacien ou le préparateur scanne le Q.R. code afin d'obtenir l'identification unique. Grâce à cet identifiant, il est possible de récupérer les données de la prescription. Ainsi, il est possible d'effectuer le contrôle de la cohérence entre les données dans la base et les lignes thérapeutiques. Lors de la dispensation, toute substitution, adaptation posologique, changement de forme galénique est mentionné. Le pharmacien enregistre dans la base de données, l'identité du médecin, l'identité du patient, les données de la dispensation et les modifications éventuelles.

L'ensemble de ces données sont hébergées et sécurisées par l'assurance maladie *via* le D.M.P. Les professionnels de santé peuvent y avoir accès *via* leur Carte Professionnel de Santé (C.P.S.).

## c. Intérêts de la e-prescription

La mise en place de la e-prescription en France possède ainsi plusieurs intérêts. Le premier est l'assurance de la bonne authenticité de l'ordonnance. Avec la création d'une ordonnance rattachée numériquement à un prescripteur et accessible seulement avec la carte C.P.S. du pharmacien, l'ordonnance est assurément authentique et n'est donc modifiable par quiconque. Ce procédé permet donc l'éviction des moyens de falsifications des ordonnances qui sont le plus retrouvés.

La première est l'ordonnance fabriquée par ordinateur. Tout individu reproduisant une ordonnance numérique dans le but de se voir délivrer des médicaments ne pourra pas recréer un Q.R. code avec les identifications du patient et ne pourra pas l'enregistrer dans le serveur de l'A.M. Ainsi cette technique de falsification d'ordonnance devient désuète.

Le vol d'ordonnance vierge ne permettra pas non plus, pour les mêmes raisons que citées précédemment, aboutir à l'enregistrement de la prescription et ainsi à la délivrance des médicaments. Cette technique de falsification devient elle aussi inopérante.

L'ordonnance photocopiée et réécrite à la main entrainera une discordance entre les spécialités mentionnées sur l'ordonnance papier et les spécialités initialement prescrites et retrouvées dans la base de données de l'A.M. Ainsi le pharmacien s'apercevra directement et indubitablement que l'ordonnance présentée est fausse. Cette technique de falsification devient donc inutilisable.

L'ajout manuscrit des lignes thérapeutiques sur une ordonnance sera également directement détecté par le pharmacien pour les mêmes raisons que celle décrites précédemment.

Ainsi, si la e-prescription comporte une sécurisation à la création des données via la carte C.P.S. du médecin et une sécurisation à la consultation de lecture via la carte C.P.S. du pharmacien, la sécurisation et l'authentification de l'ordonnance est totalement assurée et il n'existe plus de risque de falsification d'ordonnance.

## II) Axes d'amélioration

### 1) Axe numéro 1 : Identification ou création d'un organisme affecté à la gestion et la communication autour des falsifications d'ordonnance.

Dans le Loiret, les pharmaciens peuvent déclarer des ordonnances falsifiées à différents organismes qui diffuseront une alerte à l'ensemble des pharmacies. Ainsi, dans le Loiret, peuvent se voir notifier d'une falsification :

- la F.S.P.F. qui est un des syndicats représentant les pharmaciens et dont le siège départemental est à Orléans ;
- le C.R.O.P. dont le siège est à Tours ;
- l'Agence Régionale de Santé ou A.R.S. dont le siège est à Orléans.

La multiplication des acteurs potentiels au sein d'un même territoire empêche une bonne coordination des moyens pouvant être mis en place.

Aussi, il n'existe aucun organisme national chargé de gérer les falsifications d'ordonnance et/ou de lutter contre ces falsifications. De plus, le manque de communication entre les acteurs des différents territoires sur ces questions empêche une coordination des professionnels de santé dans la lutte contre les falsifications d'ordonnances.

### 2) Axe numéro 2 : Inscrire dans la loi la lutte contre les falsifications d'ordonnance comme mission du pharmacien et créer une rémunération pour cette mission.

Le pharmacien d'officine est investi de différentes missions qui sont inscrites dans le C.S.P à l'article L1411-11 (4). Ces missions sont :

- *« La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;*
- *La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;*
- *L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;*
- *L'éducation pour la santé ».*

Il est tout à fait imaginable d'inscrire dans la loi que le pharmacien ait comme mission d'aider à la lutte de falsification d'ordonnance. Le temps nécessaire à l'analyse de l'ordonnance ainsi que le temps nécessaire à la confirmation de la falsification ne sont aujourd'hui pas rémunérés contrairement à la délivrance de la dite ordonnance.

Ainsi l'inscription dans la loi de ce que certains pharmaciens réalisent déjà comme mission, accompagnée d'une rémunération du pharmacien pour la déclaration d'une ordonnance falsifiée permettra d'augmenter le nombre d'acteur dans la lutte contre les falsifications d'ordonnance.

### 3) Axe numéro 3 : Accompagner les patients consommateurs et les prendre en charge

Il est important de lutter contre la falsification d'ordonnance mais la mission principale du pharmacien est « *la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients* ». Ainsi, le patient consommateur à la recherche de substance n'est pas toujours pris en charge de manière globale par le pharmacien.

Une discussion peut être engagée par le pharmacien d'officine. Elles peuvent déboucher sur une remise de documentation concernant les C.E.I.P.-A et des contacts de médecins ou autres professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge des patients souffrant d'addiction. Cette discussion peut également aboutir à une prise de rendez-vous après consentement du patient et appel du pharmacien.

### 4) Axe numéro 4 : Lutter de manière active contre les possibilités de falsifier une ordonnance.

Il n'existe aujourd'hui aucune politique nationale de lutte contre les falsifications d'ordonnance. La mise en place d'une politique nationale pourrait permettre de développer des outils ou des moyens de communication.

Il serait intéressant de développer une alerte passant par le système D.P.-Alerte. Ce système permettrait d'envoyer des notifications aux pharmacies situées dans un paramètre établi autour de celle ayant lancé l'alerte. Ainsi, en ciblant géographiquement les pharmacies touchées par les alertes, on évite d'inonder les équipes officinales par celles-ci et permettre une meilleure vigilance.

### 5) Axe numéro 5 : Faciliter et permettre au pharmacien de procéder à un recours judiciaire.

Selon la F.S.P.F. peu de pharmaciens portent plainte contre les patients consommateurs ayant falsifié une ordonnance. Les raisons principalement évoquées sont que les démarches ne s'effectuent que sur les heures d'ouvertures de la pharmacie, ce qui pose un problème essentiel pour les titulaires. Ces derniers se plaignent également que les démarches et que le temps de l'instruction sont long ce qui est pour eux un véritable frein. De plus les titulaires pensent qu'il ne sert à rien d'entamer des démarches car selon eux il y a de fortes chances qu'elles n'aboutissent pas.

A noter que si la falsification ou le vol d'ordonnance concerne un prescripteur du Centre Hospitalier Régional d'Orléans (C.H.R.O.), ce dernier porte plainte.

## Conclusion

Les médicaments sont des produits ayant une législation particulière répondant au C.S.P. Cette législation change au gré des résultats d'enquêtes d'addictovigilance. C'est ainsi que certaines molécules ont changé de liste ou de législation.

Néanmoins, les patients usagers ne semblent pas diminuer d'effort afin d'avoir accès aux produits recherchés. Cette dernière décennie est marquée par une forte augmentation des falsifications d'ordonnance. Ces falsifications d'ordonnance peuvent être réalisées par des patients dépendant de leur traitement mais aussi par des personnes alimentant des trafics nationaux, européens ou internationaux.

Il y a 10 ans, les patients usagers falsifiant des ordonnances ne recherchaient plus les mêmes médicaments qu'aujourd'hui. Hier, les falsifications d'ordonnances étaient réalisées dans le but d'obtenir des spécialités à base d'antalgique de pallier 2 ou 3 et des benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques. Même si certaines molécules restent toujours attractives pour les patients consommateurs, des effets de « mode » sont très distinctement identifiables. Ainsi, les pharmaciens ont vu passer des ordonnances pour des collyres anticholinergiques pour que les usagers se les injectent, des ordonnances pour des sirops codéinés afin de réaliser des « purple drunk » et maintenant des ordonnances à base de prégabaline.

Les falsifications d'ordonnance ne sont plus les mêmes hier et aujourd'hui. Là où hier elles exigeaient le vol d'ordonnance ou d'ordonnancier ou la modification écrite ; aujourd'hui les outils informatiques et le développement des envois d'ordonnance par mail et de la téléconsultation ont déjà ouvert la voie à des falsifications d'ordonnances indétectables.

Les pharmaciens étaient historiquement qualifiés de gardiens des poisons. Cet attribut garde encore tout son sens aujourd'hui. C'est pour cette raison qu'il est important de doter les pharmaciens (mais aussi tous les autres professionnels de santé) de tous les moyens nécessaires afin de continuer de tenir au mieux ce rôle.

La mise en place de la e-prescription sécurisée par carte C.P.S. est la pierre angulaire de la lutte contre la falsification d'ordonnance. Son déploiement est malheureusement tardif, la crise sanitaire ayant repoussée l'échéance. C'est pour cette raison qu'il est important de développer d'autres axes sans perdre de temps. Les 5 axes développés dans ce manuscrit peuvent être mis en place dans un délai très court. Des dispositifs existent déjà, mis en place par le réseau des pharmaciens ou par les A.R.S. mais ils ne sont pas reconnus comme mission des différents acteurs.

Dans l'espoir que cette thèse d'exercice puisse créer le premier élan qui emmènera à la mise en place pour lutter de manière active et organisée contre les falsifications d'ordonnances.



## ANNEXES

### **Annexe 1 : La liste des médicaments et dispositifs médicaux pouvant être prescrit pour chaque catégorie de prescripteur.**

Chirurgiens dentistes	<p>Les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les actes, produits et prestations nécessaires à l'exercice de l'art dentaire comme défini à l'article L4141-2 du C.S.P. (23). L'art dentaire est défini comme : « l'activité de prévention, de diagnostic et de traitement concernant les anomalies et maladies des dents, de la bouche, des mâchoires et des tissus attenants » selon l'article L4141-1 du C.S.P. (24).</p>
Infirmiers	<p>La prescription des infirmiers est conditionnée par l'article L.4311-1(25) du Code de la Santé Publique et l'arrêté du 20 mars 2012 (26) fixant la liste des médicaments et dispositifs médicaux que les infirmiers sont autorisés à prescrire.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dans un cadre de soin, sans avis contraire du médecin et en l'informant, prescrire du matériel et des dispositifs médicaux (articles pour pansement, cerceaux pour lit de malade, des dispositifs médicaux pour le traitement de l'incontinence et pour l'appareil urogénital, dispositifs médicaux pour perfusion à domicile.</li> <li>➤ Dans un cadre de soin, sans avis contraire du médecin et en l'informant, renouveler sans modification des prescriptions de consommable pour le suivi du diabète ;</li> <li>➤ Dans un cadre de soin, sans avis contraire du médecin et en l'informant, renouveler sans modification de la contention ;</li> <li>➤ Prescrire des substitutifs nicotiniques ;</li> <li>➤ Prescrire du sérum physiologique non injectable et des solutions antiseptiques ;</li> <li>➤ Prescrire le vaccin antigrippal et procéder à l'acte vaccinal ;</li> <li>➤ Renouveler une prescription datant de moins d'un an de contraception orale pour une durée de 6 mois maximum ;</li> </ul>
Médecins	<p>Les médecins ont un droit de prescription large. Les médecins sont libres de leur prescription « <i>dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science</i> » selon l'article R4127-8 du C.S.P. (28). Les limites de prescription des médecins sont les médicaments à prescription restreintes qui peuvent réservés aux médecins hospitaliers ou aux médecins spécialistes.</p>

Kinésithérapeutes	<p>Dans le cadre de ses compétences et sans avis contraire du médecin, les kinésithérapeutes peuvent prescrire les D.M. cités dans l'arrêté du 9 janvier 2006 (27) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ « appareils destinés au soulèvement du malade : potences et soulève-malades ;</li> <li>➤ matelas d'aide à la prévention d'escarres en mousse de haute résilience type gaufrir ;</li> <li>➤ coussin d'aide à la prévention des escarres en fibres siliconées ou en mousse monobloc</li> <li>➤ barrières de lits et cerceaux ;</li> <li>➤ aide à la déambulation : cannes, béquilles, déambulateur ;</li> <li>➤ fauteuils roulants à propulsion manuelle de classe I, à la location pour des durées inférieures à 3 mois ;</li> <li>➤ attelles souples de correction orthopédique de série ;</li> <li>➤ ceintures de soutien lombaire de série et bandes ceintures de série ;</li> <li>➤ bandes et orthèses de contention souple élastique des membres de série ;</li> <li>➤ sonde ou électrode cutanée périnéale pour électrostimulation neuromusculaire pour le traitement de l'incontinence urinaire ;</li> <li>➤ collecteurs d'urines, étuis péniers, pessaires, urinal ;</li> <li>➤ attelles souples de posture et/ou de repos de série ;</li> <li>➤ embouts de cannes ;</li> <li>➤ talonnettes avec évidement et amortissantes ;</li> <li>➤ aide à la fonction respiratoire : débitmètre de pointe ;</li> <li>➤ pansements secs ou étanches pour immersion en balnéothérapie. »</li> </ul>
Pédicures podologues	<p>La liste des topiques à usage externes et des pansements pouvant être prescrit par des pédicures-podologues est fixée par l'arrêté du 30 juin 2008 (29). A l'exception des spécialités contenant des substances vénéneuses, la liste contient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Des antiseptiques ;</li> <li>➤ Des antifongiques ;</li> <li>➤ Des hémostatiques ;</li> <li>➤ Des kératolytiques et verrucides ;</li> <li>➤ Des produits à visée adoucissante, asséchante, calmante, cicatrisante ou révulsive ;</li> <li>➤ Des anti-inflammatoires locaux pour l'hallux valgus et les ongles incarnés</li> <li>➤ Des compresses, sparadraps et système de maintien des pansements.</li> </ul>

Les sage-femmes peuvent prescrire les dispositifs médicaux, les médicaments ainsi que les examens strictement nécessaires à l'exercice de leur profession selon l'article L4151-4 du C.S.P. (30). Elles peuvent également prescrire à leurs patientes et aux partenaires de leurs patientes le dépistage d'infections sexuellement transmissibles et les traitements de ces infections. La liste des médicaments que peuvent prescrire les sage-femmes est fixée par l'arrêté du 12 octobre 2011, modifié notamment par l'arrêté du 8 août 2016. Y figure :

- Les spécialités à bases d'adrénaline par voie injectable utilisées en allergologie ;
- Les spécialités à base de lidocaïne et à base de l'association lidocaïne et prilocaïne utilisées en anesthésie de surface ;
- Les spécialités à base d'oxygène et à base de l'association oxygène et protoxyde d'azote utilisées en anesthésie générale ;
- Les spécialités destinées aux solutions pour perfusion comme le chlorure de sodium à 0.9 %, le gluconate de calcium à 10 %, les solutions de glucose, le ringer et ringer lactate, l'adrénaline et l'éphédrine ;
- Les antalgiques morphiniques par voie injectable, les antalgiques non opioïdes, les antalgiques opioïdes faibles ;
- Les antispasmodiques anticholinergiques et non anticholinergiques ;
- Les spécialités à base d'isosorbide dinitrate, de trinitrine, de nicardipine et de nifédipine, utilisées en cardiologie ;
- Les antiseptiques locaux à base d'ammoniums quaternaires, de colorant, de chlorhexidine, de l'association de chlorhexidine avec l'alcool isopropylique ou de benzalkonium, d'éthanol, d'hexamidine, de peroxyde d'oxygène, d'hypochlorite de sodium, d'iode ;
- Les antiacides d'action locale, les antiacides associées aux alginates, les pansements gastro-intestinaux ; les antisécrétoires gastriques ;
- Les laxatifs de lest, les laxatifs lubrifiants, les laxatifs osmotiques, les laxatifs par voie rectale, les laxatifs stimulants ;
- Les médicaments de proctologies topiques ;
- Les spécialités à base d'antagoniste de la dopamine, d'antihistaminiques H1, d'homéopathie utilisées dans le traitement des nausées et des vomissements ;
- Les antispasmodiques à visée digestive ;
- Les spécialités utilisées comme contraceptifs locaux, hormonaux et d'urgence ;
- Les spécialités utilisées dans les interruptions de grossesse ;
- Les agonistes dopaminergiques utilisés comme blocage de la lactation ;
- Les spécialités de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle, de la prévention primaire des anomalies embryofœtales ;
- Les spécialités antibactériens locaux, les antifongiques locaux, les antiherpétiques locaux indiquées dans le traitement des vulvovaginites ;
- La vitamine K1 ;
- Les antivirus du groupe herpes
- Les spécialités antibiotiques (céphalosporine de 1<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération, les pénicillines A, la pivmécillinam, la fosfomycine, les produits nitrés, les sulfamides)
- Les vaccins contre la coqueluche/diphtérie/tétanos/poliomyélite

## Annexe 2 : Fiche enquête O.S.I.A.P., présentement celle de 2020



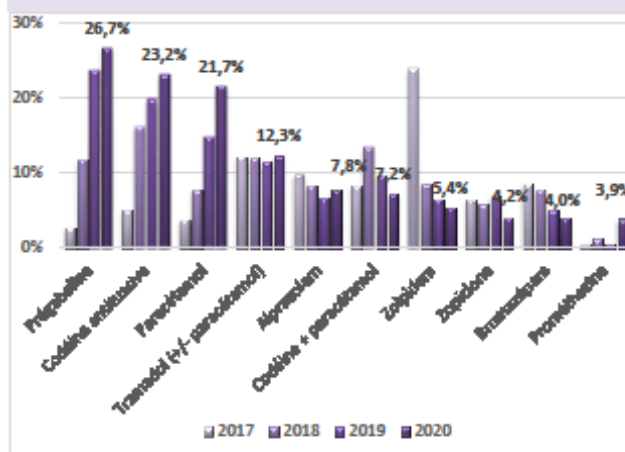
L'enquête **OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible)** contribue à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce à la surveillance et au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. Un recueil de données est organisé de façon formelle en mai et novembre (« périodes d'enquête ») : les pharmaciens sollicités par le réseau des 13 CEIP-Addictovigilance enregistrent ces ordonnances suspectes de façon systématique collectant les caractéristiques démographiques, les médicaments concernés et les critères de suspicion de l'ordonnance. En mai 2020, la phase de recueil systématique a été annulée en raison du 1<sup>er</sup> confinement strict lié à la COVID, les données 2020 correspondent ainsi aux ordonnances suspectes collectées sur l'ensemble de l'année et au recueil systématique du mois de novembre 2020.

### OSIAP identifiées en 2020

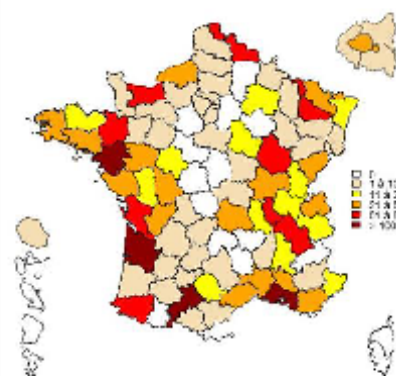
**2 285 ordonnances** falsifiées ont été collectées en 2020 (dont 193 au cours de la veille exhaustive de novembre). Elles comptaient **4356 citations** de médicaments, avec 290 substances et 423 spécialités différentes.

### Médicaments cités en 2020

La **prégabaline** reste le premier médicament le plus cité en 2020 avec 611 citations (taux de citation en augmentation à 26,7%), ce médicament représente désormais plus d'un quart des ordonnances suspectes collectées, après la très forte hausse observée en 2018. Les **spécialités antitussives contenant de la codéine** seule arrivent en seconde position, avec 530 citations (majoritairement de la spécialité Euphon®), soit 23,2% des citations. Ces deux médicaments ont émergé en même temps dans le top 15 des médicaments cités dans les OSIAP depuis 2017, et concernent la moitié des ordonnances identifiées. Le **paracétamol** arrive en 3<sup>ème</sup> position (le plus souvent dans les ordonnances pour obtenir de la codéine). Le **tramadol** seul ou associé au paracétamol (12,3% des citations), puis l'**alprazolam** (7,8%) sont respectivement en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> position. La codéine associée au paracétamol, le zolpidem et la zopiclone ont tendance à diminuer par rapport à 2019.



Évolution du Top 10 des médicaments cités depuis 2017



Nombre d'OSIAP recueillies par département en 2020

### Caractéristiques des demandeurs

L'âge et le genre des demandeurs étaient connus dans 51% et 93% des ordonnances collectées. Il s'agissait d'**hommes** (71,7% contre 21,5% de femmes), avec un rajeunissement observé par rapport à 2019 (31 ans en moyenne vs 35 ans en 2019 (médiane : 28 (vs 32), intervalle interquartile 22-38).

Les sujets présentant des ordonnances volées étaient surtout des hommes (77%) significativement plus âgés (38 vs 31 ans). Ces ordonnances comportaient 1) de la prégabaline ; 2) du zolpidem ; 3) du paracétamol ; et 4) de la morphine.

### Critères de suspicion des ordonnances

En 2020, le 1<sup>er</sup> critère était la **falsification** (86%), un élément de **contexte** (32%, tel que pas de carte vitale), des **fautes d'orthographe** (15,2%) ou une **prescription non conforme** (10,2%) ; le **vol** représentait 3% des OSIAP (dont 1/3 d'ordonnances sécurisées). Le déploiement des téléconsultations a fait émerger un nouveau critère de suspicion correspondant à 1,3% des OSIAP. Enfin, la falsification d'ordonnance pour l'obtention de médicaments onéreux a représenté 2,0% de l'ensemble des OSIAP en 2020 (plus de 3/4 des OSIAP de ce type depuis la première mention en 2011), loin devant les OSIAP pour l'obtention de médicaments non recommandés pour le traitement de la COVID (0,5% des OSIAP).

Nous adressons nos vifs remerciements aux pharmaciens participants, pour leur participation active à l'enquête OSIAP 2020 et leur confiance renouvelée.

Comité de rédaction : Maryse Lapeyre-Mestre, Emilie Jouanjus, Christian Yamdjiou Ngadeu CEIP-A de Toulouse  
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse  
Tél : 05.61.14.56.00/05.62.20.06.90. Fax : 05.61.14.59.28. Adresse électronique : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

### Définition

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

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

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

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

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

### Critères de suspicion (= critères d'identification)

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

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

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

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

### Données collectées

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

### Annexe 3 : Exemples d'ordonnances falsifiées

25/11/20

STREPTIS LINOCATINE

Sucre 1 gr 6 fois par jour

Solutex huit milligrammes matin  
et soir pendant vingt huit jours ?  
à délivrer en une fois à la pharmacie  
Olivier - Luvier

Chavanichant



gence, appeler le numéro 15.

Association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

## **HOPITAL MUSTAPHA**

**Valable pour l'étranger**

Consultation sur rendez-vous

Tel : 021 65 36 17 12

Fax: 021 65 36 17 21

### **Ordonnance**

L• 12/12/2019

Zolpidem 10 mg

Prendre 2 comprimés au couché pendant 2 mois.

Témesta 2,5 mg

Prendre 2 comprimés matin, 2 midi, et 2 le soir pendant 2 mois.





DÉPARTEMENT DE GYNÉCOLOGIE GÉNÉRALISTE  
Service de gynécologie  
Tél : 02 38 74 41 50  
Fax : 02 38 74 41 50

31/12/1978

Aménorrhée x 2/jour  
1 mois

Xanax 0,5 g x 3/jour  
1 mois

02 38 74 41 50

CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL D'ORLÉANS

Bâtiment « POSIT VERT » - 14, avenue de l'Hôpital - C.S. 80720 - 45057 Orléans Cedex 2



Prescriptions relatives au traitement de l'asthme à longue durée d'action (liste au verso page)  
CORRECTION (à compléter)

le 9/06/2020

QSP 28 jours

- Montelukast 10 mg  
1 comprimé le matin

chercherant autres

- valium 10 mg  
1 comprimé le matin 1 comprimé le soir

- Quazolam 30 mg LP  
1 comprimé le matin 1 comprimé le midi 1 comprimé le soir

Prescriptions sans rapport avec l'asthme à longue durée d'action  
RAPPORTS INTEROCCUPATIONNELS

3

5 2021 4

**CABINET MEDICAL**

FLEURY LES AUBRAIS, le 07/05/2020

LIRYCA PREGABALIN 150 MG  
Igélue 2 fois par jour avec un verre d'eau pendant 1 mois.

HÔPITAL TENON

4, rue de la Chine  
75970 PARIS Cedex 20  
Téléphone : 01.56.01.70.00

N° P.I.N.E.S.S. : 750100273



SERVICE D'ONCOLOGIE-  
HÉMATOLOGIE

ASSISTANCE  HÔPITAUX  
PUBLIQUE DE PARIS

Date : 10/02/2020

Nom et Prénom du patient :

Age : 19 ans

IMBRUVICA 140 MG

3 Comprimés 1 fois par jours pendant 4 semaines

LABORATOIRE D'URODYNAMIQUE  
ET DE NEUROPHYSIOLOGIE

Accueil - Rendez-Vous :

Tél. : 01 56 01 75 00 / 01 56 01 70 40

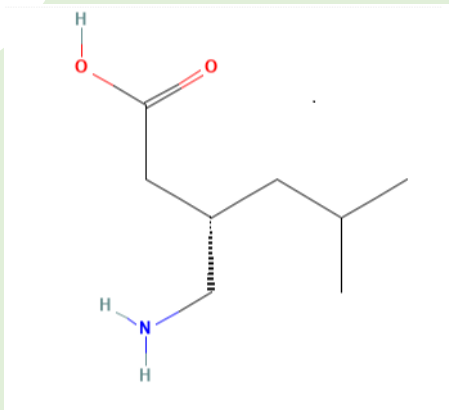
Fax : 01 56 01 75 30

13623-00-00

... (text partially obscured) ...



## **Annexe 4 : Fiches pharmacien**



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Différents dosages sont commercialisés pour la prégabaline :

- En gélule : 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg ;
- En solution buvable : 20mg/mL avec un flaconnage de 473 mL.

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Lyrica®.

La prégabaline est un gabapentinoïde. Sa formule chimique est proche de celle de l'Acide Gamma-AminoButyrique (ou G.A.B.A.).

## INDICATION

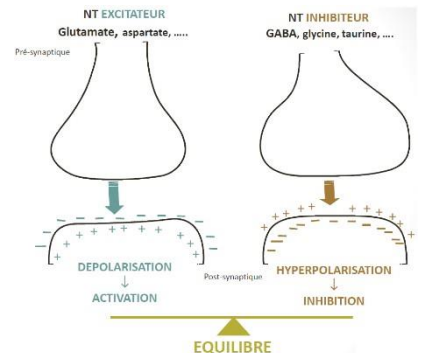
Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques et des troubles anxieux généralisés.

# PREGABALINE

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le G.A.B.A. est un neurotransmetteur ayant des effets inhibiteurs sur le système nerveux central. Le G.A.B.A. va entraîner une hyperpolarisation en post-synaptique conduisant à une inhibition de l'activation neuronale. Le glutamate va entraîner une dépolarisation du neurone en post-synaptique entraînant une activation neuronale.



A l'état physiologique, ces neurotransmissions fonctionnent en état d'équilibre.

Dans le cas des épilepsies, on aura un déséquilibre en faveur des neurotransmissions excitatrices provoquant une suractivation neuronale. La prégabaline est un ligand de la sous-unité  $\alpha 2\delta$  du canal calcique présynaptique voltage dépendant. Cette liaison entraînera une diminution de l'entrée du calcium en pré-synaptique provoquant une dépolarisation conduisant à une diminution de libération des neurotransmetteurs excitateurs.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

Sont mentionnés comme effets secondaires :

- Des affections psychiatriques (une humeur euphorique, une confusion, une désorientation, des hallucinations, une exaltation, des rêves anormaux...) ;
- Des affections du système nerveux (des étourdissements, des somnolences, des troubles de la coordination, une léthargie, une sédation, des troubles de l'équilibre...)

Ainsi l'usage détourné de la prégabaline est à visé d'euphorie et ou de défonce.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Selon le rapport d'addictovigilance sur la prégabaline du CEIP-A de Toulouse de septembre 2020, « les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion ».

Certains cas de prise concomitante de prégabaline et de médicaments entraînant des dépressions du système nerveux central ont été signalés. Des comas et des insuffisances respiratoires ont été rapportés chez les patients prenant cette association.

La prégabaline n'est pas le seul gabapentinoïde autorisé sur le territoire français. En effet, la gabapentine ou Neurontin® est elle aussi commercialisée. Ces deux molécules ont des propriétés pharmacologiques similaires mais des propriétés pharmacologiques qui les distinguent l'une de l'autre.

L'absorption plus rapide de la prégabaline par rapport à la gabapentine si la prise est orale et la présence d'un effet plateau de la gabapentine en augmentant les doses administrées expliquent que le potentiel d'abus est supérieur pour la prégabaline que pour la gabapentine.

# IBRUTINIB

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

La L.L.C. est un syndrome lymphoprolifératif. Elle est induite par un envahissement sanguin et médullaire de lymphocyte B mature de phénotype CD19+ et CD5+. Elle est secondaire à une multiplication excessive et un défaut d'apoptose de ces lymphocytes B. Ces derniers vont ainsi s'accumuler dans la moelle osseuse, le sang voire les ganglions.

Le L.C.M. est un lymphome dit non Hodgkinien. Les lymphomes malins non Hodgkiniens se distinguent de la maladie de Hodgkin par une prolifération issue de la lignée B, T ou NK caractérisée par la présence de petites et grandes cellules. Le L.C.M. se caractérise par une maturation de cellules précurseurs B en cellules naïves B qui vont coloniser la zone du manteau des ganglions.

La maladie de Waldenström est un lymphome lymphoplasmocytaire. On retrouvera ainsi des cellules lymphoplasmocytaire dans la moelle osseuse en plus d'une gammopathie-clonale (immunoglobuline IgM retrouvée dans le sang). La maladie de Waldenström est caractérisée comme un lymphome non hodgkinien rare à cellules B matures.

Le point commun de ses trois pathologies est qu'elles touchent les lymphocytes B.

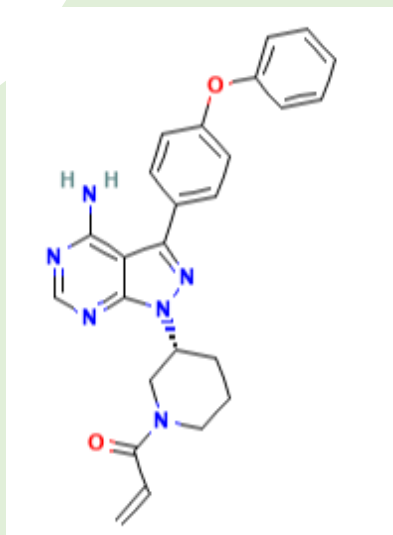
L'ibrutinib est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase de Bruton (B.T.K.). Cette action est possible de part la formation d'une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la B.T.K. La tyrosine kinase est une enzyme de transfert d'un groupement phosphate. La B.T.K. a un rôle essentiel dans le développement des lymphocytes B. Ainsi, l'ibrutinib va entraîner une inhibition de la prolifération et de la survie des lymphocytes B malins.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

Aucun effet de l'ibrutinib ne peut présager d'un usage détourné du médicament.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Il n'existe aucun risque ou aucune complication à l'utilisation de cette molécule d'un point de vue addictologique



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Imbruvica®. Il existe différents dosages commercialisés : 140mg, 280mg, 420mg et 560mg.

## INDICATION

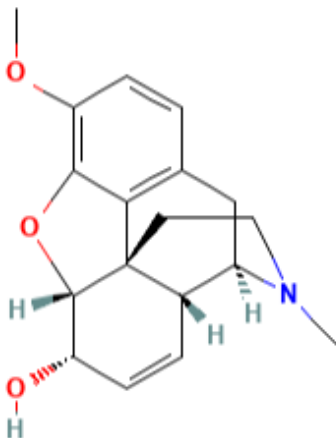
Prise en charge des lymphomes à cellules du manteau (L.C.M.) en rechute ou réfractaire chez l'adulte.

Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (L.L.C.) ayant reçu un traitement antérieur, ou en 1<sup>re</sup> ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.

Traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Le prix très onéreux peut faire suspecter que les raisons de la falsification est la revente au marché noir dans d'autre pays.

# CODEINE/ PARACETAMOL



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette association a été commercialisée sous différents noms princeps : Antarene Codéine®, Dafalgan Codéine®, Klipal Codéine®, Codoliprane®, Lindilane®, Claradol Codéine®...

On retrouve différents dosages pour cette association : 20mg/400mg, 20mg/500mg, 25mg/300mg, 25mg/400mg, 30mg/500mg, 50mg/600mg.

La codéine est un alcaloïde de l'opium. Sa structure est proche de celle de la morphine.

## INDICATION

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

La codéine est un agoniste morphinique  $\mu$  pur mais faible. Son pouvoir analgésique est 6 fois inférieur à celui de la morphine. Ainsi, 10 mg de morphine par voie orale équivaut à 60 mg de codéine.

Les spécialités comprenant cette association sont classées comme des antalgiques de pallier II.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

L'étude DANTE (une Décennie d'ANTalgique En France) a permis d'analyser les motifs / fréquence de prise et ressentie d'effets secondaires chez 222 patients consommant de la codéine à visée antalgique. Sur ces 222 patients, 95 étaient des consommateurs réguliers.

Parmi eux :

- 41% ont rapporté une tolérance vis-à-vis de la codéine.
- 32.6% des patients ont ressenti le besoin d'augmenter les doses pour soulager les douleurs ;
- 15% des patients ont ressenti une envie importante ou compulsive de consommer de la codéine ;
- 14.7% des patients consommaient de la codéine pour un usage autre que le traitement de la douleur. Les motifs pouvaient être la recherche d'effet psychoactif positif ou de relaxation.

La codéine est le 2e antalgique opioïde le plus consommé en France.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Le risque est le surdosage en codéine qui peut majorer le risque de survenue des autres effets secondaires précités comme les dépressions respiratoires, des somnolences voire des comas.

L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement. Une partie de la codéine (10%) est métabolisée en morphine par une réaction de O-déméthylation le cytochrome CYP450 2D6.

Il existe un polymorphisme génétique des cytochrome P450 conduisant à trois phénotypes différents. On distinguera alors des « métaboliseurs lents » des métaboliseurs rapides » et des « métaboliseurs normaux ».

Les phénotypes « métaboliseurs lents » vont moins métaboliser la codéine en morphine. L'activité antalgique sera donc plus faible.

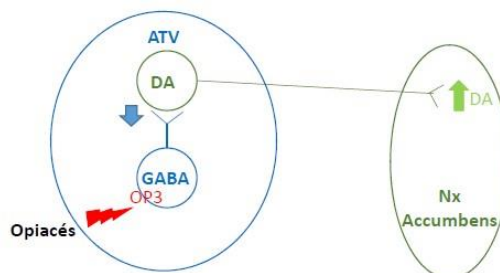
Les phénotypes « métaboliseurs rapides » vont bien plus métaboliser la codéine en morphine et bien plus rapidement. On pourra alors retrouver des signes de surdosage alors que la prise de codéine peut être inférieure à 120 mg).

# BUPRENORPHINE

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Les opiacées miment les effets des peptides opioïdes endogènes comme les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Ces peptides sont des ligands des récepteurs OP1( $\delta$ ), OP2( $\kappa$ ) et OP3( $\mu$ ). Ces récepteurs sont couplés à des protéine G inhibitrice. On retrouvera le récepteur OP3 au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale (A.T.V.) qui fait partie du circuit de la récompense.

La substance opioïde va activer le récepteur OP3 qui est lié au récepteur G.A.B.A. Etant couplé à une protéine  $G_i$ , cette activation va entraîner une diminution de la concentration d'A.M.P.c intracellulaire. Cette modification va conduire à une inactivation du récepteur G.A.B.A. De manière physiologique, les transmissions GABAergiques sont inhibitrices. Ainsi, on aura une levée de cette inhibition et une activation des neurones dopaminergiques provoquant une libération de dopamine au niveau des noyaux accumbens. La dopamine va entraîner une sensation de bien être et générer un signal d'apprentissage.



La buprénorphine est agoniste partiel des récepteurs OP3 et un antagoniste des récepteurs OP2. Ainsi, elle va entraîner la même réaction pharmacologique que la substance opioïde. Cependant, la buprénorphine va permettre au consommateur de ne plus prendre la substance sans ressentir les signes de manque et en réduisant les risques liés à sa prise.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

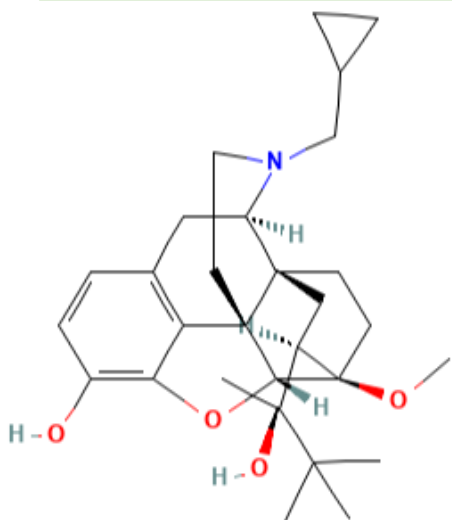
Certains patients peuvent avoir une prise de buprénorphine en vue de provoquer un effet positif. Le rôle de substitutif ou correcteur sera complètement négligé par le patient.

Le Subutex® est également un médicament qui est très demandé dans le trafic de médicaments.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Le risque est le mésusage. L'administration du médicament est censée être par voie sublinguale. Afin, d'avoir un effet plus rapide et plus puissant du médicament, certains usagers se l'administrent par voie intraveineuse. Cet usage peut entraîner des réactions locales, des infections locales, des hépatites aiguës, des endocardites, des pneumonies. L'utilisation de seringues peut être facteur de transmission d'infections virales (hépatite B, hépatite C, V.I.H.) si ces seringues sont partagées entre les consommateurs.

Le risque est le surdosage qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires : sédation, myosis, hypotension. Un surdosage pourra entraîner une dépression centrale, pouvant elle-même, provoquer une dépression respiratoire. Dans certains cas, le surdosage pourra conduire à un arrêt respiratoire voire la mort du patient.



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

La buprénorphine est commercialisée sous le nom de Subutex® pour la forme galénique comprimé sublingual.

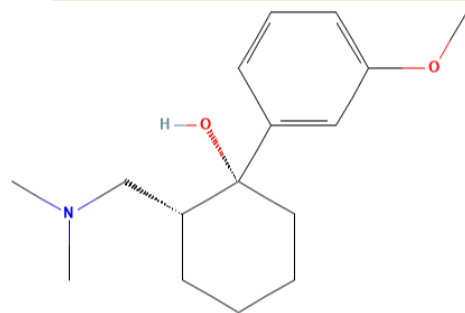
Il existe différents dosages : 0.4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg.

La buprénorphine est un Traitement de Substitution aux Opiacées (T.S.O.).

## INDICATION

Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.





## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

L'association tramadol/paracétamol est retrouvée dans les spécialités suivantes : Ixprim® et Zaldiar® au dosage suivant 37,5mg/325mg.

Le tramadol seul est retrouvé dans les spécialités suivantes : Contramal®, Monalgic®, Monocrixo®, Takadol®, Topalgic®, Zamudol®. Il existe différents dosages :

En comprimé ou gélule : 50mg, 100mg ;

En comprimé ou gélule en libération prolongée (L.P.) : 100mg, 150mg, 200mg ;

En solution buvable : 100mg/mL

En solution injectable : 100mg/2mL

Le tramadol est une molécule dérivée de la morphine.

## INDICATION

Traitement des douleurs modérées à sévères.

# TRAMADOL/ PARACETAMOL

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

C'est un analgésique opiacé central, présentant une forte affinité pour les récepteurs  $\mu$ . Il possède également des effets monoaminergiques centraux (inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).

Son pouvoir analgésique est 5 fois inférieur à celui de la morphine. Ainsi, 10 mg de morphine par voie orale équivaut à 50 mg de tramadol.

Les spécialités comprenant cette association ou comprenant le tramadol seul sont classées comme des antalgiques de palier II.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

Dans les R.C.P. du produit, des somnolences sont notifiées comme effets secondaires. En cas de surdosage ou de consommation avec des boissons alcoolisées, on retrouve les mêmes effets indésirables que ceux de la morphine. On pourra alors retrouver notamment un sentiment d'euphorie qui est l'effet recherché par les consommateurs.

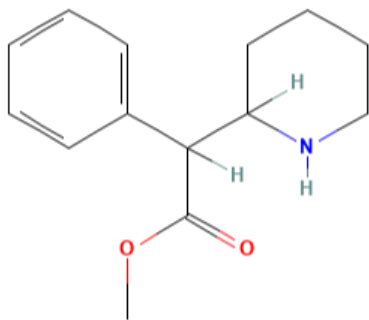
L'analyse des notifications spontanées de cas d'addictovigilance rapportées au réseau des C.E.I.P.-A. concernant le tramadol indique que dans 38.6% de ces cas, le tramadol est consommé à des fins autres qu'antalgiques.

Le tramadol est l'analgésique opioïde le plus consommé en France.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Le risque est le surdosage en tramadol qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

En 2013, 2014, 2015 et 2016, le tramadol est le premier antalgique directement impliqué dans les décès.



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps :

- de Concerta® libération prolongée aux dosages 18 mg, 36 mg et 54 mg
- de Médikinet LM® aux dosages 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg
- de Quasym® libération modifiée aux dosages 10 mg, 20 mg et 30 mg.
- de Ritaline® 10 mg
- de Ritaline® libération prolongée 10mg, 20mg, 30mg, 40mg.

## INDICATION

Traitement des narcolepsies et des Troubles Déficitaires de l'Attention avec Hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus

# METHILPHENIDATE

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Selon la H.A.S. la T.D.A.H. se définit comme un syndrome associant 3 symptômes : le déficit de l'attention, l'hyperactivité motrice et l'impulsivité. En fonction du patient, ses 3 signes peuvent être présents avec des intensités différentes.

La physiopathologie des T.D.A.H. n'est pas connu à ce jour mais il semblerait qu'ils soient induits par l'accumulation de différents facteurs (génétiques, neurologiques et environnementaux).

Le méthylphénidate est un psychoanaleptique. La stimulation du système nerveux central est induite par son activité sympathomimétique d'action centrale. Son mode d'action n'est pas complètement défini mais il aurait une activité inhibitrice de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau des fentes pré-synaptiques.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

La Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes du 16 juin 2011 notifiait 83 cas d'usage détourné signalé via les notifications spontanées. La commission attirait l'attention sur le fait que les doses absorbées dans ce but ont augmentées au fil des années. De plus, les consommateurs sont de plus en plus jeunes : 28 % des cas étaient des étudiants de 19 à 29 ans dans un but d'amélioration des performances intellectuelles.

La commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes faisait l'hypothèse en 2011 que cet abus pouvait reposer sur le nomadisme médical.

Les voies d'administrations utilisées ne sont pas celles prévues par les A.M.M. de ces médicaments. Ainsi, les consommateurs privilégient le « sniff » et l'injection.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Le mésusage de méthylphénidate peut entraîner des événements cardiovasculaires sévères voir une mort subite. Il peut également entraîner des dépendances psychiques associées ou non à des troubles mentaux.

Les consommateurs faisant un usage détourné du méthylphénidate auraient une préférence pour les spécialités comme la Ritaline® ou le Quasym® à défaut du Concerta®. Cette préférence s'expliquerait par des galéniques différentes.

En effet, la Ritaline® ou le Quasym® se présentent en gélule comprenant le principe actif dans des microgranules. Les gélules peuvent être facilement ouverte et le contenu écrasé puis utilisé dans une voie n'étant pas celle prévue par l'A.M.M. (la voie intraveineuse ou le « sniff »).

Le Concerta®, quant à lui, est un comprimé réservoir à libération prolongée. Le système est breveté sous le nom de comprimé OR.O.S. pour ORal Osmotic System.

Une étude menée en Islande a permis de montrer que désintégrer des gélules ou comprimés à libération immédiate ou prolongée permettait de récupérer plus de 50 % du P.A. Pour les comprimés OR.O.S., ce chiffre n'atteint que 20 %. De plus la viscosité du méthylphénidate est bien supérieure avec les comprimés OR.O.S. qu'avec les formes immédiate ou prolongée (56). Cette viscosité supérieure peut être un problème pour l'administration en I.V. ou par « sniff »

# DIAZEPAM

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le diazépam est une benzodiazépine. Il aura des effets : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédatives et plus ou moins amnésiante.



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Valium®. Pour la forme galénique comprimé, il existe différents dosages de ce médicament : 2mg, 5mg et 10 mg.

Le valium est aussi commercialisé :  
en gouttes pour solution buvable à 1 % ;  
en solution injectable par voie rectale au dosage de 10mg/2mL ;  
en solution pour injection parentérale au dosage de 10mg/2mL.

## INDICATION

Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ;  
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique

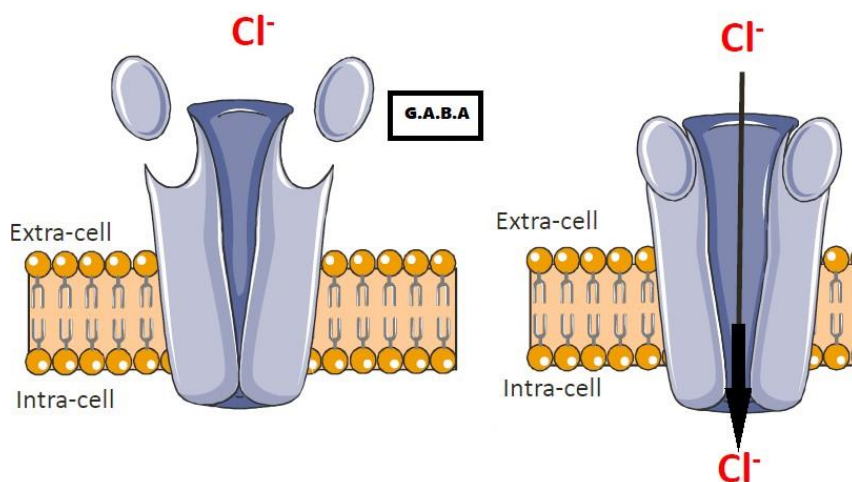


Figure 1: Fonctionnement des récepteurs G.A.B.A.-A

Les récepteurs G.A.B.A.-A sont des récepteurs canaux transmembranaires. Leurs activations nécessitent la présence de deux molécules G.A.B.A. sur leurs sites actifs. Cette double fixation conduit à l'ouverture du canal chlore et ainsi l'entrée d'ion  $\text{Cl}^-$  à l'intérieur de la cellule. Cette entrée d'ion négatif va provoquer une diminution du potentiel de membrane post-synaptique entraînant une hyperpolarisation et donc un potentiel post-synaptique inhibiteur.

Le diazépam, comme toutes les benzodiazépines, est un agoniste des sites modulateurs des récepteurs G.A.B.A.-A. Il ne va pas se lier sur le site de fixation du neurotransmetteur mais sur un site différent. Pour que l'alprazolam puisse agir, il faut que le G.A.B.A. soit fixé sur leurs deux sites de liaison présent sur le récepteur. Le diazépam va ainsi potentialiser l'action du neurotransmetteur. En effet, la fréquence d'ouverture des canaux chlore va augmenter entraînant un potentiel post-synaptique inhibiteur plus long et plus intense.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

Les effets recherchés sont les effets de dépression centrale comme la sédation.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Le risque est le surdosage en diazépam qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. Ces surdosages se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale et une léthargie dans les cas les plus bénins. Dans les cas les plus graves, le surdosage peut se manifester par ataxie, une hypotension, une hypotonie, une dépression respiratoire, un coma voire un décès.

L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

# DICLOFENAC

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le diclofénac est un A.I.N.S. Les A.I.N.S. ont 3 activités : antalgiques, antipyrétique et anti-inflammatoire. Il agit en inhibant sélectivement les récepteurs Cyclo OXygénase 2 ou C.O.X. 2.

Il existe deux types de cyclooxygénase : les C.O.X. 1 et les C.O.X. 2. Les premiers sont présents au niveau du tube digestif et des plaquettes, les second joueront un rôle dans l'inflammation, la fièvre et la douleur. Dans le processus inflammatoire, les C.O.X. transforment l'acide arachidonique en prostaglandines et en thromboxanes qui sont des médiateurs autocrines ou paracrines de l'inflammation.

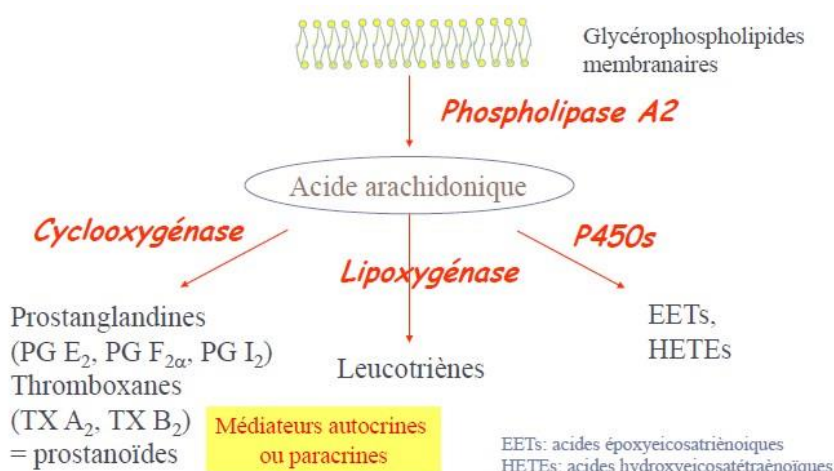


Figure 2: Processus à l'origine de l'inflammation

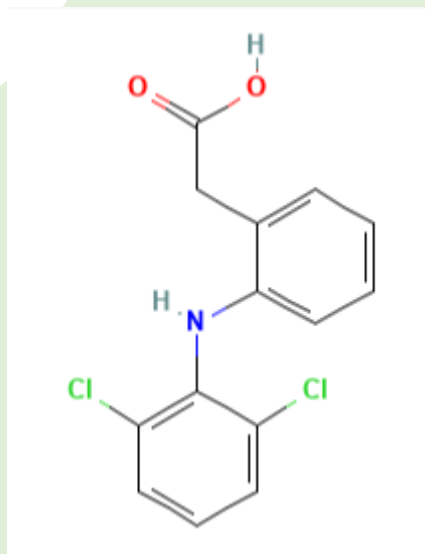
En inhibant C.O.X. 2, les A.I.N.S. interrompent donc le processus inflammatoire.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

Aucun effet du diclofénac ne peut présager d'un usage détourné du médicament. La recherche de cette molécule pourrait être expliquée par la seule motivation de calmer des douleurs ou un état inflammatoire.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Il n'existe aucun risque ou aucune complication à l'utilisation de cette molécule d'un point de vue addictologique



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Voltarène®, Flector® et Solaraze®.

Sous la forme galénique comprimé, différents dosages existent : 25 mg et 50mg en libération immédiate, 75mg et 100 mg en libération prolongée.

La forme galénique en gel existe aux dosages suivants : 1 %, 2 % et 3 %.

Une forme galénique suppositoire est commercialisée au dosage 100 mg.

## INDICATION

Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques ou syndromes apparentés  
Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatisme abarticulaires, d'arthrites microcristallines, de l'arthrose, des lombalgies et radiculalgies sévères.

Le diclofénac en forme galénique gel est indiqué dans le traitement local de courte durée de traumatisme bénin comme les entorses et les contusions.

# OLANZAPINE

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'olanzapine est un antipsychotique dit atypique. De manière générale, les antipsychotiques agissent sur différents récepteurs. Ainsi ils seront :

- Antagonistes des récepteurs D2 dopaminergique ;
- Antagonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ;
- Antagonistes des récepteurs H1 histaminiques ;
- Antagonistes des récepteurs muscariniques
- Antagonistes des récepteurs 5-HT2A sérotoninergiques

Les antagonistes atypiques ont la particularité d'avoir une sélectivité faible pour les récepteurs D2 dopaminergiques et une sélectivité marquée pour les récepteurs 5-HT2A.

Ainsi ils seront mieux tolérés que les neuroleptiques car présenteront moins de troubles extra-pyramidaux, de troubles endocriniens ou de dyskinésies tardives.

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique qui va entraîner des symptômes pouvant être variés. Les 5 types de symptômes retrouvés dans les psychoses comme la schizophrénie sont :

- Les symptômes positifs rassemblant notamment les hallucinations, les délires et idées délirantes ;
- Les symptômes négatifs se traduisant par un repli de soi, un retrait social, un anhédonisme, des difficultés d'élocution
- Les symptômes cognitifs comme des troubles de la pensée, de la mémoire, de l'attention
- Les symptômes agressifs souvent dirigés contre le patient lui-même
- Les troubles anxieux et dépressifs

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

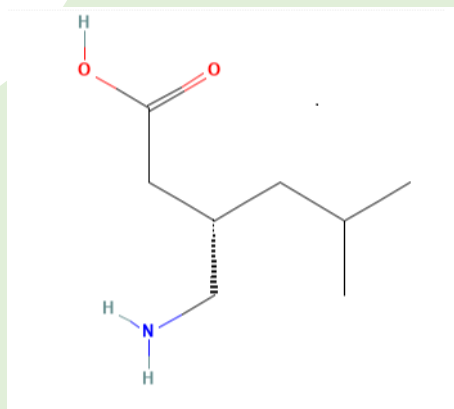
Il existe très peu ou pas de données d'addictovigilance concernant l'olanzapine en France.

Une étude a été menée à Dublin sur 92 patients sous traitement de méthadone afin d'examiner l'usage non médical fait de l'olanzapine. Sur ces 92 patients, 25 ont déclaré prendre de l'olanzapine sans ordonnance, soit près de 30 %. Parmi eux, 1/4 des utilisateurs en consommait à but de détente mais la motivation première de cette consommation serait pour se détendre ou dans le but de dormir.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Selon le R.C.P. du médicament, il existe un risque de syndrome de sevrage avec l'olanzapine.

Un surdosage en olanzapine majore les effets secondaires comme l'accélération du rythme cardiaque, une agitation, une agressivité, une diminution du niveau de conscience. D'autres symptômes peuvent également apparaître comme des confusions, des convulsions, une somnolence.



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Zyprexa® pour la forme galénique comprimé enrobé et Zyprexa Velotab® pour la forme orodispersible.

La première existe au dosage suivant : 5mg, 7.5mg et 10mg. La seconde seulement au dosage 5mg et 10mg.

## INDICATION

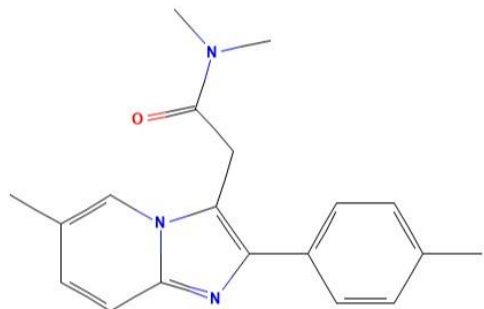
Traitement de la schizophrénie ;

Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères

Prévention des récives chez les patients présentant un risque bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par olanzapine lors d'un épisode maniaque.



# ZOLPIDEM



## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Stillnox® sous un seul dosage : 10mg.

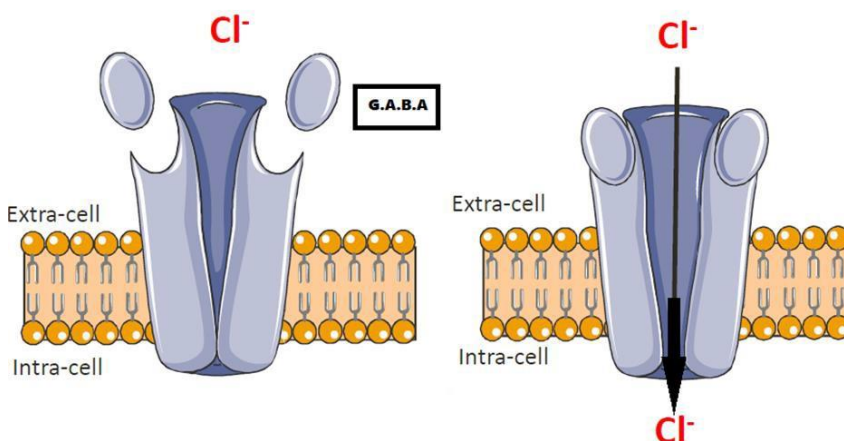
Le zolpidem est un hypnotique de la classe des imidazopyridines.

## INDICATION

Traitement des troubles sévères du sommeil comme les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires.

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le zolpidem est une molécule apparentée aux benzodiazépines. De ce fait, malgré une composition chimique différente auront un même mécanisme d'action. Les benzodiazépines ont des effets : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédatives et plus ou moins amnésiante.



Les récepteurs G.A.B.A.-A sont des récepteurs canaux transmembranaires. Leurs activations nécessitent la présence de deux molécules G.A.B.A. sur leurs sites actifs. Cette double fixation conduit à l'ouverture du canal chlore et ainsi l'entrée d'ion Cl<sup>-</sup> à l'intérieur de la cellule. Cette entrée d'ion négatif va provoquer une diminution du potentiel de membrane post-synaptique entraînant une hyperpolarisation et donc un potentiel post-synaptique inhibiteur.

Le zolpidem est un agoniste des sites modulateurs des récepteurs G.A.B.A.-A. Il ne va pas se lier sur le site de fixation du neurotransmetteur mais sur un site différent. Pour que le zolpidem puisse agir, il faut que le G.A.B.A. soit fixé sur leurs deux sites de liaison présent sur le récepteur. Le zolpidem va ainsi potentialiser l'action du neurotransmetteur. En effet, la fréquence d'ouverture des canaux chlore va augmenter entraînant un potentiel post-synaptique inhibiteur plus long et plus intense.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

Différentes enquêtes d'addictovigilance conduites entre 1993 et 2010 ont permis de mettre en évidence :

- Une utilisation supra thérapeutique du zolpidem mais dans les indications prévues par le R.C.P. ;
- Une utilisation à visée antalgique, euphorisante ou stimulante.

L'enquête nationale sur la soumission chimique montrait qu'en 2014 la molécule la plus utilisées à cet effet étaient le zolpidem.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

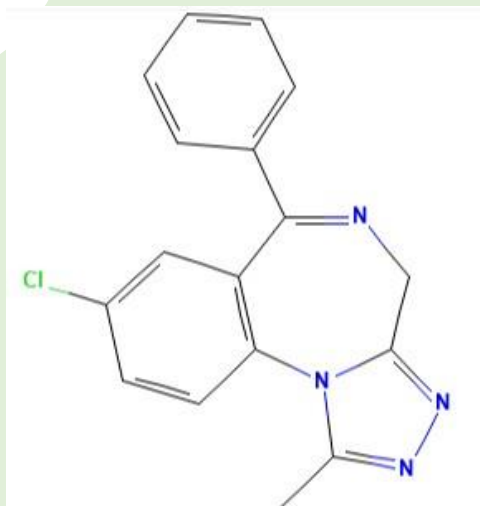
Le risque est le surdosage en zolpidem qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique.

A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.

# ALPRAZOLAM

## MECANISME D'ACTION ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'alprazolam est une benzodiazépine. Elle aura des effets : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante, sédatives et plus ou moins amnésiante.

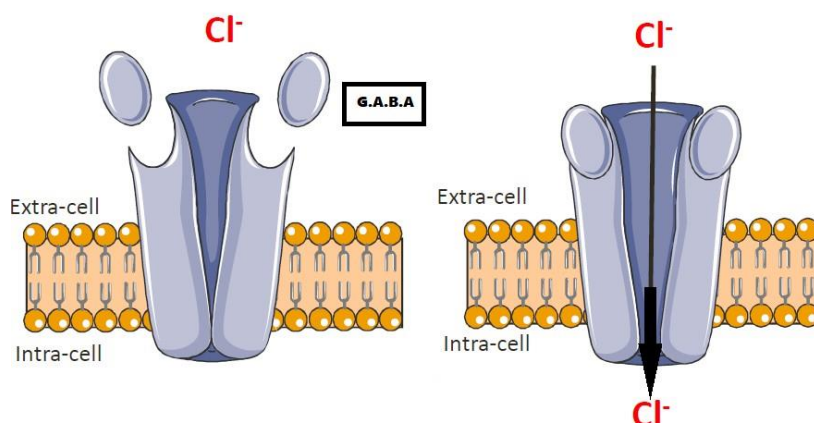


## PRESENTATION ET STRUCTURE CHIMIQUE

Cette molécule a été commercialisée sous le nom princeps de Xanax®. Elle existe sous différents dosages : 0.25mg, 0.50mg. L'alprazolam appartient à la classe médicamenteuse des benzodiazépines.

## INDICATION

Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ;  
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique



Les récepteurs G.A.B.A.-A sont des récepteurs canaux transmembranaires. Leurs activations nécessitent la présence de deux molécules G.A.B.A. sur leurs sites actifs. Cette double fixation conduit à l'ouverture du canal chlore et ainsi l'entrée d'ion  $\text{Cl}^-$  à l'intérieur de la cellule. Cette entrée d'ion négatif va provoquer une diminution du potentiel de membrane post-synaptique entraînant une hyperpolarisation et donc un potentiel post-synaptique inhibiteur.

L'alprazolam, est un agoniste des sites modulateurs des récepteurs G.A.B.A.-A. Il ne va pas se lier sur le site de fixation du neurotransmetteur mais sur un site différent. Pour que l'alprazolam puisse agir, il faut que le G.A.B.A. soit fixé sur leurs deux sites de liaison présent sur le récepteur. L'alprazolam va ainsi potentialiser l'action du neurotransmetteur. En effet, la fréquence d'ouverture des canaux chlore va augmenter entraînant un potentiel post-synaptique inhibiteur plus long et plus intense.

## EFFETS RECHERCHES PAR LE CONSOMMATEUR

L'enquête nationale sur la soumission chimique montrait, qu'en 2019, l'alprazolam était le 2<sup>e</sup> molécule la plus utilisée à cet effet..

Les effets recherchés sont les effets de dépression centrale comme la sédation.

## RISQUES ET COMPLICATIONS LIES A LA MOLECULE

Le risque est le surdosage en alprazolam qui peut majorer le risque de survenue des effets secondaires. Ces surdosages se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale et une léthargie dans les cas les plus bénins. Dans les cas les plus graves, le surdosage peut se manifester par ataxie, une hypotension, une hypotonie, une dépression respiratoire, un coma voire un décès.

L'usage prolongé peut également conduire à une dépendance physique. A dose supra-thérapeutique, on observe un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement.



Le CSAPA Rue Sainte-Anne est un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie pour les personnes de + 23 ans et leur entourage.

Un lieu d'écoute, d'accueil et de soins dans le département du Loiret.

## Missions

- › L'accueil avec ou sans rendez-vous, l'écoute, l'information et l'orientation
- › L'accompagnement personnalisé et l'accès aux soins
- › L'évaluation et la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative
- › La Réduction des Risques et des Dommages liés aux usages
- › La Prévention des conduites addictives

*Une addiction, c'est une dépendance physiologique et psychologique à une substance (tabac, alcool, cannabis, autres drogues) ou à un comportement (jeux de hasard et d'argent, jeux vidéo...).*

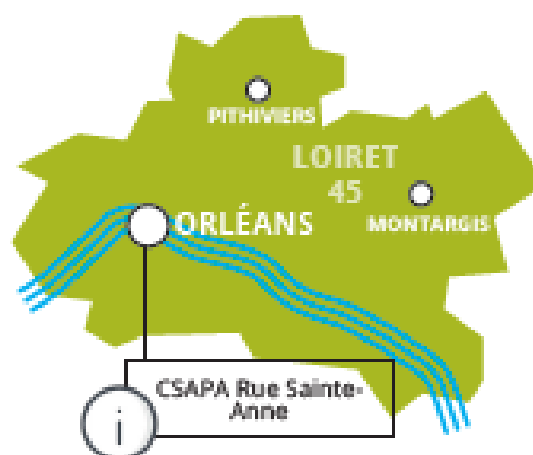


## Actions

- › auprès des personnes de + 23 ans
- › des parents et de l'entourage
- › des professionnels
- › en milieu scolaire
- › en entreprise

## Zones d'intervention

- › CSAPA à Orléans
  - › Antenne à Pithiviers et permanences à Sully-sur-Loire, (dans les hôpitaux et centres sociaux) Orléans la source et l'Argonne, St-Jean-de-Braye, Meung-sur-Loire (via les maisons de santé pluridisciplinaires), Saran (en centre pénitentiaire)
- + infos [www.apleat-acep.com/zone-d'intervention](http://www.apleat-acep.com/zone-d'intervention)



Pour les - 23 ans,  
contactez le CSAPA La Station  
10 bis Boulevard Rocheplatte  
45000 ORLEANS  
02 38 42 22 01

## Equipe pluridisciplinaire

Chef de service  
Médecin  
Psychiatre

Pharmacienne  
Infirmiers  
Psychologues

Éducateurs spécialisés  
Assistants de service social



1 rue Sainte-Anne  
45000 ORLEANS

02.38.62.64.62  
[accueil.stanne@apleat-acep.com](mailto:accueil.stanne@apleat-acep.com)

[www.apleat-acep.com](http://www.apleat-acep.com)

 /ApléatAcep

L'APLÉAT-ACEP est une association de loi 1901.

Elle gère des établissements sociaux et médico-sociaux en région Centre-Val de Loire.  
Elle a pour mission de favoriser l'accès aux droits et aux soins des personnes en difficultés spécifiques et lutter contre toutes formes d'exclusions.

## Annexe 5 : Démonstration des calculs statistiques

- La différence entre le pourcentage d'appartenance à un sexe dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.		Loiret		
Sexe	Pourcentage de citation	Sexe	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Masculin	71.7 %	Masculin	62.9 %	17

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation du sexe masculin	Nombre de non-citation du sexe masculin	Total
Observation dans le Loiret	17	10	27
Observation théorique	$A = \frac{27 * 71.7}{100} = 19.359$	$B = \frac{27 * (100 - 71.7)}{100} = 7.641$	27
Les effectifs étant tous supérieurs à 5, le test de $\chi^2$ peut ainsi être utilisé			
Soit la valeur du $\chi^2$ $X^2$ :			
$X^2 = \frac{(17-A)^2}{A} + \frac{(10-B)^2}{B} = 1.016$			
La valeur de $X^2_{1.5\%} = 3.841$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math> donc on rejette <math>H_0</math></del>			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables sont liées. Ainsi, il n'y a pas de raison de croire que les hommes sont plus patients consommateurs dans le reste de la France que dans le Loiret; avec un risque de se tromper de 5%.			

- La différence entre le pourcentage de citation de la prégabaline dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.		Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prégabaline	26.7 %	Prégabaline	17 %	8

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle H0 selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative H1 selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	8	39	47
Observation théorique	$A = \frac{47 * 26.7}{100} = 12.549$	$B = \frac{47 * (100 - 26.7)}{100} = 34.451$	47
Les effectifs étant tous supérieurs à 5, le test de Chi <sup>2</sup> peut ainsi être utilisé			
Soit la valeur du Chi <sup>2</sup> X <sup>2</sup> :			
$X^2 = \frac{(8-A)^2}{A} + \frac{(39-B)^2}{B} = 2.250$			
La valeur de X <sup>2</sup> <sub>1.5%</sub> = 3.841			
<del>X<sup>2</sup> ≥ X<sup>2</sup><sub>0.05%</sub> donc on rejette H0</del>			
X <sup>2</sup> < X <sup>2</sup> <sub>0.05%</sub> donc on ne rejette pas H0			
p-value > 0.1, il n'y a pas de présomption contre l'hypothèse nulle			
Les deux variables sont liées. Ainsi, il n'y a pas de raison de croire que la fréquence de citation de la prégabaline est significativement différente entre le Loiret et au niveau national ; avec un risque de se tromper de 5%.			

- La différence entre le pourcentage de citation du tramadol dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Tramadol	21.7 %	945	Tramadol/Paracétamol	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	945	3411	4356
Total	947	3456	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.0019$			
$X^2 \geq X^2_{0.05\%} \text{ donc on rejette } H_0$			
<del><math display="block">X^2 &lt; X^2_{0.05\%} \text{ donc on ne rejette pas } H_0</math></del>			
Les deux variables sont liées. Ainsi, il n'y a pas de raison de croire que la fréquence de citation du tramadol est significativement différente entre le Loiret et au niveau national avec un risque de ne pas se tromper de 95%.			

- La différence entre le pourcentage de citation de l'alprazolam dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Alprazolam	7.8 %	340	Alprazolam	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	340	4016	4356
Total	342	4061	4403

Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de  $\chi^2$  ne peut pas être utilisé.  
Il faudra alors effectué un test exact de Fisher

Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.

$$f = 0.5808$$

$$\begin{aligned} X^2 &\geq X^2_{0.05\%} \text{ donc on rejette } H_0 \\ X^2 &< X^2_{0.05\%} \text{ donc on ne rejette pas } H_0 \end{aligned}$$

Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de l'alprazolam est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour l'alprazolam dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.

- La différence entre le pourcentage de citation de la codéine antalgique dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Codéine	7.2 %	314	Codéine /Paracétamol	6 %	3

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	3	44	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	314	4042	4356
Total	317	4086	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 1$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math> donc on rejette <math>H_0</math></del>			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de codéine antalgique est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour la codéine antalgique dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.			

- La différence entre le pourcentage de citation du zolpidem dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Zolpidem	5.4 %	235	Zolpidem	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	235	4121	4356
Total	237	4166	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 1$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math> donc on rejette <math>H_0</math></del>			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du zolpidem est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le zolpidem dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.			

- La différence entre le pourcentage de citation de l'ibrutinib dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Ibrutinib	9 %	4

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	4	43	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	170	4186	4356
Total	174	4229	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.1132$			
<del><math>\chi^2 \geq \chi^2_{0.05\%}</math> donc on rejette <math>H_0</math></del>			
$\chi^2 < \chi^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de l'ibrutinib est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour l'ibrutinib dans le Loiret que dans le reste de l'hexagone.			



- La différence entre le pourcentage de citation de la buprénorphine dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Buprénorphine	6 %	3

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	3	44	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	170	4186	4356
Total	173	4230	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.4312$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math></del> donc on rejette $H_0$			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de la buprénorphine est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour la buprénorphine dans le Loiret que dans le reste de l'hexagone.			

- La différence entre le pourcentage de citation de l'olanzapine dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Olanzapine	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	170	4186	4356
Total	172	4231	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.5808$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math> donc on rejette <math>H_0</math></del>			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation de l'olanzapine est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour l'olanzapine dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.			

- La différence entre le pourcentage de citation du diazépam dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Diazépam	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle H0 selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative H1 selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	170	4186	4356
Total	342	4061	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de Chi <sup>2</sup> ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.5808$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math> donc on rejette H0</del>			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas H0			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du diazépam est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le diazépam dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.			

- La différence entre le pourcentage de citation du diclofénac dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Diclofénac	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	170	4186	4356
Total	342	4061	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.5808$ $\chi^2 \geq \chi^2_{0.05\%} \text{ donc on rejette } H_0$ $\chi^2 < \chi^2_{0.05\%} \text{ donc on ne rejette pas } H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du diclofénac est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le diclofénac dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.			

- La différence entre le pourcentage de citation du méthylphénidate dans le Loiret et dans l'enquête O.S.I.A.P. est elle significative ?

O.S.I.A.P.			Loiret		
DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation	DCI	Pourcentage de citation	Nombre de citation
Prométhazine	3.9 %	170			
			Méthylphénidate	4 %	2

Il sera ainsi posé deux hypothèses :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  selon laquelle les deux variables quantitatives sont indépendantes ;
- L'hypothèse alternative  $H_1$  selon laquelle les deux variables qualitatives sont liées.

	Nombre de citation de la molécule	Nombre de non-citation de la molécule	Total
Observation dans le Loiret	2	45	47
Observation dans les enquêtes O.S.I.A.P.	170	4186	4356
Total	342	4061	4403
Un des effectifs étant inférieur à 5, le test de $\chi^2$ ne peut pas être utilisé. Il faudra alors effectué un test exact de Fisher			
Les effectifs observés dans les enquêtes O.S.I.A.P. étant grand, le calcul de p ne peut être calculé à la main. Il sera alors utilisé un calculateur en ligne.			
$f = 0.5808$			
<del><math>X^2 \geq X^2_{0.05\%}</math> donc on rejette <math>H_0</math></del>			
$X^2 < X^2_{0.05\%}$ donc on ne rejette pas $H_0$			
Les deux variables ne sont pas liées. Ainsi, la fréquence de citation du méthylphénidate est significativement différente entre le Loiret et au niveau national un risque de ne pas se tromper de 95%. Il semble donc y avoir un entrain plus important pour le méthylphénidate dans le reste de l'hexagone que dans le Loiret.			

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028083982/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/)
2. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance - ANSM [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
3. Article L5125-1-1 A - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886688/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886688/)
4. Article L1411-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031930722/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930722/)
5. Nombre d'officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>
6. La démographie des pharmaciens - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>
7. Article L5132-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025021407/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025021407/)
8. Article L5132-6 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025021371/2012-05-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025021371/2012-05-01)
9. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/)
10. Article L5111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689868](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689868)
11. Article R5132-15 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006915556/2007-04-26](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915556/2007-04-26)
12. Article L5132-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025104742/2012-05-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104742/2012-05-01)
13. Meddispar - Médicaments stupéfiants et assimilés [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles>

14. Article R5132-22 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006915566/2020-10-05](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915566/2020-10-05)
15. Article R5121-83 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000034102382](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034102382)
16. Article R5121-85 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043761976](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761976)
17. Article R5121-88 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043761956](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043761956)
18. Article R5121-91 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006914836](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914836)
19. Article R5121-93 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006914838](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914838)
20. Lire une ordonnance de médicaments [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-medicaments/lire-ordonnance-medicaments>
21. Article 134 - LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1) - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000031913827](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031913827)
22. Article L4151-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043424013/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043424013/)
23. Article L4141-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006688896/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688896/)
24. Article L4141-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000018899595/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018899595/)
25. Article L4311-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886488/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886488/)
26. arrete-20-mars-2012-dispositifs-medicaux-infirmiers\_journal-officiel.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/3881/document/arrete-20-mars-2012-dispositifs-medicaux-infirmiers\\_journal-officiel.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/3881/document/arrete-20-mars-2012-dispositifs-medicaux-infirmiers_journal-officiel.pdf)
27. Arrêté du 9 janvier 2006 fixant la liste des dispositifs médicaux que les masseurs-kinésithérapeutes sont autorisés à prescrire.

28. Article R4127-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025843565/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843565/)
29. Arrêté du 30 juillet 2008 fixant la liste des topiques à usage externe pouvant être prescrits et appliqués par les pédicures-podologues et la liste des pansements pouvant être prescrits et posés par les pédicures-podologues - Légifrance [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019278274/>
30. Article L4151-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043424013/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043424013/)
31. Lire une ordonnance de médicaments [Internet]. [cité 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-medicaments/lire-ordonnance-medicaments>
32. Ordonnance bizone [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/ordonnance-bizone>
33. Remboursement des médicaments [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760>
34. Article L162-4-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025104305/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104305/)
35. Article R163-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042270672/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270672/)
36. Arrêté du 1er août 1995 fixant le modèle de l'ordonnance de médicaments d'exception.
37. Meddispar - Médicaments d'exception [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception>
38. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/)
39. Article R4235-61 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913718/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913718/)
40. OSIAP [Internet]. Addictovigilance. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
41. Cross AL, Viswanath O, Sherman A l. Pregabalin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470341/>



42. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263927.htm>
43. bulletin\_pregabaline.pdf [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin\\_pregabaline.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/bulletin_pregabaline.pdf)
44. Résumé des caractéristiques du produit - PREGABALINE BIOGARAN 25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63897481&typedoc=R>
45. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221742.htm>
46. Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage - ANSM [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
47. RAPPORT D'EXPERTISE. :50.
48. anx\_129815\_fr.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx\\_129815\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_fr.pdf)
49. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - ANSM [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
50. Le Quan Sang KH, Levacher M, Thalabard JC. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. Science & Sports. 1 août 2005;20(4):218-21.
51. Une activité « extrêmement lucrative » : le trafic de médicaments intéresse de plus en plus les réseaux criminels [Internet]. Franceinfo. 2020 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/une-activite-extremement-lucrative-le-traffic-de-medicaments-interesse-de-plus-en-plus-les-reseaux-criminels\\_3777855.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/une-activite-extremement-lucrative-le-traffic-de-medicaments-interesse-de-plus-en-plus-les-reseaux-criminels_3777855.html)
52. Le tramadol : un opioïde sous haute surveillance [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/antalgie/le-tramadol-un-opioide-sous-haute-surveillance>
53. Haute Autorité de Santé - Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille - questions / réponses [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions/-reponses](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions/-reponses)
54. Bélanger SA, Andrews D, Gray C, Korczak D. Le TDAH chez les enfants et les adolescents, partie 1 : l'étiologie, le diagnostic et la comorbidité. Paediatrics & Child Health. 24 oct 2018;23(7):454-61.

55. Soeiro T, Frauger É, Pradel V, Micallef J. Doctor shopping for methylphenidate as a proxy for misuse and potential abuse in the 67 million inhabitants in France. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2021;35(4):751-61.
56. Comportement de « doctor shopping » pour le méthylphénidate en France : un signal d’alerte pour ne pas banaliser la prescription chez l’adulte [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/comportement-de-doctor-shopping-pour-le-methylphenidate-en-france-un-signal-dalerte-pour-ne-pas-banaliser-la-prescription-chez-ladulte/>
57. Pilules et TDAH.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.tdahestrie.org/pdf/Pilules%20et%20TDAH.pdf>
58. Le Heuzey MF. La prescription actuelle du méthylphénidate (Ritaline®). *Neuropsychiatrie de l’Enfance et de l’Adolescence*. 1 oct 2009;57(7):621-5.
59. Bjarnadottir GD, Johannsson M, Magnusson A, Rafnar BO, Sigurdsson E, Steingrimsdottir S, et al. Methylphenidate disintegration from oral formulations for intravenous use by experienced substance users. *Drug Alcohol Depend*. 1 sept 2017;178:165-9.
60. Résumé des caractéristiques du produit - RITALINE 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60059081&typedoc=R>
61. certa\_PDF\_5.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: [http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/certa/certa\\_PDF\\_5.pdf](http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/certa/certa_PDF_5.pdf)
62. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
63. James PD, Fida AS, Konovalov P, Smyth BP. Non-medical use of olanzapine by people on methadone treatment. *BJPsych Bull*. déc 2016;40(6):314-7.
64. Notice patient [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0250872.htm>
65. bulletin\_addictovigilance\_no4\_zolpidem\_et\_ketamine\_.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin\\_addictovigilance\\_no4\\_zolpidem\\_et\\_ketamine\\_.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_addictovigilance_no4_zolpidem_et_ketamine_.pdf)
66. Enquête nationale sur la Soumission Chimique – Résultats 2014 [Internet]. Addictovigilance Paris. 2017 [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/2017/03/06/enquete-nationale-soumission-chimique-resultats-2014/>
67. Résultats d’enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance - ANSM [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>

68. Téléconsultation : une pratique qui s'installe dans la durée [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2020-09-16-cp-teleconsultation-anniversaire>
69. Article 313-1 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006418192/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006418192/)
70. Article 441-1 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006418753/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006418753/)
71. Article L5432-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028349966/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028349966/)
72. Article L5432-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028349986/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028349986/)
73. Article L5432-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028352260/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028352260/)
74. Article 433-17 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000021342951/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021342951/)
75. Article 311-1 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006418127/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006418127/)
76. Article 222-37 - Code pénal - Légifrance [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006417724/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006417724/)
77. Article R4127-28 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006912890](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006912890)
78. Nombre d'officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines#>
79. 20210325-opema-resultats-enquete-2015.pdf [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-opema-resultats-enquete-2015.pdf>
80. Boulanger-Rostowsky L, Fayet H, Ben Moussa N, Ferrandi J. Dépendance au zolpidem : à propos de deux cas. *L'Encéphale*. 1 avr 2004;30(2):153-5.
81. Arrêté du 7 janvier 2017 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de zolpidem administrés par voie orale.
82. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLOS ONE*. 3 oct 2013;8(10):e76499.

83. Haramburu F, Daveluy A, Coquerel A, Debruyne D, Boisselier RL, Authier N, et al. Séance du 17 septembre 2015. :17.
84. Nette augmentation de l'usage détourné de prométhazine et de codéine : mise en garde de l'ANSM [Internet]. VIDAL. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19291-nette-augmentation-de-l-usage-detourne-de-promethazine-et-de-codeine-mise-en-garde-de-l-anism.html>
85. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses.
86. RAPPORT D'EXPERTISE. :50.
87. Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription.
88. Prescrire des médicaments et des traitements [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/sante-publique/prescrire-medicaments-traitements>
89. Cour de cassation, civile, Chambre civile 2, 18 mars 2021, 19-24.009, Publié au bulletin [Internet]. Publié au bulletin. 2021 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/juri/id/JURITEXT000043302165?fonds=CETAT&fonds=JURI&page=1&pageSize=10&query=ordonnance+falsification+pharmacien&searchField=ALL&searchType=ALL&tab\\_selection=all&typePagination=DEFAULT](https://www.legifrance.gouv.fr/juri/id/JURITEXT000043302165?fonds=CETAT&fonds=JURI&page=1&pageSize=10&query=ordonnance+falsification+pharmacien&searchField=ALL&searchType=ALL&tab_selection=all&typePagination=DEFAULT)
90. Article L161-1-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042686260/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042686260/)
91. Article 1218 - Code civil - Légifrance [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032041431/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032041431/)
92. cir-21-2018.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/483228/document/cir-21-2018.pdf>
93. Téléconsultation [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleconsultation/teleconsultation>
94. Sécuriser les ordonnances [Internet]. Doctolib Community. 2020 [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://community.doctolib.com/t5/id%C3%A9s/s%C3%A9curiser-les-ordonnances/idi-p/6271>
95. LOI n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (1). 2019-774 juill 24, 2019.
96. Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2020-1408 du 18 novembre 2020 portant mise en œuvre de la prescription électronique.

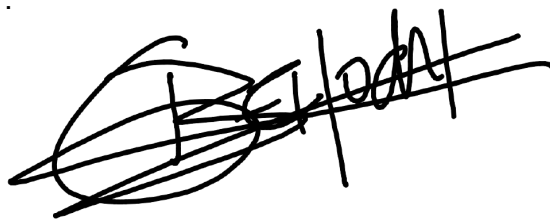
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : **21101256**

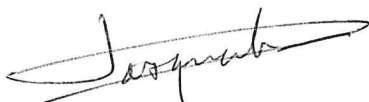
N° Thèse : **45**

Nom et Prénom : **BELFODIL GAYA**

Sujet : Falsification d'ordonnance et réflexions autour de la sécurisation des prescriptions  
et de la délivrance des médicaments - Réalisation d'une étude dans le Loiret

Tours, le : **03/12/22**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

**Pr Denys BRAND**



NOM, PRÉNOM de l'étudiant BELFODIL GAYA	N°45
<b>TITRE DE LA THÈSE</b> Falsification d'ordonnance et réflexions autour de la sécurisation des prescriptions et de la délivrance des médicaments - Réalisation d'une étude dans le Loiret (45)	
<b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</b> <p>Les falsifications d'ordonnance posent un problème de santé publique et soulèvent la question de la vérification de l'authenticité des ordonnances et donc de la sécurisation des prescriptions établies dans un parcours de soin. Les enquêtes Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (O.S.I.A.P.) ont pour but de surveiller et recueillir les ordonnances suspectes décelées par les pharmaciens d'officine. Cette identification permet ainsi de distinguer les médicaments qui sont convoités via ces falsifications et ainsi déterminer quelles sont les molécules qui sont le plus susceptible d'usage abusif et détourné. Les résultats de ces enquêtes sont disponibles sur le site de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (A.N.S.M.).</p> <p>La comparaison des résultats des enquêtes au fil des années permet de s'apercevoir de l'amélioration des méthodes de falsification employées mais également de la rapidité avec laquelle certaines molécules deviennent recherchées. L'évolution croissante du nombre de falsification d'ordonnance est également à prendre en compte. Aussi, au regard de l'ampleur du phénomène ; au vu de l'augmentation de la fréquence de cette situation au comptoir, de la facilité avec laquelle il semble possible de falsifier une ordonnance, de ces procédés qui sont de plus en plus perfectionnés et de moins en moins détectable. Il semble nécessaire de se documenter et de se pencher sur le sujet.</p> <p>Ainsi, la visée de ce travail est de définir, dans une zone géographique et une période donnée (le Loiret au cours de l'année 2020), quels sont les profils des patients falsifiant des ordonnances et par quels moyens procède t'ils. Il est également essentiel de comprendre pourquoi, d'un point de vue pharmacologique, certaines molécules sont « intéressantes » selon le prisme du mésusage médicamenteux. Ce travail permet également la réflexion autour de la sécurisation de la prescription et de la sécurisation de la délivrance de médicaments à risque de falsification d'ordonnance.</p>	
<b>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</b> Falsification d'ordonnance – Sécurisation d'ordonnance – Loiret – Dispensation du médicament – O.S.I.A.P. – Usage détourné du médicament	
<b>JURY</b> <p><b>PRÉSIDENT :</b>          Madame MAUPOIL-DAVID Véronique – Enseignant-chercheur - Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Tours (37)</p> <p><b>MEMBRES :</b>          Madame AUROUX Vanessa – Pharmacien d'officine – Titulaire de la pharmacie des Tourelles à Orléans (45)          Madame DA VIOLANTE Catherine – Pharmacien - Praticien Hospitalier au sein du Centre Hospitalier d'Orléans (45)          Monsieur PASQUALIN Côme – Maître de Conférences Universitaire en pharmacologie à la faculté de pharmacie de Tours (37)</p>	
<b>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 12/07/2022</b>	