

ANNEE : 2018

THESE 2018/TOU3/2025

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Mme KEFF Aline

Née le 13 Janvier 1991 à FOIX

**RÔLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN
CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE LA DOULEUR NON
CANCÉREUSE PAR DES ANTALGIQUES DE PRESCRIPTION
MÉDICALE FACULTATIVE**

Le Jeudi 24 Mai 2018

Directeur de thèse : **Mme le Professeur Anne ROUSSIN**

JURY

Président : Pr. Anne ROUSSIN

1^{er} assesseur : Dr. Maryse LAPEYRE-MESTRE

2^{ème} assesseur : Dr. Marylène GUERLAIS

3^{ème} assesseur : Dr. Chantal COTONAT

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. CESTAC P. Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*) Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*) Hématologie	Mme AUTHIER H. Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B. Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*) Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F. Pharmacie Clinique	Mme BON C. Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C. Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*) Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. Biochimie	Mme BOUTET E. (*) Toxicologie - Sémiologie
Mme THOMAS F. (*) Pharmacologie	M. BROUILLET F. Pharmacie Galénique
	Mme CABOU C. Physiologie
	Mme CAZALBOU S. (*) Pharmacie Galénique
	Mme CHAPUY-REGAUD S. Bactériologie - Virologie
	Mme COLACIOS-VIATGE C. Immunologie
	Mme COSTE A. (*) Parasitologie
	M. DELCOURT N. Biochimie
	Mme DERAEEVE C. Chimie Thérapeutique
	Mme ECHINARD-DOUIN V. Physiologie
	Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique
	Mme EL HAGE S. Chimie Pharmaceutique
	Mme FALLONE F. Toxicologie
	Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie
	Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique
	Mme JOUANJUS E. Pharmacologie
	Mme LAJOIE-MAZENC I. Biochimie
	Mme LEFEVRE L. Physiologie
	Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie
	M. LEMARIE A. Biochimie
	M. MARTI G. Pharmacognosie
	Mme MIREY G. (*) Toxicologie
	Mme MONFERRAN S. Biochimie
	M. OLICHON A. Biochimie
	Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*) Chimie Analytique
	M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie
	M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique
	M. SUDOR J. (*) Chimie Analytique
	Mme TERRISSE A-D. Hématologie
	Mme TOURRETTE-DIALO A. Pharmacie Galénique
	Mme VANSTEELENDT M. Pharmacognosie
	Mme WHITE-KONING M. (*) Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 08 janvier 2018)

REMERCIEMENTS

Au président du jury :

Madame le professeur Anne ROUSSIN,

Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance de Toulouse.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous présente mes remerciements les plus sincères pour m'avoir encadré durant la réalisation de ce travail. Merci pour votre gentillesse et votre grande disponibilité. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec vous. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon grand respect.

Aux membres du jury :

Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE,

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier spécialisé en Santé Publique et médecine sociale, Unité de pharmacoépidémiologie CHU de Toulouse

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury de cette thèse. Soyez assurée de tout mon respect et de ma gratitude.

Madame le Docteur Marylène GUERLAIS,

Pharmacien, Praticien Hospitalier spécialisé en Pharmacologie clinique CHU de Nantes, Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance de Nantes.

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et d'avoir accepté de le juger. Merci de m'avoir permis de participer à l'étude « DANTE ». Soyez assurée de tout mon respect et de ma gratitude.

Madame le Docteur Chantal COTONAT,

Pharmacien d'officine.

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Merci pour ton soutien, ta gentillesse, ta bonne humeur et ta générosité. Merci de croire en l'avenir de ce beau métier. Tu es pour moi un pharmacien exemplaire.

À toutes les personnes ayant participé à ces travaux.

JE DÉDIE CETTE THÈSE,

À mes parents, Daniel et Valérie,

Je vous remercie pour l'amour que vous me portez. Vous m'avez transmis la volonté d'y croire et d'y arriver. « *Quand on veut, on peut !* » D. Keff.

Ce travail est le plaisir de contempler un nouvel horizon depuis le sommet de la montagne que nous avons gravi. Aujourd'hui, savourons cette fierté d'avoir réussi ensemble aux prix de quelques efforts non vains.

« Le bonheur, c'est avoir une mère qui nous aime, un père pour nous conduire, avoir encore ses parents à l'âge d'homme pour les voir sourire à nos efforts, et voir nos parents applaudir à nos succès. ». H.F. Amiel.

À mon frère, Maxime,

Nous formons une équipe aux liens indéfectibles dans les conflits et la fusion.
« Je marche mieux quand ma main serre la tienne. » A. De Musset.

À mes grands-parents, Georges et Juliette, Jean et Ginette,

En ce jour, j'imagine votre réconfortante présence à mes côtés. Je ne vous oublie pas.

À mes oncles et tantes, Michel et Lina, Joël et Marie,

Et à toute ma famille, je vous remercie d'avoir construit une famille si unie.
Continuons à partager de précieux moments.

À mes « extraordinaires » amies,

Juliette,

Merci pour la loyauté et l'estime que tu me portes depuis notre tendre enfance.

« Le fond véritable de l'amitié, c'est la passion que l'on a d'être estimé de quelqu'un qu'on estime, et de trouver dans un ami un juge capable de connaître ce que l'on vaut. » Jacques Esprit.

Charlotte,

Merci pour ta générosité, ta bienveillance et ton génie.

« La véritable amitié est comme le vrai génie, elle ne visite que les grandes âmes. »

A.A. Pilavoine.

Alice et Sophie,

Merci pour votre fidèle et douce amitié.

« L'amitié couvre la vie du plus doux ombrage, elle ressemble à ces arbres toujours verts qui portent à la fois des fleurs et des fruits. » J-H. Bernardin de Saint-Pierre.

Désormais, nos vies s'écoulent vers d'autres rivages. Souvenons-nous toujours que *« notre vie, est un lac d'amitié traversé par un courant d'amour. »* J. Renard.

À mes amies et à mes amis,

Guillaume,

Mon binôme, mon rayon de soleil de ces salles de TP et TD. Merci pour ta bonne humeur et ta bonté. J'admire le jeune pharmacien rigoureux, droit et empathique que tu es devenu. J'aurai le plus grand des plaisirs et la plus grande des confiances à travailler à tes côtés.

Julie, Marie, Albane, Charlotte, Nathalie, Amélie, Arnaud,

Merci pour votre soutien durant nos années d'études. Merci pour tous ces moments partagés. Loin des yeux mais près du cœur.

À tous les pharmaciens titulaires, adjoints et à leurs équipes qui m'ont accueilli et formé avec passion. Je vous remercie pour votre patience et votre souci de transmission.

À la Pharmacie Centrale Saint-Cyprien,

À la Pharmacie Colombettes,

À la Pharmacie Moreaux-Ducassou,

À la Pharmacie Esquirol pour le stage de dernière année,

À la Pharmacie Popineau-Vergne.

À Lucky,

Mon amour de chien, couché paisiblement à mes pieds (quoique ronflant par moments avec vivacité), je ne pouvais pas écrire cette thèse sans te mentionner. Me jetant ton doux regard de cocker accompagné de petits coups de pâtes et de museau, c'était l'heure de la pause. Et je te remercie pour toutes nos promenades apaisantes. « Regarde ton chien dans les yeux et tu ne pourras pas affirmer qu'il n'a pas d'âme. » V. Hugo.

À Maxime,

« L'air et l'eau ont leurs secrets. La lumière est savante. Les mécanismes du temps ont quelque chose de démoniaque. La pensée donne le vertige. La vérité est un labyrinthe. Rien de plus simple que l'amour. » J. D'Ormesson.

Rien de plus simple que ta bonté et ta beauté. Rien de plus simple que mon amour.

TABLES DES MATIÈRES

Personnel enseignant de la faculté des Sciences Pharmaceutiques.....	1
Table des matières.....	8
Liste des abréviations.....	12
Liste des figures et des tableaux.....	14
INTRODUCTION.....	15
PREMIÈRE PARTIE : RÔLES DU PHARMACIEN DANS LE BON USAGE DES ANTALGIQUES DE PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE.....	17
1. Généralités sur les médicaments de PMF.....	17
1.1.Réglementation des médicaments de PMF.....	17
1.2.Données actuelles sur l'automédication par les médicaments de PMF.....	19
2. Les antalgiques de prescription médicale facultative.....	22
2.1.Données des RCP des spécialités renfermant des antalgiques de PMF à base de paracétamol	23
2.2.Données des RCP des spécialités renfermant des antalgiques de PMF à base d'ASPIRINE® et d'ibuprofène.....	26
3. Le choix des antalgiques de PMF et les recommandations de bon usage par le pharmacien.....	29
3.1.L'évaluation de la prise en charge pharmacologique.....	29
3.2.Les modalités de délivrance.....	31

DEUXIÈME PARTIE : ÉTAT DES LIEUX SUR L'ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION ET DES CONNAISSANCES DES PATIENTS	33
1. Procédure de sélection des études pharmaco-épidémiologiques.....	33
2. État des lieux sur l'évolution de la consommation des antalgiques de PMF aux États- Unis et en Europe.....	36
2.1.La consommation des antalgiques de PMF.....	36
2.2.La consommation du paracétamol.....	39
2.3.La consommation des AINS.....	41
3. État des lieux sur les connaissances des patients des antalgiques de PMF aux États- Unis et en Europe.....	45
3.1.Les connaissances des patients des antalgiques de PMF.....	45
3.2.Les connaissances des patients du paracétamol.....	46
3.3.Les connaissances des patients des AINS.....	48
3.4.Conclusion sur les données mondiales des connaissances des effets indésirables et du bon usage des antalgiques de PMF par les patients.....	51
4. Rôles du pharmacien dans le renforcement de la sécurisation des antalgiques de PMF.....	53
4.1.Loi « Hôpital, Patients, Santé et territoires » : Nouvelles missions du pharmacien.....	53
4.2.Expert du médicament antalgique de PMF.....	54
4.3.Acteur du réseau de soin.....	55
4.4.Acteur des Programmes d'Éducation thérapeutique.....	55
4.5.Acteur du suivi des patients douloureux chroniques : Entretien pharmaceutique.....	55
4.6.Acteur de Santé Publique.....	56
4.7.Acteur de la Pharmacovigilance et de la Pharmacodépendance.....	57

TROISIÈME PARTIE : RÔLES DU PHARMACIEN DANS LES MÉSUSAGES ET LES ABUS DES ANTALGIQUES DE PMF.....	58
1. Généralités sur les mésusages et les abus médicamenteux.....	58
2. Les hépatites sous paracétamol.....	59
2.1.Généralités sur les hépatites sous paracétamol.....	59
2.2.Prévalences des hépatites sous paracétamol et facteurs de risque.....	60
2.3.Rôle du pharmacien dans la prévention des hépatites sous paracétamol.....	62
3. Les céphalées par abus médicamenteux.....	64
3.1.Généralités sur les céphalées par abus médicamenteux.....	64
3.2.Prévalences des céphalées par abus médicamenteux et facteurs de risque.....	65
3.3.Rôle du pharmacien dans la prévention des céphalées par abus médicamenteux.....	67
QUATRIÈME PARTIE : RÔLES DU PHARMACIEN DANS L'ADDICTION AUX ANTALGIQUES CODÉINÉS.....	69
1. Données des RCP des spécialités renfermant des antalgiques de PMF à base de codéine.....	69
2. État des lieux sur les mésusages et l'addiction aux antalgiques codéinés.....	72
3. Changement de réglementation des spécialités codéinées en France.....	75
4. Addiction aux antalgiques codéinés.....	78
4.1.Généralités sur la pharmacodépendance et les mécanismes d'addiction à la codéine.....	78
4.2.Les critères d'addiction selon le DSM-5 et le CIM-10.....	79
4.3.Facteurs de risques d'addictions aux antalgiques codéinés.....	83

4.4. Complications et répercussions des addictions aux antalgiques codéinés.....	84
4.5. Prise en charge des addictions aux antalgiques codéinés.....	85
5. Rôles du pharmacien dans le repérage et la prise en charge d'une addiction aux antalgiques codéinés.....	86

CINQUIÈME PARTIE : PARTICIATION Á L'ÉLABORATION ET AU TEST D'UN QUESTIONNAIRE ADMINISTRÉ LORS D'UNE ÉTUDE TRANSVERSALE NATIONALE DU RÉSEAU FRANÇAIS D'ADDICTOVIGILANCE DANS LE CADRE DU PROJET « DANTE » (UNE DÉCENNIE D'ANTALGIQUES EN France.....	90
---	----

1. Introduction.....	90
2. Objectifs de l'étude sur l'automédication par antalgiques de prescription médicale facultative (PMF) du projet « DANTE ».....	91
3. Participation à l'étude pilote.....	92
4. Résultats et discussion.....	93

CONCLUSION.....	95
-----------------	----

BIBLIOGRAPHIE.....	97
--------------------	----

ANNEXES.....	114
--------------	-----

SERMENT DE GALIEN.....	126
------------------------	-----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanines Amino-Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

CAM : Céphalées par Abus Médicamenteux

CCQ : Céphalées Chroniques Quotidiennes

CEIP : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'addictovigilance

CIM 10 : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé

CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

Cox : Cyclo-oxygénase

DCI : Dénomination Commune Internationale

DP : Dossier Pharmaceutique

DSM-V : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders Vème édition

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

EVA : Échelle Visuelle Analogique

FDA : Food and Drug Administration

MSO : Médicament Substitutif des Opiacés

ONP : Ordre National des Pharmaciens

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : Over The Counter

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PMF : Prescription Médicale Facultative

PMO : Prescription Médicale Obligatoire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFETD : Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau n°1 : Données des RCP des spécialités à base de paracétamol.....	24
Tableau n°2 : Données des RCP des spécialités à base d'ASPIRINE® et d'ibuprofène...	26
Tableau n°3 : Données des RCP des spécialités des antalgiques à base de codéine.....	70
Tableau n°4 : Critères de différenciation des patients addicts des pseudo- addicts.....	82

Figure n°1 : Procédure de sélection d'études pharmaco-épidémiologiques.....	35
--	----

INTRODUCTION

Dans le monde, du fait de son universalité et de sa composante multidimensionnelle, la douleur affecte la qualité de vie de millions de gens. Aujourd'hui, elle est l'une des premières causes d'invalidité dans les pays développés et représente un réel problème de santé publique.

Par ailleurs, les populations ont de plus en plus recourt à l'automédication, c'est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit de prendre en charge les douleurs puisque les antalgiques de prescription médicale facultative (PMF) représentent les médicaments les plus consommés pour la prise en charge des douleurs. (1)

Or, les molécules en vente et accès libre, comme le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène, ainsi qu'auparavant les associations avec la codéine ne sont pas dénuées de risques d'effets indésirables.

À l'ère de l'internet qui est devenu la première source d'information médicale, les conditions réelles d'utilisation ne sont pas toujours conformes à celles présentées dans la notice ou prodiguées par les pharmaciens et les médecins.

Le mésusage expose ainsi les patients à des risques d'effets indésirables comme les décès par hépatite fulminante lors d'un surdosage de paracétamol, les maladies liées à la iatrogénie médicamenteuse telles que les céphalées par abus d'antalgiques, ou encore le développement d'une véritable addiction avec la codéine.

Ainsi durant l'été 2017, suite à l'identification de cas graves d'abus et d'usages détournés chez les adolescents, la ministre française des Solidarités et de la Santé a signé un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine sur la liste des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance.

Face au fléau d'overdoses provoquées par les antalgiques opioïdes tels que l'oxycodone ou le fentanyl aux Etats-Unis et à l'augmentation des notifications de mésusage concernant ces médicaments en France, la sécurisation de leur utilisation sans restreindre l'accès au patient douloureux est devenue une priorité.

En effet, la prise au long cours de ces antalgiques psychoactifs pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse expose les patients au risque de développer une pharmacodépendance avec une perte de contrôle de leur usage.

Le repérage d'une addiction aux antalgiques opioïdes et même d'un simple mésusage est ainsi devenu une recommandation forte ayant pour but de mettre en place une prise en charge adaptée.

Dans ce contexte, mon travail de thèse s'attache à démontrer les rôles du pharmacien d'officine en tant que spécialiste du médicament dans le traitement pharmacologique de la douleur non cancéreuse par des antalgiques de Prescription Médicale Facultative (PMF).

Ainsi, nous rappellerons les rôles du pharmacien dans le bon usage des antalgiques en automédication. Nous étudierons l'évolution des consommations et les connaissances des populations sur ces médicaments. Nous démontrerons les rôles indispensables du pharmacien d'officine dans le renforcement de la sécurisation de ces médicaments disponibles sans ordonnance à potentiel d'abus et de mésusages. Nous développerons les rôles qu'il a à jouer dans la prise en charge des patients dépendants aux antalgiques codéinés. Et nous terminerons par la présentation de la phase pilote de l'étude une Décennie d'Antalgique en France « DANTE ».

PREMIÈRE PARTIE : RÔLES DU PHARMACIEN DANS LE BON USAGE DES ANTALGIQUES DE PRESCRIPTION MEDICALE FACULTATIVE

1. Généralités sur les médicaments de PMF

1.1 Réglementation des médicaments de PMF

L'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) définit le médicament comme étant une « *substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que [...] 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.* »

Cette définition rappelle que le médicament n'est pas un simple produit de consommation. Aucune spécialité pharmaceutique n'est sans risque car elles présentent toutes des effets indésirables. Par conséquent tous les médicaments, qu'ils soient de prescription médicale facultative (PMF) ou de prescription médicale obligatoire (PMO), sont soumis à une réglementation stricte et répondent aux mêmes exigences en terme de sécurité et de qualité.

Leur commercialisation est régie par une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée après évaluation des données de qualité, d'efficacité et de sécurité, et après avis d'une commission d'experts menée par le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou par la Commission européenne (dans le cadre d'une procédure centralisée).

Par ailleurs une fois mis sur le marché, les médicaments font l'objet d'un suivi constant de pharmacovigilance ; c'est à dire la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation.

Selon l'article L5132-6 du CSP, les médicaments de prescription médicale obligatoire sont inscrits sur une liste dès lors qu'ils sont :

- Des substances dangereuses présentant un risque direct ou indirect pour la santé (exemple : psychotropes, stupéfiants...),
- Des médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé,
- Des médicaments à usage humain contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale,
- Tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

Le pharmacien a le droit de délivrer ces médicaments uniquement sur présentation d'une ordonnance. À la différence des médicaments de PMO, les médicaments de PMF sont des principes actifs dont la toxicité est modérée même en cas de surdosage, d'emploi prolongé, et dont l'utilisation ne nécessite pas, à priori, un avis médical. Ils peuvent être prescrits par le médecin, conseillés par le pharmacien ou demandés par le patient.

Bien qu'il n'existe pas de définition réglementaire d'un médicament de PMF, celui-ci doit présenter les caractéristiques suivantes pour être utilisé dans le cadre d'une automédication responsable :

- Contenir une substance active adaptée à l'automédication avec un rapport efficacité/sécurité satisfaisant,
- Être utilisé dans le cadre d'une indication relevant d'une prise en charge par le patient seul (affections bénignes ou banales, affections chroniques avec un diagnostic médical initial et qui ne nécessitent pas de suivi médical...),
- Avoir un conditionnement adapté à la posologie et à la durée prévue du traitement,
- Fournir dans sa notice une information au patient lui permettant de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre facilement son mode d'utilisation et de connaître les signes qui doivent inciter à demander l'avis du médecin.

Par ailleurs, et contrairement à de nombreux pays, la vente des médicaments de PMF en France est sous le couvert du monopole officinal ; c'est à dire que seuls les pharmaciens inscrits à l'Ordre national des pharmaciens sont habilités à les vendre en officine et par internet.

D'après l'article L4211-1 du CSP, « *sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code : la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ; la préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée ; la vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés* ».

De plus, depuis le 1^{er} juillet 2008 certains médicaments de médication officinale sont disponibles devant le comptoir des officines en libre accès selon l'article R.5121-202 du CSP. Ainsi les pharmaciens peuvent mettre à la disposition des patients des médicaments de PMF non remboursables appartenant à des listes établies par l'ANSM, dans un espace réservé, clairement identifié et situé à proximité immédiate du comptoir dans leur officine. Ces spécialités de médication officinale doivent alimenter le Dossier Pharmaceutique de façon à permettre un contrôle effectif du pharmacien d'après l'article R.4235-55 du CSP. Le dossier pharmaceutique est un outil qui vise à « *favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments, produits et objets définis à l'article L.4211-1 du CSP, il est créé, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie, avec son consentement.* »

En résumé, un médicament de PMF est soumis à la même réglementation stricte en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité que les spécialités de PMO. En revanche, il est disponible sans prescription mais peut être parfois prescrit par un médecin. Il est non remboursable, peut être acheté sur un site internet certifié et faire l'objet d'une publicité. (2)(3)(4)

1.2. Données actuelles sur l'automédication par les médicaments de PMF

Aujourd'hui, le « selfcare » défini par l'OMS comme « ce que les individus peuvent faire eux-mêmes afin d'établir et de maintenir leur bonne santé, afin de prévenir et de prendre en charge la maladie » est une réponse aux besoins nouveaux des patients en quête de bien-être et d'autonomie. L'automédication, qui consiste à soigner des symptômes bénins grâce à des médicaments de PMF et sur les conseils du pharmacien s'inscrit dans cette tendance actuelle.

Le système de santé français est reconnu comme un des plus performants au monde cependant il fait face à une évolution. Il est aujourd'hui confronté à des défis structureaux majeurs. Face au déficit de l'Assurance Maladie, à l'allongement de la durée de vie, à l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de la dépendance, aux déserts médicaux et à l'engorgement des services d'urgences, l'automédication responsable est une des réponses médico-économiques possible. Cependant, elle n'est pas sans risque. L'achat d'un médicament sur un site internet non certifié par l'Ordre des pharmaciens, l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions spécifiées dans la notice d'information, ou encore le recours systématique à des médicaments issus de prescriptions antérieures pour soi-même ou pour quelqu'un d'autre et détenus dans son armoire à pharmacie, sont autant de comportements qui peuvent mettre en danger les personnes souhaitant prendre leur santé en charge.

Les pharmaciens forment un réseau de compétences au service des patients et de la santé publique. L'offre de soins pharmaceutiques qu'ils proposent est répartie de façon équilibrée sur le territoire avec 33 officines en moyenne pour 100 000 habitants. 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune. Cette répartition territoriale garantit un réseau de proximité, une disponibilité 7 jours sur 7, 24h sur 24h et sans rendez-vous.(5)

Déjà en 2008, un sondage Ipsos mené sur un échantillon national représentatif de plus de 900 français montrait qu'ils étaient attachés à cette proximité géographique qui leur permet d'être rapidement conseillés. 87% des personnes interrogées considéraient le pharmacien comme « d'abord et avant tout un professionnel de santé ». Près de la moitié des sondés se rendait en pharmacie pour demander conseil au sujet d'un problème de santé et environ un tiers pour parler de médicaments. La population était majoritairement attachée au rôle de conseil du pharmacien, 9 personnes sur 10 se disaient très sensibles à leurs recommandations. Concernant l'automédication, 98% des français pensaient que « même s'il s'agit de produit sans ordonnance, il était essentiel de connaître les précautions d'usage. » Plus de 60% des questionnés n'étaient pas favorable à l'idée du libre accès de certains médicaments de PMF en pharmacie et plus de 75% considéraient que l'achat de médicaments ailleurs qu'en pharmacie était plus à risque.

Au-delà des conseils prodigués, la distribution en pharmacie était largement perçue comme une forme de garantie contre la contrefaçon, notamment au regard de nouvelles formes de distribution comme internet.(6)

D'après un autre sondage Ipsos de 2016 réalisé auprès d'un échantillon national représentatif de plus de 3000 français, aujourd'hui 80% des français s'automédiquent, principalement pour soigner des maux de tête (77%), des maux de gorge (69%), des rhumes, des rhinites (63%) ou des problèmes de toux (62%). Cependant, seulement 52% du panel interrogé y a recours au maximum trois fois dans l'année. Ce sont avant tout les jeunes (85% des 25-34 ans interrogés), les cadres supérieurs (85% des cadres interrogés) et les femmes (83% des femmes interrogées) qui achètent les médicaments de PMF. 91% des Français ont au moins un médicament dans leur armoire à pharmacie dans laquelle ils stockent en moyenne 11 médicaments différents qui proviennent d'achats récents ou d'anciennes délivrances sur ordonnance. Éviter de consulter le médecin (46% des sondés) et le fait qu'il s'agisse d'un traitement chronique (43% des sondés) sont les deux principales raisons invoquées justifiant leur automédication. La très grande majorité considère toujours le pharmacien comme un interlocuteur de confiance pour les conseiller en cas de problème de santé bénin. En revanche, seulement 56% ont recours au conseil du pharmacien pour les informer sur le médicament qui leur conviendrait le mieux. Seulement 11% des français ont déjà acheté des médicaments sur internet et moins de 20% accordent leur confiance aux informations fournies sur le web.(7)

En 2017, malgré la volonté d'autonomie des français dans la prise en charge de leur santé, les ventes de médicaments sans ordonnance et non remboursés ont reculé. Selon le 16^{ème} baromètre de l'Association Française de l'industrie pour une Automédication Responsable des produits du selfcare (AFIPA), le chiffre d'affaire de l'automédication a baissé de 3,7% en France après deux années de forte hausse. Ce recul serait expliqué par une diminution de la prévalence des épidémies saisonnières et par le retrait de la vente sans prescription des médicaments à base de codéine.

En effet, suite au changement de réglementation, l'AFIPA estime une chute de 28% des ventes (ventes derniers trimestre 2017 vs dernier trimestre 2016) soit une perte de près de 12 millions d'euros pour les firmes pharmaceutiques liée au relistage des médicaments à base de codéine.

À l'échelle européenne, la France est parmi les pays les moins chers en matière d'automédication mais celle-ci reste deux fois moins importante que la moyenne européenne. Dans son dernier rapport, l'AFIPA lance un appel à la Ministre de la santé afin de soutenir le développement de l'automédication en France qui devrait trouver « sa légitimité dans la stratégie nationale de santé 2017-2022 plaçant la prévention et la promotion de la santé au cœur de ses priorités. ». (8)

2. Les antalgiques de prescription médicale facultative

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments destinés à réduire la douleur. Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité et le caractère aigu ou chronique de la douleur. Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les substances qui les composent en trois niveaux adaptés à chaque catégorie de douleur :

- Les antalgiques de palier 1 ou les antalgiques non opioïdes sont utilisés dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique légère à modérée. Le paracétamol est l'analgésique antipyrétique chef de file de ce groupe. L'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène sont des antalgiques antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Les antalgiques de palier 2 sont les antalgiques opioïdes faibles plus à risque tels que la codéine. Ils sont préconisés pour soulager les douleurs modérées à sévères non suffisamment traitées par les antalgiques de palier 1. Ces molécules ont des propriétés semblables à celles de la morphine, une substance analgésique puissante appartenant au palier 3. Contrairement aux médicaments de palier 1, et depuis l'été 2017 pour la codéine, toutes ces molécules sont uniquement disponibles sur prescription médicale.

- Les antalgiques de palier 3 ou les antalgiques opioïdes forts dont la morphine fait partie sont indiqués contre les douleurs intenses résistantes aux précédents traitements. Ces antalgiques appartiennent à la catégorie des stupéfiants et sont uniquement disponibles sur présentation d'une ordonnance sécurisée.
- Les antalgiques « adjuvants » c'est à dire les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline comme la duloxétine, les antiépileptiques comme la gabapentine, les anesthésiques locaux comme la lidocaïne, les antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine et d'autres médicaments font partis des traitements dits co-antalgiques dont leur efficacité a été démontré dans au moins un type de douleur.(9)

Cependant, en 2010 cette stratégie fut remise en cause par la classification de Beaulieu et Lussier. Contrairement aux trois paliers de l'OMS destinés initialement à améliorer la prise en charge de la douleur cancéreuse, cette dernière s'adapterait aux différents types de douleur, chronique, aiguë, cancéreuse ou non. Elle reposerait sur les mécanismes de la douleur et intégrerait donc de nouveaux médicaments ne figurant pas dans la classification de l'OMS. (9)

Les antalgiques de palier 1 sont les seuls antalgiques disponibles en vente libre. Néanmoins, leur consommation n'est pas anodine. Afin de limiter les risques de toxicité et d'autant plus en cas d'âge avancé, de comorbidités ou de poly-médication, leur posologie doit toujours être adaptée à l'intensité de la douleur et pour une durée la plus courte possible.

2.1 Données des Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) des spécialités renfermant des antalgiques de PMF à base de paracétamol

D'après le RCP des spécialités à base de paracétamol (9), les propriétés pharmacologiques générales, les posologies, les intervalles de prises, les contre-indications et les précautions d'emploi sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau n°1 : Données des RCP des spécialités à base de paracétamol.

<p>Mécanisme d'action</p>	<p>Le mécanisme de son action antalgique n'est pas totalement encore élucidé. Contrairement aux AINS qui inhibent les cyclo-oxygénases périphériques (Cox 1 et 2), des enzymes responsables de la synthèse de médiateurs chimiques pro-inflammatoires que sont les prostaglandines, le paracétamol semblerait exercer une action sur les cyclo-oxygénases centrales, ce qui expliquerait son incapacité à produire une activité anti-inflammatoire.</p>
<p>Paramètres pharmacocinétiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Une bonne biodisponibilité par voie orale. - Une faible liaison aux protéines plasmatiques. - Une métabolisation hépatique. - Une importante excrétion rénale. - Peu d'effets indésirables aux doses thérapeutique faisant de lui l'antalgique de premier choix.
<p>Posologie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte de plus de 50 kg, les recommandations posologiques sont de 3g par jour, pouvant être majorées à 4g par jour à raison d'1g par prise au maximum toutes les 4 heures. Pour les patients de moins de 50 kg, la dose maximale par prise est de 500 mg sans dépasser les 3g par jour. - Chez l'enfant, la dose quotidienne recommandée dépend du poids de l'enfant : soit 60 mg/kg/jour à répartir en 4 prises, ou environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestions allergiques (rash cutané) - Hépatites cytolytiques : le paracétamol est un toxique lésionnel pour le foie qui en cas de surdosage peut entraîner une insuffisance hépatocellulaire aiguë par nécrose hépatique.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> - Avec les anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales de 4g/24h pendant au moins 4 jours. Ce risque justifie la mise en place d'un contrôle rapproché de l'INR avec une adaptation posologique éventuelle. - Avec les médicaments hépatotoxiques. - Avec les inducteurs enzymatiques. - Et d'autres médicaments contenant du paracétamol en association : risque d'augmentation de sa toxicité.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité. - Insuffisance hépatocellulaire.
Précautions particulières	<ul style="list-style-type: none"> - Alcoolisme chronique : augmentation du risque d'atteinte hépatique sévère. - Déshydratation. - Insuffisance hépatocellulaire. - Déplétion en glutathion (malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et poly pathologique, hépatite virale chronique).

	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale sévère : espacer les prises de 8 heures au minimum et ne pas dépasser la posologie quotidienne de 3g.
--	---

2.2 Données des RCP des spécialités renfermant des antalgiques de PMF à base d'ASPIRINE® et d'ibuprofène

D'après le RCP des spécialités à base d'ibuprofène (12) et d'acide acétylsalicylique (13) les propriétés pharmacologiques générales, les posologies, les intervalles de prises, les contre-indications et les précautions d'emploi sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau n°2 : Données des RCP des spécialités à base d'ASPIRINE® et d'ibuprofène.

Mécanisme d'action	<p>L'ibuprofène est un AINS qui inhibe les Cox 1 et 2. Il empêche la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines à l'origine de ses effets anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique ; tandis que l'effet anti-agrégant plaquettaire résulte de l'inhibition de la formation de thromboxane A2.</p> <p>L'acide acétylsalicylique ou ASPIRINE® est un inhibiteur irréversible de la Cox 1 lui conférant un pouvoir anti-agrégant plaquettaire prolongé par rapport aux autres AINS.</p>
Paramètres pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Une bonne biodisponibilité. - Une forte liaison aux protéines plasmatiques. - Une métabolisation hépatique. - Une élimination urinaire.

Posologie	<p>Pour l'ibuprofène, la posologie recommandée chez l'adulte est d'un comprimé dosé à 200 ou à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. Dans tous les cas ne pas dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour). Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg/jour en 3 prises par jour.</p> <p>Pour l'acide acétylsalicylique, la posologie quotidienne maximale recommandée chez l'adulte est de 3 g, soit 1 g à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Pour les patients de moins de 50 kg, la dose maximale par prise est de 500 mg. La dose maximale journalière doit être de 2 g chez le sujet âgé et de 60 mg/kg/j à répartie en 4 à 6 prises chez l'enfant.</p>
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestations allergiques (urticaire, prurit). - Gastralgies, nausées et vomissements. - Hémorragie digestive, ulcère gastroduodéal. - Rétention hydro-sodée, insuffisance rénale aiguë. - Troubles cardiaques. - Complications foétales et obstétricales. - Aggravation d'infections et syndrome de Reye.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> - Avec les anticoagulants oraux : risque hémorragique. - Avec d'autres AINS, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les glucocorticoïdes : risque augmenté d'ulcérations et d'hémorragies digestives.

	<ul style="list-style-type: none"> - Avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II : risque d'insuffisance rénale aiguë.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité. - Ulcère gastroduodéal. - Grossesse à partir du 6^{ème} mois. - Insuffisances hépatiques. - Insuffisances rénales. - Insuffisances cardiaques.
Précautions particulières	<ul style="list-style-type: none"> - Femme allaitante. - Enfants. - Déshydratation. - Personnes âgées. - Poly-médication.

3. Le choix des antalgiques de PMF et les recommandations de bon usage par le pharmacien

3.1 L'évaluation de la prise en charge pharmacologique

D'après les articles R.4235-68 et R.4235-61 du CSP, le pharmacien a « *un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.* » Et « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, il doit refuser de dispenser un médicament.* » Ainsi, avant toute délivrance d'un antalgique de PMF, une évaluation globale et organisée du patient et de sa douleur est établie par le pharmacien. En respectant les huit recommandations de la démarche **ACROPOLE** proposée par l'Ordre National des Pharmaciens (ONP), le spécialiste du médicament apporte une dispensation sécurisée, des conseils individualisés et une réponse officinale optimale face à la douleur du patient.

Le pharmacien **Accueille** le patient algique. Il se rend disponible et à l'écoute afin de **Collecter** un maximum d'informations sur sa douleur.

Il **Recherche** et complète les données en interrogeant le patient afin de savoir si elle est plutôt aiguë ou chronique ; si elle est légère, modérée ou intense ; si elle varie au cours de la journée, ou encore si elle a un retentissement sur la qualité de vie. Il enquête aussi sur le patient afin de vérifier s'il est à risque d'effets indésirables, de contre-indications et d'interactions médicamenteuses. Il le questionne sur ses antécédents personnels et familiaux, sur ses éventuels traitements et sur sa consommation globale d'antalgiques. Si possible, il consulte également le Dossier Pharmaceutique afin d'analyser l'historique médicamenteux, de dépister les abus médicamenteux et d'éviter les surdosages et les redondances thérapeutiques.

Le pharmacien **Ordonne** alors ces informations en reformulant de façon concise et adaptée les propos du patient pour s'assurer de la bonne compréhension de la situation.

En fonction des informations recueillies, il **Préconise** une prise en charge pharmacologique ou oriente vers un médecin.

Dans tous les cas, il Optimise sa démarche pharmaceutique en expliquant les raisons de son choix de traitement ou non. Il expose la balance bénéfices/risques s'il délivre un antalgique et s'assure de la bonne compréhension du traitement par le patient.

Il lui dispense alors des conseils hygiéno-diététiques adaptés à la gestion de sa douleur et lui rappelle la nécessité d'une bonne observance en Libellant si besoin un plan de prise et des préconisations officinales.

Pour finir, il Entérine la prise en charge du patient en contrôlant la bonne compréhension du patient et lui rappelle que si les symptômes douloureux persistent ou s'aggravent, il faut consulter un médecin.

Préventivement, le pharmacien mentionne les sept règles d'or de l'automédication :

- Chaque traitement correspond à un cas particulier.
- Qu'il faut toujours lui indiquer ses traitements, ses antécédents et l'utilisation de médicaments en automédication.
- Qu'il faut respecter les règles de bon usage : dosage, heure de prise, durée de traitement.
- Qu'il faut lire la notice au moindre doute et la conserver dans sa boîte jusqu'à la fin du traitement.
- Qu'il faut être attentifs aux effets indésirables, lui signaler ou faire un signalement sur le site signalement-sante.gouv.fr.
- Qu'il faut apprendre à repérer la dénomination commune internationale (DCI) afin de ne pas prendre simultanément la même molécule.
- Qu'il faut indiquer si le traitement est pour une femme enceinte/ allaitante, ou un enfant.

En effet, en fonction du patient, les modalités de délivrance des antalgiques ne sont pas les mêmes. (9)(14)(15)

3.2 Les modalités de délivrance des antalgiques de PMF

Le choix de l'antalgique de PMF le plus adapté à la situation algique repose donc sur l'interrogatoire structuré et rigoureux du pharmacien. Lorsqu'il juge que les douleurs sont légères à modérées, le paracétamol à dose optimale et/ou les AINS en courte durée sont alors indiqués en première intention.

Chez la personne âgée, les changements des paramètres pharmacologiques liés au vieillissement physiologique, les comorbidités et la polymédication augmentent les risques d'interactions médicamenteuses, de surdosage et d'effets indésirables. Ainsi pour chaque antalgique utilisé, le pharmacien choisit d'utiliser la posologie minimale efficace et si besoin d'augmenter progressivement les doses (Start low ! Go slow !). Il évalue régulièrement la balance bénéfiques/risques des traitements antalgiques et adapte la posologie en fonction de l'évolution nyctémérale de la douleur. Le paracétamol est alors toujours recommandé en première intention mais à la posologie de 3g par jour. Pour les AINS, les patients âgés sont sujets aux effets indésirables d'ordre gastro-intestinaux (hémorragies digestives, perforation d'ulcère). Par conséquent, le pharmacien recommande de les utiliser sur une courte période et en association avec un protecteur de la muqueuse gastrique. De plus, l'association de plusieurs antiagrégants plaquettaires entre eux ou avec des anticoagulants oraux majore le risque hémorragique, il déconseille alors fortement de les employer dans ces situations. Au niveau rénal, ces molécules actives sont susceptibles d'induire des insuffisances rénales fonctionnelles doses-dépendantes. En début de traitement et dès une augmentation posologique, il rappelle au patient la nécessité de surveiller de façon accrue la fonction rénale d'autant plus lorsque des traitements antihypertenseurs sont co-prescrits (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans).

Durant toute la durée de la grossesse, le paracétamol peut être utilisé ponctuellement.

Concernant les AINS, il est formellement proscrit de les utiliser chez la femme enceinte à partir du 6^{ème} de grossesse. Leur emploi expose le fœtus à des risques

graves d'atteintes rénales et cardio-pulmonaires pouvant être irréversibles voire létales. Le pharmacien rappelle à toute femme en âge de procréer cette contre-indication absolue.(9)

Récemment, une nouvelle étude parue dans *Human Reproduction* confirme ces recommandations d'éviter le plus possible ces médicaments au cours du premier et second trimestre de grossesse, sans compter la contre-indication formelle après 24 semaines en raison des risques cardiaques, rénaux et pulmonaires dès la première prise. Chez l'espèce humaine, les fœtus féminins constituent leur stock d'ovocytes au début de la grossesse. Après avoir analysé 185 ovaires issus d'embryons âgés de 7 à 12 semaines de développement et exposés à de l'ibuprofène et les avoir comparés à des échantillons témoins, les auteurs ont constaté une diminution des capacités prolifératives des ovogonies et une baisse de leur nombre par mort précipitée par apoptose, indépendamment de l'âge gestationnel.(16) S'agissant de l'allaitement, le pharmacien mentionne que seul le paracétamol peut être utilisé.

Quelque soit la situation, il réévalue régulièrement la douleur et la balance bénéfice/risque du traitement antalgique afin d'adapter la prise en charge pharmacologique et d'orienter si nécessaire le patient vers un médecin ou un spécialiste.

Sachant que les antalgiques font partie des spécialités de PMF les plus vendues et utilisées en automédication, il est important de chercher à connaître l'évolution de la consommation de ces médicaments à travers le monde afin de déterminer si leur utilisation est faite dans le respect des recommandations et des conseils prodigués par le pharmacien.

DEUXIÈME PARTIE : ÉTAT DES LIEUX SUR L'ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTALGIQUES DE PMF ET DES CONNAISSANCES DES PATIENTS

1. Procédure de sélection d'études pharmaco-épidémiologiques

J'ai exploité la Banque de Données en Santé Publique, la Base de données publiques des médicaments, CISMef, EM Premium et PubMed. Je suis partie des recommandations actuelles sur l'utilisation des antalgiques aux Etats-Unis, en Europe et en France. J'ai parcouru les sites web de la World Health Organization (WHO), de l'International Association for the Study of Pain (IASP), de la Food and Drug Administration (FDA), du Journal of Pain (JPAIN), de l'European Medicines Agency (EMA), Haute Autorité de Santé (HAS) et de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Mes recherches se sont concentrées sur les bases de données de santé. J'ai utilisé les mots clés : « over-the counter », « self-medication », « analgesic use », « prevalence », « trends », « patterns », « knowledge ». J'ai sélectionné des études faites durant les quinze dernières années et l'étude de leur bibliographie m'a amené à inclure d'autres études. J'ai choisi de ne pas exploiter les résultats d'enquêtes anciennes, éloignés du sujet ou faits dans des pays aux systèmes de soin différents du notre.

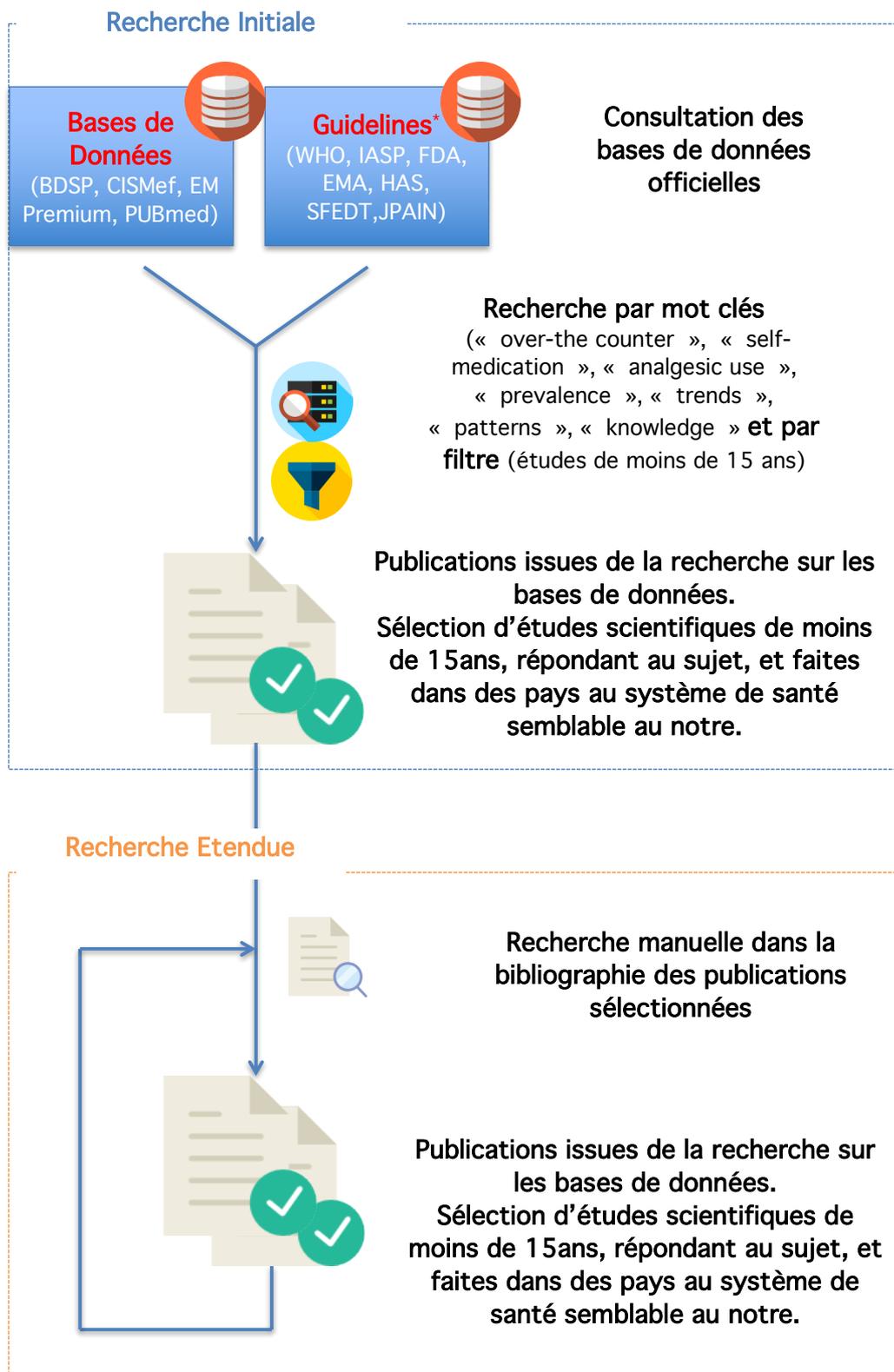
J'ai constaté qu'à travers le monde, un certain nombre de scientifiques ont soulevé les questions suivantes : quelles sont les pratiques de consommation des antalgiques en OTC dans leur pays ? Qui les utilisent fréquemment ? Comment les consomme-t-on ? Les recommandations officielles sont-elles respectées ? Les comportements des consommateurs sont-ils en rapport avec une automédication responsable ? Ou au contraire à risque ? Les conseils du pharmacien sont-ils suffisants pour garantir un bon usage ?

En lien avec les comportements de consommation, la communauté scientifique s'est interrogée au sujet des connaissances des usagers sur les antalgiques en automédication :

Que savent-ils des posologies ? des effets indésirables ? des interactions médicamenteuses ? des contre-indications ? Quelles sont leurs croyances ? Y-a-t-il un lien entre un niveau de connaissance élevé et un bon usage ? Comment peut-on améliorer l'information ? Quelle est la place du pharmacien dans l'éducation du consommateur ?

Dans un premier temps, nous allons présenter des études pharmaco-épidémiologiques dont le but était de collecter des informations sur l'usage des antalgiques de PMF. Dans un second temps, nous exposerons des travaux dont l'objectif était d'évaluer la connaissance des consommateurs. Dans un troisième temps, nous évaluerons leur impact et nous proposerons des solutions à mettre en œuvre par le pharmacien afin de promouvoir le bon usage des antalgiques de PMF.

Figure n°1 : Procédure de sélection d'études pharmaco-épidémiologiques.



* : HAS. « *Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient.* » 2008. / SFETD. « *Mise au point: prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses* ». 2011. / WHO. « *WHO guidelines on persisting pain in children* ». 2012/ EMA. « *Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain* ». 2016.

2. État des lieux de la consommation des antalgiques de PMF aux États-Unis et en Europe

2.1. La consommation des antalgiques de PMF

Les antalgiques de PMF font partie des médicaments les plus consommés à travers le monde. Généralement, ils sont bien tolérés dès lors qu'ils sont pris conformément aux recommandations. Cependant ils peuvent être source d'effets indésirables et d'autant plus dans le cadre d'un mésusage.

Aux États-Unis, l'étude The Roper de 1997 et l'étude de la National Consumers League de 2002 ont permis d'interroger près de 9000 américains sur leurs usages et leurs perceptions des risques des antalgiques en « Over The Counter » (OTC). L'ibuprofène était l'antalgique le plus utilisé dans les deux études. Dans The Roper, 17% utilisaient des AINS et parmi eux 38% consommaient simultanément des AINS de PMF et de PMO. La National Consumers League a révélé que 83% d'américains utilisaient des médicaments en OTC. Seulement 15% respectaient la dose quotidienne recommandée. Uniquement 49% n'avaient pas ressenti d'effets indésirables. 30% pensaient qu'il y avait moins de risque avec les antalgiques en OTC et 44% consommaient une dose supérieure à celle recommandée. (17) En 2003, d'après les données de la troisième Étude National d'Évaluation de la Santé et de la Nutrition (NHANES III), 147 millions d'américains avaient utilisé des antalgiques dans le mois et en particulier des médicaments OTC. Les femmes et les jeunes adultes en consommaient plus par rapport aux hommes et aux personnes-âgées. (18)

En 2002, selon les résultats de deux études de la Nurses Health Study, la prévalence de la consommation des antalgiques des américaines était importante. 20% d'entre elles utilisaient le paracétamol au moins un jour par semaine et 42% des femmes de plus de 51 ans consommaient au moins un jour par semaine des AINS.(19)

En Europe, une grande étude épidémiologique sur la douleur chronique menée dans près de 15 pays, a estimé que la moitié des patients souffrants de douleurs chroniques consommaient des antalgiques de PMF tel que 55% des AINS, 43% du paracétamol et 13% des associations avec la codéine. (20)

En Allemagne en 2015, une étude basée sur échantillon représentatif a montré qu'un allemand sur cinq utilisait des antalgiques une fois par semaine dont 12% exclusivement des médicaments OTC. La consommation des antalgiques de PMF a augmenté de 10% à 12,2% en une décennie. L'ibuprofène était l'antalgique le plus consommé suivi par l'ASPIRINE® et le paracétamol. Les femmes préféraient l'ibuprofène alors que les hommes utilisaient davantage le paracétamol. Les personnes âgées et les individus pratiquant 2 heures d'activité dans la semaine consommaient le moins ces médicaments. (21)

Dans une autre enquête menée en 2014, la consommation des antalgiques des 65-85 ans avait été évaluée à 36,7% sur 1170 sujets interrogés. Ils avaient rapporté avoir pris au moins un antalgique dans les 3 derniers mois dont 25% avaient utilisé un antalgique en OTC et parmi les personnes à risque d'interactions médicamenteuse 18% concernaient la prise d'ibuprofène.(22)

En 2002, en Turquie, une étude transversale d'environ 2000 personnes menée dans 15 villes à travers le pays, a évalué à 73% la prévalence d'utilisation des antalgiques. Un participant sur dix utilisait des médicaments non prescrits en particulier les femmes de 55 à 65 ans issues des faibles milieux socio-économiques. (23)

En Norvège, une étude transversale répétée en 2002 et 2008 dans la ville de Tromsø a étudié l'évolution de la consommation des antalgiques sur un échantillon total d'environ 4600 personnes. Elle avait grimpé de 54% à 60% pour les femmes et de 29% à 37% pour les hommes du fait d'une augmentation de l'utilisation des médicaments OTC.

Les prévalences de contre-indications et d'interactions médicamenteuses étaient respectivement de 6% et 4% et impliquaient en particulier les AINS. (24)

En 2015, de nouveau en Norvège, les habitants du nord pays ont été invité à participer à trois études de santé en répondant à des questionnaires expédiés par la poste. Au total, 47% des 44000 questionnés avaient utilisé un antalgique en OTC au moins une fois par semaine durant le mois précédant l'étude. Le paracétamol était l'antalgique le plus consommé (40%), suivi des AINS (19%) et de d'ASPIRINE® (8%). La prévalence d'utilisation était plus importante chez les femmes que chez les hommes. En fonction de l'âge, la consommation de l'ASPIRINE® augmentait tandis que celle des autres AINS diminuait et celle du paracétamol restait inchangée chez les personnes âgées. Entre 3 et 5% de concernés ont combiné l'emploi de la molécule active de PMF et de PMO.(25)

En 2005, une étude finlandaise a étudié la prévalence de consommation des antalgiques dans leur pays. Ils ont interrogé près de 4500 personnes à l'aide d'un questionnaire adressé par voie postale. La prévalence globale d'une utilisation quotidienne a été estimée à 8,5% et 13,6% avaient une consommation hebdomadaire. 8,7% utilisaient exclusivement des antalgiques prescrits et quasiment la même part (8,8%) uniquement des antalgiques en OTC tandis que 4,6% consommaient les deux catégories. La fréquence d'utilisation des antalgiques chez les finlandais comme pour les norvégiens était liée surtout à la chronicité et à l'intensité élevée de la douleur. (26)

Durant la même année, un travail écossais mené sur un échantillon représentatif de 1500 personnes a montré que 37% des questionnés avaient consommé des antalgiques de PMF dans les deux dernières semaines avec un taux significatif de mésusages. (27)

En France, en 2013 les antalgiques faisaient partie des spécialités de PMF les plus vendues. Le paracétamol était déjà le chef de file avec le DOLIPRANE®, le DAFALGAN® et l'EFFERALGAN® qui se plaçaient respectivement aux rangs numéros 1, 2 et 3 des ventes, suivi par l'association paracétamol et codéine, CODOLIPRANE® au rang 13, puis l'acide acétylsalicylique ASPEGIC® au rang 20 et l'ibuprofène avec le NUROFEN® et le NUROFENFLASH® aux rang 21 et 25. (1)

Par ailleurs, une étude menée au sein d'un service d'urgence avait montré que 54,7% des patients interrogés sur les 603 inclus avaient consommé des antalgiques dans les 3 jours précédents la consultation dont 7% étaient en situation de surdosage. Plus de la moitié des patients avait consommé des antalgiques en automédication tel que le paracétamol (78,4%) suivi des AINS (42,9%). (28)

À l'échelle mondiale, la consommation globale des antalgiques de PMF est élevée et en augmentation. En fonction des pays, elle varie en quantité et en qualité (certains préférant le paracétamol et d'autres les AINS). Ces disparités peuvent s'expliquer par des systèmes de santé, des états de santé et des rapports avec le médicament différents. En revanche, quelque soit le pays, les femmes sont celles qui les utilisent le plus. De même, l'augmentation de leur consommation avec l'âge semble être commune aux pays développés, concernant entre 20 et 30% des personnes de plus de 65 ans selon une estimation effectuée en 2004 (29) En outre, les raisons d'une automédication par antalgiques sont sensiblement identiques. Les lombalgies, les céphalées ou encore les douleurs arthrosiques sont les principales indications invoquées.

2.2. La consommation du paracétamol

Le paracétamol est l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé dans le monde. Son effet indésirable grave est sa toxicité hépatique dose-dépendante, souvent mise en cause dans les situations de surdosage volontaire comme involontaire. Les risques liés à la prise de paracétamol en automédication sont nombreux, tels que le cumul de la substance active par défaut d'identification dans certaines spécialités, ou encore son utilisation à une posologie potentiellement toxique.

Aux USA, en 2010, une étude menée sur un large panel national d'usagers de paracétamol recrutés par internet, a montré que 4,5% des usagers de paracétamol avaient pris des doses supérieures à 4g/24h au moins un jour dans une période d'une semaine (avec dans 0,7% des cas une dose supérieure à 8g/24h et une dose moyenne évaluée à 5,5g/24h). (30)

La douleur chronique, la consommation journalière de tabac ainsi qu'un recours élevé aux soins médicaux étaient associés à la prise de paracétamol en surdosage. En revanche, l'indication du paracétamol sur le conditionnement n'était pas associée à ce surdosage et l'identification du paracétamol dans les spécialités ainsi que la connaissance de la dose maximale recommandée de paracétamol réduisait la prise de paracétamol en surdosage. La même équipe de recherche a également observé sur en 2010 à partir du même échantillonnage d'utilisateurs de paracétamol que la consommation de ce médicament était supérieure à 4 g sur 3,1% des jours d'utilisation avec une consommation moyenne de 5,5g/24h. Les jours durant lesquels cette utilisation était supérieure à la norme, l'intervalle de prise n'était pas respecté. Des participants étaient en surdosage car ils consommaient simultanément d'autres spécialités à base de paracétamol. (32) En 2012, une enquête portant sur 500 sujets a montré que 24% des participants étaient à risque de prendre une dose supérieure à 4g/24h dont 5,2% excédant les 6g/24h. 45% utilisaient simultanément deux médicaments à base de paracétamol (32).

Afin d'encourager le bon usage du paracétamol de PMF, les fabricants de TYLENOL® ont abaissé la dose quotidienne maximale de TYLENOL® extra fort vendu aux États-Unis de 8 comprimés par jour (4 000 mg) à 6 comprimés par jour (3 000 mg). L'intervalle de dose est également passé de 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures à 2 comprimés toutes les 6 heures.

En Europe, en 2017 une étude suédoise a analysé l'utilisation du paracétamol chez près de 3000 jeunes adultes. La plupart des questionnés (70,5%) avaient rapporté avoir utilisé ce médicament dans les 3 mois précédant l'enquête, dont 90% l'avaient utilisé en OTC. Au total 14,2% pensaient que le paracétamol était sans risque contre 54,3% qu'il était à risque même en respectant les posologies recommandées. Un tiers était en désaccord avec le fait qu'il était moins à risque que les AINS et les trois quarts avaient notion qu'une posologie supérieure à la norme entraînait une toxicité hépatique. En Suède, les 18-25 ans consommaient le plus le paracétamol et paradoxalement ils percevaient le moins les risques liés à son utilisation. (33)

En France, comparativement aux pays anglo-saxons, la mortalité par surdosage reste relativement faible. (34) Á ce jour 238 spécialités pharmaceutiques contiennent cette substance active.(35)

Malgré un accès plus règlementé (conditionnement limité à 8g, vente uniquement en pharmacie), en 2016, 4,6% sur 302 interrogés disaient avoir recours à des prises de 2g au lieu d'1g. 7,3% s'autorisaient à prendre plus de 4g par jour et 12,9% ne laissaient que 3h d'intervalle entre les prises. Au final, 80% utilisaient la molécule correctement, en revanche 21,5% étaient en situation de surdosage involontaire potentiel. (36) Dans une autre étude réalisée l'année dernière ; la tendance était identique. 92,1% des 819 participants avaient un score de bon usage satisfaisant, tel que 97,9% respectaient le maximum de 4 prises par jour et 90% se limitaient à la posologie quotidienne de 4g. Au contraire, seulement 43,6% attendaient 6h entre les prises.(37) De même, le profil des patients interrogés était sensiblement identique : les femmes consommaient le plus ainsi que les parents et les 35-55ans.

Chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans, dans les années 2000, le paracétamol était le médicament de PMF le plus utilisé par les parents. En plus d'un emploi à but antalgique et antipyrétique, les parents l'administraient à leur enfant lorsqu'il était gardé par une tierce personne car ils lui attribuaient un effet apaisant. (38) Régulièrement, ils donnaient une mauvaise dose à leurs enfants car ils ignoraient que la posologie est en fonction du poids. Ils avaient tendance à sous doser dans 2/3 des cas et à sur doser dans 1/3 des cas. (39)

2.3. La consommation des AINS

L'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont les effets indésirables concernant notamment des troubles gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux. Les patients n'ont bien souvent pas conscience des effets indésirables et des risques d'interactions liés à leurs usages.

Aux Etats-Unis, les études The Roper (1997) et de la National Consumers League (2002) montraient que l'ibuprofène était l'antalgique OTC le plus consommé.

Parmi les 17% d'américains consommant régulièrement des AINS, 46% des utilisateurs exclusifs d'AINS en OTC pensaient que leur emploi était sans risque contre 56% des utilisateurs exclusifs d'AINS sur prescription. 60% et 29% n'avaient conscience ou ne pensaient pas qu'ils pouvaient y avoir des effets indésirables.

26% des participants consommaient plus que la dose quotidienne recommandée et 22% pensaient que des signes annonciateurs précédaient toujours les complications induites. (17) En 2005, une étude conduite au sein d'un service d'urgences évaluait à 37% le nombre de patients ayant pris des doses supérieures aux recommandations dans les trois jours précédant leur visite. (40) En 2010, la National Health Interview Survey (NHIS) a confirmé que 43 millions d'américains (19%) consommaient de l'ASPIRINE® jusqu'à trois fois par semaine pendant plus de trois mois et plus de 29 millions (12%) étaient des utilisateurs réguliers d'AINS. Comparé à 2005, la consommation globale avait augmenté de 57% pour l'ASPIRINE® et de 41% pour les AINS. Cette croissance était constante quels que soient l'âge, le sexe, la communauté et l'état de santé.

Les auteurs justifiaient cette évolution par la médiatisation du lien entre la prise régulière d'ASPIRINE® et une diminution du risque des développer des maladies cardiovasculaires, ainsi que par les préoccupations liées aux risques d'utilisation des autres antalgiques en OTC. (41) Concernant les effets rénaux, une étude prospective avait analysé l'usage des AINS en automédication chez 826 patients ayant eu une insuffisance rénale aiguë. 19% avaient utilisé des AINS, et près de 58% en consommaient avant et après leur insuffisance rénale aiguë. (42)

En Europe, une étude de 2014 montrait que 19% des 16758 allemands inclus consommaient régulièrement des AINS. Les usagers notifiaient d'avantage d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport à ceux qui n'en prenaient pas (33% vs. 24%). Parmi les personnes à haut risque de troubles digestifs, seulement 25% des utilisateurs d'AINS en OTC prenaient un traitement préventif à base d'inhibiteurs de la pompe à protons contre 51% des patients ayant reçu des AINS prescrits. (43) Aux Pays-Bas, en 2014, une enquête transversale avait pour objectif de déterminer la prévalence d'utilisation des AINS en vente libre dans la population générale et chez les patients à haut risque d'effets indésirables.

Au sein du groupe représentant la population générale, 30% (des 118 inclus) avaient utilisé des AINS en OTC dont 20% pendant plus d'une semaine et 9% à des posologies supérieures à celles recommandées.

Différemment, dans le groupe des patients à haut risque, ils étaient moins nombreux à avoir consommé des AINS en OTC (13% des 264 inclus) et encore moins à des doses supérieures à la normale (3%). En revanche, ils étaient 30% en avoir consommé pendant plus d'une semaine.(44) Au Danemark, durant la même année, 19% et 37% utilisaient respectivement de l'ASPIRINE® quotidiennement ou de façon hebdomadaire. 68% pensaient que l'utilisation de doses importantes d'ASPIRINE® était plus efficace que d'utiliser d'autres antalgiques. Les effets indésirables les plus connus étaient la douleur abdominale (32%) et l'ulcère (26%).(45)

En France, à ce jour il existe respectivement 113 et 31 spécialités pharmaceutiques pour l'ibuprofène et l'acide acétylsalicylique. (12)

Afin d'identifier les profils de consommateurs des AINS de PMF et de PMO, en 2009-2010, la base de données Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (échantillon représentatif 1/97 des systèmes nationaux d'assurance maladie) montrait que 229 477 des 526 108 patients avaient bénéficié d'au moins un AINS et parmi eux 19% utilisaient des AINS en vente libre dont 93% d'ibuprofène. Les utilisateurs de l'OTC étaient plus jeunes (39,9 vs. 47,4 ans) et plus souvent des femmes (57 vs. 53%). Une moyenne de 14,6 DDJ avait été dispensée sur 2 ans pour les AINS en OTC contre 53 pour les AINS de PMO. 93% des patients utilisant des AINS en OTC contre 60% des AINS de PMO avaient acheté moins de 30 DDJ sur 2 ans tandis que 1,5% contre 12% avait acheté plus de 90. Des comorbidités chroniques avaient été observées chez 19% des utilisateurs des AINS de PMF contre 28% des utilisateurs de PMO.(46) Par ailleurs, une étude quantitative descriptive multicentrique réalisée dans 10 cabinets médicaux et une pharmacie de la Sarthe en 2017 confirmait la tendance française. « Près de 77,8% des personnes interrogées s'automédiquaient pour se soigner rapidement. 76,6% recherchaient l'efficacité des AINS en réponse à un symptôme intense. Près de 80% avaient déjà consommé au moins un des AINS proposés dans l'étude.

L'ibuprofène (58,4%) et l'ASPIRINE® à (52,3%) étaient les médicaments les plus utilisés. Parmi les personnes de moins de 65 ans, près de 83% avaient déjà consommé un AINS contre 67% des plus de 65 ans.

Les titulaires du baccalauréat ou les personnes qui avaient mené des études supérieures en consommaient le plus, indifféremment du sexe (80%) alors que les retraités en consommaient le moins (66,1%). Près de 20% déclaraient consommer les AINS de manière quotidienne ou hebdomadaire et pour une durée moyenne inférieure à une semaine à 91%. 33% présentaient au moins une situation à risque lors de leur prise d'AINS, environ 10% avouaient avoir dépassé la posologie recommandée et encore 10% consommaient deux AINS simultanément ».(47)

Concernant l'usage des AINS durant la grossesse, en 2014, une enquête menée auprès de femmes suivies en consultation prénatale en République Démocratique du Congo montrait que près de 75% des futures mères consommaient des AINS en automédication et particulièrement durant les deux derniers trimestres. (48)

Une étude réalisée en Éthiopie, en 2012 évaluait à 90,6% le nombre de femmes utilisant des AINS depuis le début de leur grossesse.(49) Ces résultats inquiétants s'expliqueraient par un manque d'informations et de connaissances. En 2009, une étude française rapportait qu'uniquement 2% de femmes utilisaient des AINS en automédication durant leur grossesse. Elles ignoraient également les risques liés à leur utilisation.(49) Les autorités de santé rappellent régulièrement la contre-indication : « jamais d'AINS à partir du 6^{ème} mois de grossesse » auprès du grand public et des professionnels de santé afin de renforcer leur sécurisation d'emploi chez la femme enceinte. (51)

Comme l'a démontré la littérature scientifique, la prévalence de la consommation des antalgiques en automédication est forte et en constante augmentation dans le monde. Le respect des posologies recommandées et leur utilisation sur une courte durée limitent les risques d'effets indésirables. Néanmoins, il est important de renforcer la vigilance chez les groupes de population plus à risques telles que les enfants, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes âgées ou les polymédiqués.

La méconnaissance des conditions d'emploi, des effets toxiques et des contre-indications peuvent conduire à des mésusages et à la mise en péril de la santé des patients. Il paraît donc intéressant de dresser un état des lieux des connaissances des populations sur ces médicaments.

3. État des lieux sur les connaissances des patients des antalgiques de PMF aux États-Unis et en Europe

3.1. Les connaissances des antalgiques de PMF

Aux États-Unis, dans une étude effectuée en 2005, 49% des consommateurs d'antalgiques en OTC n'étaient pas inquiets au sujet d'effets indésirables potentiels. 30% pensaient qu'il y avait moins de risques à prendre des antalgiques en automédication que sur prescription. (17)

En France, une enquête transversale réalisée en 2013 au sein de 42 pharmacies montrait que 58% des 576 inclus identifiaient le paracétamol dans le DAFALGAN® et l'EFFERALGAN® et 90% dans le DOLIPRANE®. Pour l'ibuprofène, seulement 34% l'assimilaient au NUREFLEX® et 63% au NUROFEN®. Concernant l'acide acétylsalicylique, 70% était au courant que l'ASPEGIC® en contenait. Un peu plus de la moitié connaissait la dose quotidienne recommandée pour chaque médicament. En revanche, l'information sur les précautions d'emploi et les contre-indications était pauvre. 45,8% et 53,6% des interrogés pour respectivement l'ibuprofène et l'ASPIRINE® avaient notion que les AINS ne devaient pas être utilisés pendant la grossesse. Une minorité (14,1%) savait que l'ibuprofène ne doit pas être utilisé avec les anticoagulants. En général, les personnes achetant des antalgiques de PMF avaient un niveau de connaissance relativement pauvre.(52)

Ce manque d'information est d'autant plus inquiétant chez les groupes d'individus à risques comme les personnes âgées, les femmes enceintes, les enfants et les jeunes.

Une étude chinoise réalisée en 2017 avait trouvé que chez les adolescents un score faible de connaissance des effets du médicament était associé à un usage inapproprié. (53)

Chez les personnes âgées, en 2004, plus de 60% des américains interrogés n'étaient pas capables d'identifier la molécule active et 40% pensaient que les médicaments en vente libre ne pouvaient pas induire des effets indésirables en raison de leur faible dosage.(54)

En 2010, toujours aux Etats-Unis, la moitié des parents pensaient qu'il existait un risque d'addiction avec les antalgiques. (55)

En France, dans une étude portant sur le traitement de la douleur des enfants par les parents, il était observé qu'aucun parent n'avait de réticences à utiliser le paracétamol et que 24% déclaraient qu'il n'avait pas d'effet indésirable. Ils connaissaient quasiment tous le DOLIPRANE® (94%) et l'ADVIL® (99%). Malheureusement lorsqu'on leur demandait d'identifier parmi une liste les spécialités à base de paracétamol et d'ibuprofène moins de la moitié était capable de reconnaître les principes actifs. De plus, seulement 11% et 21% respectivement pour le paracétamol et l'ibuprofène étaient capables de citer correctement leurs effets indésirables. En réalité, les effets toxiques du paracétamol étaient les moins connus. Par ailleurs, plus d'un tiers administrait des doses insuffisantes à leurs enfants, et ils déclaraient ne rien faire en cas d'échec thérapeutique. Finalement, une minorité (4%) des parents avaient les connaissances nécessaires pour traiter la douleur chez leur enfant. (56)

3.2. Les connaissances du paracétamol

Considéré sans risque, le paracétamol reste malheureusement le médicament le plus impliqué dans les intoxications médicamenteuses volontaires et involontaires. Contrairement à la France, aux États-Unis les médicaments de PMF ne sont pas réservés exclusivement au monopole officinal. En réalité, les pharmacies peuvent être affiliées à des chaînes de distribution où les médicaments sont vendus en gros conditionnement.

Par exemple, le TYLENOL® est disponible en libre accès dans des boîtes de 100 comprimés. Les médicaments d'OTC y sont largement accessibles et en grande quantité. Peu de contrôles sont effectués au moment de leur vente car le pharmacien assure essentiellement la préparation et à la délivrance des médicaments de PMO. La Food and Drug Administration (FDA), face à une augmentation importante des cas d'hépatotoxicité sous paracétamol a lancé une enquête dans le but d'évaluer la perception et la connaissance des risques liés à son usage.

En 2014, la grande majorité (79% des 102 patients interrogés d'un cabinet médical) identifiait le paracétamol dans le TYLENOL® et était au courant des troubles hépatiques.

En revanche, un tiers pensait que le paracétamol et l'ibuprofène étaient le même principe actif. Seulement un quart connaissait la posologie maximale quotidienne recommandée.(57)

En 2010, une étude transversale montrait que seulement un tiers des 284 patients d'un cabinet médical américain, avait réussi à identifier la dose maximale quotidienne recommandée. 10% rapportaient une posologie quotidienne supérieure à 4g et seulement la moitié de la patientèle connaissait la toxicité hépatique.(58) En 2013, une autre enquête transversale réalisée au sein de 6 pharmacies américaines sur 88 adultes présentait les mêmes résultats. 86% et 68% connaissaient respectivement le paracétamol et une de ses indications. Les questionnés avaient tous notion qu'une consommation importante était à risque. Seulement 17% et 35% pensaient respectivement que les overdoses entraînaient la mort ou des lésions hépatiques. Une minorité (38%) dosait correctement la molécule chez les nourrissons et les enfants. Les femmes et les personnes ayant fait de longues études avaient obtenu un meilleur score de connaissance.(59) Déjà en 2011, les personnes avec un taux d'alphabétisation faible étaient plus en situation de surdosage par rapport aux personnes avec un taux d'alphabétisation important. (60)

En France, grâce à un contrôle plus strict le niveau de méconnaissance semble plus faible.

En 2016, une enquête évaluait par un auto-questionnaire le bon usage (indication, schéma posologique) et la connaissance du paracétamol (risques, identification de spécialités) chez des adultes en situation d'automédication dans des pharmacies de Lorraine. Sur les 302 patients interrogés, la plupart (86,4 %) était de « bon usager ».

En revanche, un patient sur dix s'exposait à une dose supérieure à la posologie recommandée, un sur sept témoignait d'un mauvais usage, un sur cinq se mettait potentiellement en situation de surdosage involontaire et un sur trois connaissait le risque de toxicité hépatique. Le bon usage et une bonne connaissance étaient significativement associés à une information provenant d'une source validée (pharmacien, médecin ou notice du médicament). (36)

Récemment, une étude prospective réalisée au sein d'une patientèle de cabinets de médecine générale toujours dans Metz Métropole montrait sensiblement les mêmes résultats.

« Parmi les 819 patients ayant répondu, seulement 17,9 % avaient une connaissance satisfaisante et 20,3 % étaient à risque de surdosage potentiel en particulier les patients âgés de plus de 55 ans ou appartenant aux catégories socioprofessionnelles des ouvriers et des inactifs. Le risque d'hépto-toxicité était méconnu et la prévalence des patients à risque de surdosage involontaire était estimée entre 1 et 2% de la population. »(37)

3.3. Les connaissances des AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont très utilisés en automédication. Comme tous médicaments, ils présentent des risques d'effets indésirables et d'interaction médicamenteuses nécessitant d'être connus lors de leur utilisation.

En France, une enquête transversale réalisée au sein de trois cabinets médicaux en 2013 évaluait un score de bonne ou mauvaise connaissance. Sur 147 patients inclus, la quasi majorité (97%) respectait les indications des AINS de PMF.

Un peu plus de la moitié pensait qu'ils avaient les mêmes effets indésirables que ceux prescrits. 49% n'avaient pas su identifier correctement les AINS au sein de différentes spécialités pharmaceutiques. 75 % disaient ne pas avoir été informé par un médecin ou un pharmacien des risques liés à leur emploi. 55% avaient notion qu'il fallait les prendre au milieu des repas. 63% ne connaissaient pas leurs contre-indications. 50%, 71% et 61% n'étaient pas au courant respectivement des interactions avec les anticoagulants oraux, les antiagrégants plaquettaires et certains antihypertenseurs. Seulement 60% ne les utilisaient pas durant la grossesse. Au total, le score moyen obtenu était de 4,16/11. (61) En 2014, de nouveau, un travail de Thèse de Doctorat de Médecine estimait le niveau global de connaissance d'une patientèle d'un cabinet médical. La note moyenne obtenue des 324 patients inclus était de 9,76/20. Les personnes diplômées avaient reçu une note plus haute.

En revanche, plus on avançait en âge plus le score diminuait : les 10-39 ans avaient une moyenne de 10,46/20, les 40-69 ans de 9,72/20 et les 70-89ans de 7,88/20. Environ 30% et 20% achetaient des AINS de PMF respectivement sur et sans conseil du pharmacien. Près de 80% étaient au courant du risque de douleurs épigastriques, 77% pour les ulcères gastroduodénaux, 30% pour les hémorragies, 24% pour les effets cardiovasculaires, 28% pour les effets rénaux et 15% pour l'aggravation d'une infection sous-jacente. La majorité avait notion de la prise au moment des repas et n'utilisait pas deux AINS simultanément. 72% des patients sous antiagrégants plaquettaires ou sous anticoagulants oraux consommaient des AINS durant 2 à 5 jours. (61) En 2017, également une Thèse de Doctorat de Médecine montrait que les retraités et les individus les moins diplômés identifiaient le moins les AINS. 21% pensaient que les médicaments proposés en OTC étaient moins efficaces que ceux prescrits par le médecin, en particulier les personnes âgées. Seulement, la moitié déclarait connaître le risque d'interactions médicamenteuses. Près de 55% informaient régulièrement le pharmacien de leurs traitements. 10% des femmes en âge de procréer pensaient que les AINS pouvaient être pris pendant la grossesse. Environ 15% ne connaissaient pas la co-prescription avec les inhibiteurs de la pompe à proton.

63% des personnes interrogées en pharmacie avaient été informé sur leur usage contre 30,8% des personnes du cabinet médical. Le pharmacien était la source d'information la plus citée (75,2%). (47)

S'agissant de la co-prescription avec des protecteurs gastriques, une étude espagnole menée dans 27 pharmacies en 2011 montrait que 36% des questionnés n'avaient pas été convenablement protégé vis à vis des douleurs épigastriques. 80% étaient sous protégés et 20% sur protégés. Les consommateurs des AINS en OTC étaient les moins protégés et donc les plus à risque d'effets indésirables gastriques. (63)

En République-Tchèque, en 2002, les usagers réguliers des AINS en automédication connaissaient pour environ les deux tiers les effets indésirables et les interactions médicamenteuses contre un tiers pour les nouveaux usagers. Paradoxalement ces derniers pensaient que l'automédication était sans risque.

85% jugeaient que l'information donnée par le pharmacien était suffisante mais 40% ne leur demandaient pas conseil. (64)

En 2013, dans le même pays, une enquête réalisée au sein de neuf maisons de retraite estimait le niveau de connaissance des personnes âgées. Plus de la moitié identifiait l'ibuprofène en tant qu'antalgique. Les personnes les plus jeunes et les plus instruites avaient reçu un meilleur score. En revanche près de 60% ne se rendaient pas compte des effets indésirables, et 16% pensaient qu'il n'y avait pas de risque à l'utiliser. La grande majorité (84%) n'avait pas conscience du risque d'interactions médicamenteuses. (65)

Chez la femme enceinte, une étude française menée en 2015 au Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne montrait 46% s'automédiquaient et plus d'une sur trois considérait les AINS sans danger. Une femme sur deux ne considérait pas le RHINADVIL® (ibuprofène/pseudoéphédrine) comme un AINS et environ 40 % pour l'ASPEGIC® (acétylsalicylate de lysine) et l'ASPIRINE® (acide acétylsalicylique). La perception du danger variait selon la galénique et le nom commercial.(66)

En Afrique, elles étaient près de 90% à avoir pris des AINS depuis le début de leur grossesse et la grande majorité pensaient également que l'ibuprofène et l'ASPIRINE® n'étaient pas des AINS.(48) L'éducation des femmes au sujet des risques malformatifs et obstétricaux liés à la consommation d'AINS pendant la grossesse est encore insatisfaisante.

3.4. Conclusion sur les données mondiales des connaissances des effets indésirables et du bon usage des antalgiques de PMF par les patients

Cette évaluation des connaissances et du bon usage des antalgiques de PMF suggère qu'à côté d'une majorité d'utilisateurs responsables, une proportion non négligeable d'utilisateurs est potentiellement à risque par manque de connaissances. La consommation des antalgiques en automédication se banalise alors que ces médicaments restent encore mal connus des usagers surtout en terme d'effets indésirables, de contre-indications et d'interactions médicamenteuses. Les groupes de population à risque tels que les personnes âgées, les enfants et les femmes enceintes ont les plus faibles scores de connaissance.

Il paraît nécessaire de renforcer l'information et l'éducation de ces individus automédiqués. Ces informations doivent être compréhensibles et adaptées aux personnes de faible niveau d'étude. Une revue de la littérature de 2009 montrait qu'un taux d'alphabétisation faible en matière de santé était associé à un mauvais état de santé, des inobservances, des mésusages, des dépenses de santé importantes et à un nombre élevé d'hospitalisations. Les médecins et les pharmaciens sont la première source d'information. Il paraît nécessaire de repérer précocement ces patients afin de leur délivrer des informations simples et compréhensible lors de l'achat d'antalgiques de PMF. (66)

Parallèlement, d'autres mesures visant à améliorer la connaissance globale du grand public peuvent être mises en œuvre : la création de fiches informatives, la conception d'applications numériques aidant au bon usage, l'amélioration des conditionnements avec un système d'étiquetage standardisé, le développement de programmes d'éducation thérapeutique, la mise en place de campagne d'information, etc.

Une étude prospective française, de type avant/après, réalisée en 2016-2017 montrait de manière statistiquement significative que l'utilisation d'un outil d'information écrite sur les effets indésirables des AINS améliorait les connaissances dans le temps des patients. Les bénéfices observés une semaine après remise de l'information écrite s'amélioreraient encore à un mois. (68)

Depuis 2015, la caisse nationale d'assurance maladie s'intéresse à la création d'applications numériques innovantes au service du bon usage du médicament. Chaque année, elle récompense des startups lors du Hackathon Médicament.

Aux Etats-Unis, en 2017, la FDA a réglementé l'étiquetage de tous les médicaments d'OTC. Les informations inscrites doivent désormais être simples, compréhensibles et suivre un ordre bien précis afin de rendre l'ensemble des étiquettes cohérentes. (69)

Tout récemment, afin de réduire les risques de confusion et d'interaction, l'ANSM a interdit pour les noms des médicaments en OTC l'utilisation des « marques ombrelles ». En effet, lorsqu'une marque acquiert une forte notoriété, elle décline une gamme de produits différents partageant le même nom de fantaisie. Dans son communiqué l'ANSM rejoint la communauté scientifique « le choix du nom d'un médicament n'est pas anodin et peut entraîner des risques pour les patients ou les professionnels de santé : confusion avec un autre médicament ou produit, erreur sur la population cible, les indications, la composition ou les modalités d'utilisation... ». (70)

4. Rôles du pharmacien dans le renforcement de la sécurisation des antalgiques de PMF

4.1. Loi « Hôpital, Patients, Santé et territoires » : Nouvelles missions du pharmacien

Acteur de santé de premier de recours et spécialiste du médicament, la loi « Hôpital, Patients, Santé et territoires » de 2009 définit de nouvelles missions aux pharmaciens d'officine.

D'après l'article L.5125-1-1 A, « *les pharmaciens d'officine* :

- *Contribuent aux soins de premier recours.*
- *Participent à la coopération entre professionnels de santé.*
- *Participent à la mission de service public de la permanence des soins.*
- *Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé.*
- *Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.*
- *Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement [...] qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur.*
- *Peuvent être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets.*
- *Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes. »(71)*

Ces nouvelles fonctions de pharmacien permettent de sécuriser d'avantage l'usage des antalgiques en automédication.

4.2. Expert du médicament antalgique de PMF

La plupart des patients souffrant de douleurs aiguës se rendent à la pharmacie avant de consulter un médecin. Du fait des risques liés à l'utilisation des antalgiques en automédication, le pharmacien grâce à son expertise décide d'une prise en charge officinale ou médicale. Afin de limiter la iatrogénie, il accompagne sa délivrance de conseils pertinents rappelant les conditions d'utilisation du traitement. Si nécessaire et comme proposé dans le *Livre Blanc de la douleur 2017* de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), il devrait pouvoir orienter précocement vers des structures d'évaluation et de traitement de la douleur.(72)

Les risques associés à l'utilisation des antalgiques de PMF sont liés à leurs caractéristiques pharmacologiques et à la méconnaissance de ces risques par les patients. Le pharmacien est la principale source d'information. Dans la Sarthe en 2017, 63% des interrogés avaient été informés sur les risques en pharmacie contre 9% en cabinet médical. Le pharmacien était la personne la plus influente dans le choix des médicaments en vente libre. Plus de 65% considéraient qu'il donnait suffisamment d'informations. (47) La même année, la majorité des 223 patients inclus d'une maison de santé était informée des risques liés à la consommation d'AINS en automédication. 30% affirmaient n'avoir reçu aucune information au préalable. Au sein des informés, près de la moitié l'avait été par le pharmacien ou avait consulté la notice d'utilisation. Moins d'un patient sur dix avait été averti par les médias. (68) En 2016, en Suède, durant la chute du monopole officinal, près de 80% de la population continuait à acheter les médicaments en pharmacie dont la grande majorité pour les conseils délivrés par le pharmacien. (74)(73)

Une large proportion de patients est informée par le pharmacien et lui fait confiance pour son expertise. Son rôle de conseiller paraît indispensable dans l'amélioration des connaissances et l'utilisation des traitements antalgiques d'OTC.

4.3. Acteur du réseau de soin

Le pharmacien contribue à la prise en charge pluridisciplinaire des patients douloureux. Il devrait pouvoir les orienter précocement vers des structures d'évaluation et de traitement de la douleur. En 2013, une étude menée dans un centre croate spécialisé dans l'évaluation et le traitement de la douleur chronique non cancéreuse évaluait l'accès des patients à cette structure spécialisée. La durée moyenne entre le début des douleurs et la première consultation était de 4,5 ans. Le temps d'attente moyen pour la prise de rendez-vous était de 10 jours, avec un spécialiste de 30 jours et pour un diagnostic de 90 jours. Un temps d'attente important était associé à une diminution de l'accès au soin. (74)

En attendant une prise en charge médicale, les patients s'automédiquent et risquent une surconsommation médicamenteuse. Un recours anticipé à ces centres de soins permettrait d'améliorer la prise en charge globale de la douleur, de réduire l'utilisation des traitements médicamenteux et de limiter les abus médicamenteux.

4.4. Acteur des Programmes d'éducation thérapeutiques

En collaboration avec d'autres professionnels de santé, le pharmacien participe à des programmes d'Éducation Thérapeutique. Ils ont pour but de rendre le patient acteur de sa prise en charge de la douleur. Ils lui permettent d'acquérir une autonomie, de développer des compétences, de comprendre sa douleur, les antalgiques, et d'améliorer sa qualité de vie. (76) La diffusion de ces programmes d'Éducation thérapeutique au niveau national permettrait aux pharmaciens de s'investir d'avantage dans le suivi des patients douloureux et dans la lutte contre la iatrogénie.

4.5. Acteur du suivi des patients douloureux chroniques : Entretien pharmaceutique

En 2015, une étude anglaise montrait qu'un suivi de la douleur chronique par le pharmacien en collaboration avec l'infirmière était pertinent.

Les patients étaient satisfaits de la qualité des soins apportée pour leur écoute, leurs connaissances et leurs conseils. (77) En 2012, une enquête menée auprès de 50 officines françaises montrait que 90% et 70% du personnel considéraient respectivement la douleur aiguë et la douleur chronique comme motif fréquent de demande de conseil. 100% pensaient que l'évaluation de la douleur au comptoir était indispensable et demandait toujours l'origine de la douleur. 70% des pharmaciens connaissaient l'EVA. Ils demandaient une meilleure formation afin d'améliorer la prise en charge officinale de la douleur non cancéreuse au comptoir. (78) Pour rappel, l'ANSM met à disposition des dépliants destinés à accompagner la délivrance des antalgiques de PMF.

(Annexe N°1 : Fiche informative pour le patient du bon usage de l'ASPIRINE® page 112, Annexe N°2 : Fiche informative pour le patient du bon usage du paracétamol page 113, Annexe N°3 : Fiche informative pour le patient du bon usage de l'ibuprofène page 114).

Grâce aux bilans de médication, ces entretiens pharmaceutiques destinés aux patients douloureux chroniques permettraient de détecter et d'alerter les comportements déviants de manière plus efficace.

4.6. Acteur de santé publique

Le pharmacien participe aux actions de santé publique, de prévention et de dépistage. En 2018, l'IASP a lancé un vaste programme d'éducation du public et des patients douloureux « 2018 : *The Global Year for Excellence in Pain Education* ». Il a pour but de renforcer les connaissances et l'information autour de la douleur et de sa prise en charge. En France, la mise en place d'une campagne multicanaux par les autorités de santé rappelant les principes essentiels d'une automédication responsable et les rôles du pharmacien permettrait de renforcer la sécurisation des antalgiques de PMF.

(Annexe N°4 : Fiche informative de l'ANSM pour le patient des sept règles d'or de la médication officinale page 115).

4.7. Acteur de la Pharmacovigilance et de la Pharmacodépendance

Le pharmacien contribue aux dispositifs de sécurité sanitaires. Il est vigilant face aux effets indésirables, repère les abus médicamenteux et les signale aux organismes compétents.

TROISIÈME PARTIE : RÔLES DU PHARMACIEN DANS LES MÉSUSAGES ET LES ABUS DES ANTALGIQUES DE PMF

1. Généralités sur les mésusages et les abus médicamenteux

La littérature a montré que les médicaments de PMF étaient généralement considérés comme des produits de santé moins dangereux par rapport aux médicaments de PMO. Le mésusage est défini par l'article R5121-152 du CSP, comme *« une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou aux recommandations de bonnes pratiques »* et l'abus comme *« un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives »*. (2) Ces pratiques courantes et en augmentation obligent le pharmacien à rester vigilant lors de la délivrance des antalgiques de PMF. Les substances actives les plus à risque d'usage détourné sont les médicaments dits psychoactifs à potentiel de dépendance tels que les antalgiques codéinés.

En plus de la participation du pharmacien à la Pharmacovigilance qui a pour objectif la surveillance des effets indésirables, il est aussi un informateur pour l'Addictovigilance. Cette organisation recueille et évalue les cas de mésusages, d'abus et de dépendance afin de développer l'information et la recherche autour de ces risques. D'après l'article R.5132-114 du CSP (2), *« Le pharmacien ayant connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament qu'il a délivré le déclare aussitôt au Centre régional d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ce cas a été constaté. »*. Par son devoir d'information, le pharmacien est un acteur primordial pour la prévention des risques d'abus, de mésusage et de dépendance. Il contribue de plus à la surveillance des consommations de psychotropes et alerte les autorités sanitaires sur les nouvelles tendances de ces abus et de mésusages. (79)(80)

Grâce à sa proximité et son expertise sur le bon usage des médicaments, le pharmacien est un maillon essentiel à la remontée d'informations sur les cas d'hépatites fulminantes et de céphalées par abus d'antalgiques.

2. Les hépatites sous paracétamol

2.1. Généralités sur les hépatites sous paracétamol

Le foie joue un rôle fondamental dans la métabolisation de la plupart des médicaments. Or les médicaments métabolisés ou leurs métabolites peuvent être à l'origine de lésions hépatiques. Certaines hépatites médicamenteuses comme celles induites par le paracétamol sont prévisibles et connues du fait de leur toxicité directe (reproductible chez l'animal, dose dépendante et imputabilité du médicament connue).

Chaque année, le nombre de cas d'hépatotoxicité est en augmentation constante : le paracétamol représente la première cause d'insuffisance hépatocellulaire aiguë dans de nombreux pays. L'intoxication au paracétamol peut être alors intentionnelle en cas de tentative de suicide mais aussi non intentionnelle en cas de surdosage involontaire provoqué par l'utilisation concomitante de plusieurs produits pharmaceutiques en contenant. Le seuil de toxicité habituellement admis est de 10g en une prise pour un adulte et de 150 mg/kg pour un enfant. Après absorption d'une dose toxique, des symptômes aspécifiques apparaissent tels que nausées et vomissements et douleurs abdominales. Puis arrive l'hépatite cytolytique qui peut alors se compliquer vers une insuffisance hépatique sévère voir mortelle lorsqu'elle est associée à une insuffisance rénale aiguë. Un traitement par N-acétylcystéine doit alors systématiquement mis en œuvre le plus rapidement possible. Si l'antidote n'est pas suffisant alors une transplantation hépatique peut être envisagée pour les formes les plus sévères. Par ailleurs, ce cas doit être déclaré au centre de Pharmacovigilance et une liste de tous les médicaments contenant le produit responsable est transmise au patient.

(81)(82)(84)

2.2. Prévalences des hépatites sous paracétamol et facteurs de risque

Aux États-Unis, en 2002, sur 308 insuffisances hépatiques aiguës analysées 39% étaient dues au paracétamol contre 12% pour causes virales. (84) Le pourcentage d'insuffisance hépatique aiguë sous paracétamol a bondi de 28% en 1998 à 51% en 2003. La dose moyenne ingérée avait été établie à 24g et près de la moitié des cas était de cause non intentionnelle. Parmi eux, 38% concernaient la prise simultanée de deux préparations pharmaceutiques à base de paracétamol. Les patients à risque étaient des individus souffrant de dépression, de douleur chronique, d'alcoolisme chronique, consommant des substances narcotiques et/ou utilisant simultanément plusieurs médicaments à base de paracétamol. (85) En 2006, l'analyse des données de la FDA montrait que les overdoses de paracétamol étaient responsables de 26000 hospitalisations et de près de 500 décès dont 100 accidentels chaque année. (86)

Malgré des controverses, l'utilisation du paracétamol n'est plus largement reconnue comme inoffensive à dose recommandée. La communauté scientifique semble admettre que ce médicament présente une marge thérapeutique étroite et un profil hépato toxique variable en fonction des individus et de leurs facteurs de risque. En réalité, le paracétamol pris à doses thérapeutiques peut être responsable d'une hépatite aiguë chez des individus à risque. (87) En effet, la toxicité du paracétamol est augmentée en cas d'éthylisme et tout particulièrement les jours qui suivent une forte réduction ou un arrêt de la consommation. Par un phénomène d'induction d'un complexe enzymatique hépatique appelé le cytochrome P450, la production en métabolites toxiques augmente, entraînant la nécrose du tissu hépatique. Au CHU de Lille, de 2002 à 2014, un travail rétrospectif mené sur 271 cas d'hépatite aiguë sévère liés à la prise de paracétamol avait permis de constater que près de 30% des cas d'intoxication aiguë étaient survenus après une consommation respectant les doses de paracétamol maximales journalières autorisées. Ces hépatites avaient été étiquetées « mésaventures thérapeutiques au paracétamol chez le buveur excessif » chronique après quelques jours de prises du médicament.

Près de 90% de ces patients en insuffisance hépatique consommaient quotidiennement au moins 30g d'alcool par jour soit au moins 3 verres. Ils avaient pris en moyenne 3,15g de paracétamol par 24h et sur une durée médiane de 4 jours. (88)

De même, la dénutrition et le jeûne sont des situations bien connues de toxicité hépatique exacerbée. Elles provoquent une déplétion en une enzyme détoxifiante et une induction des voies produisant les métabolites toxiques. Souffrant de dénutrition, de sarcopénie et d'une diminution des clairances hépatiques et rénales, les personnes âgées représentent un groupe d'individus à risques, pouvant développer une toxicité hépatique sous paracétamol à dose thérapeutique.(89) En France, une diminution de posologie a été établie à 3g/ 24h chez les plus de 75 ans ou les plus de 65 ans avec comorbidités. (9)

De plus, il semblerait qu'une utilisation de paracétamol chez des individus sans facteurs de risque et respectant les posologies quotidiennes recommandées ait un impact sur le foie. En 2006, une étude américaine montrait une élévation des marqueurs hépatiques à dose thérapeutique de paracétamol chez le volontaire sain. 145 personnes avaient été réparties en cinq groupes de traitement : un groupe placebo, trois groupes de combinaisons paracétamol/opiacés (oxycodone, hydromorphone et morphine) et un groupe paracétamol seul. Dans les quatre groupes recevant le paracétamol, la dose administrée était de 4 g/24 h et la durée de traitement fixée à quatorze jours. Les participants avaient chacun un programme alimentaire strictement contrôlé avec un menu unique et le même nombre de repas par jour. Il en ressortait que dans les quatre groupes recevant le paracétamol, 31% à 44% des participants présentaient une élévation des alanine amino transférases (ALAT) de plus de trois fois la norme. A l'opposé, aucun des 39 participants du groupe placebo ne présentait d'élévation enzymatique.(90)

2.3. Rôles du pharmacien dans la prévention des hépatites sous paracétamol

La toxicité hépatique du paracétamol en situation de surdosage est largement admise par la communauté scientifique. Les cas de surdosage involontaire provoqués par une consommation simultanée de médicaments contenant du paracétamol représente plus d'un tiers des hépatites aiguës paracétamol induites.

Cette proportion inquiétante est due au manque de connaissance des populations dans l'identification des principes actifs contenus dans les médicaments. Le pharmacien pourrait familiariser les patients aux DCI et insister davantage sur la composition des médicaments antalgiques. Elle s'explique également par l'utilisation bientôt révolue sur le marché des marques ombrelles sources de confusion et par la libéralisation du marché puisque les taux d'hépatites sous paracétamol sont plus élevés dans les pays où l'accessibilité aux médicaments de PMF y est facilitée.

La Suède a fait l'amère expérience de la vente du paracétamol en dehors des pharmacies. Après un accroissement important du nombre d'hospitalisations lié aux intoxications médicamenteuses, elle est revenue sur ses positions concernant la vente libre du paracétamol. Durant la libéralisation du marché, entre 2006 et 2013, le nombre d'appel au centre antipoison relevant d'une ingestion de paracétamol avait presque doublé autant que les hospitalisations liées aux cas de surdosage. Afin de protéger la santé publique dans leur pays, en 2015, les autorités suédoises ont donc de nouveau restreint l'accès aux comprimés de paracétamol, qui ne sont désormais plus que disponibles en pharmacie.(91)

La prévention des hépatites sous paracétamol passe par le rappel des recommandations de prise auprès des patients algiques. Le pharmacien insiste sur l'importance de respecter les posologies et les intervalles de prises. Il aide ces personnes à identifier les médicaments à base de paracétamol, leur explique les risques de toxicité hépatique liée au surdosage en paracétamol et leur déconseille de boire de l'alcool durant la durée du traitement. Il leur indique de lui signaler le moindre effet indésirable. Et il leur rappelle de consulter si la douleur persiste ou si l'état s'aggrave.

En parallèle, il participe aux campagnes d'information, affiche des posters explicatifs, et diffuse de la documentation.

En 2017, en réponse à l'augmentation des cas d'hépatites sous paracétamol, la FDA a lancé une vaste campagne d'information auprès des américains sur les dommages hépatiques sévères liés à un mésusage du paracétamol. En parallèle, une étude américaine de 2016 a évalué l'impact d'une icône symbolisant la présence de paracétamol sur les boîtes des médicaments le contenant. Elle réduisait de 53% le risque de faire des erreurs de médications liées aux surdosages en paracétamol. Elle aidait aussi les personnes ayant un niveau de connaissance en santé et un taux d'alphabétisation faible à mieux identifier les spécialités à base de paracétamol. (92) La FDA a publié de nouvelles recommandations concernant l'étiquetage des médicaments OTC à base de paracétamol. Les laboratoires sont désormais obligés d'avertir les consommateurs par une étiquette du risque de troubles hépatiques. Elle s'est révélée efficace pour la prévention des comportements déviants et l'amélioration des connaissances des effets indésirables. (93)(94)

En 2009, le gouvernement du Canada renforçait déjà ses mesures d'étiquetage concernant les risques d'atteintes hépatiques. Il exigeait l'ajout d'un tableau informatif apportant des renseignements facilement compréhensibles sur les risques du paracétamol ainsi que l'emploi d'un langage clair afin que les consommateurs repèrent plus distinctement les produits contenant le paracétamol.

Par ailleurs, une situation clinique moins évidente soulève de nouvelles problématiques chez les hépatologues. Les cas d'hépatites fulminantes sous paracétamol à doses thérapeutiques semblent concerner pour le moment des populations à risque tels que les dénutris, les éthyliques chroniques, et les personnes âgées. Néanmoins, l'emploi de paracétamol dans le respect des recommandations chez des individus sains paraît aussi avoir des répercussions hépatiques. Le paracétamol fait parti des médicaments les plus consommés au monde et reste l'antalgique de choix. Utilisé depuis les années cinquante et malgré un mécanisme d'action mal connu, sa balance bénéfique/risque n'est plus à démontrer. Aujourd'hui, grâce aux dispositifs de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance, les effets indésirables du médicament sur le patient sont contrôlés.

Cette surveillance réalisée grâce aux notifications des pharmaciens et des autres professionnels de santé permet d'identifier les groupes d'individus à risque et renforce la sécurité du paracétamol en automédication.

3. Les céphalées par abus médicamenteux

3.1. Généralités sur les céphalées par abus médicamenteux

Les céphalées secondaires par abus médicamenteux sont des Céphalées Chroniques Quotidiennes (CCQ) se définissant par la présence d'une céphalée survenant au moins 15 jours par mois depuis au moins trois mois. Généralement, elles affectent les patients souffrants préalablement de céphalées épisodiques dites primaires sans cause bien définie telles que les migraines. L'usage excessif d'antalgiques va alors induire le passage d'un caractère épisodique vers une évolution chronique avec entretient de la CCQ. Tous les patients douloureux chroniques consommant quotidiennement des médicaments ne développent pas de céphalées par abus médicamenteux (CAM), seuls les individus préalablement céphalalgiques ont des risques.

Cet abus médicamenteux est défini par le nombre de jours de consommation d'un traitement de crise, quelle que soit la quantité pendant une durée de trois mois. Plus spécifiquement, l'abus est défini par une prise d'au moins 15 jours par mois d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, AINS) et d'au moins 10 jours pour les opioïdes, les ergotés, les triptans et les antalgiques associant plusieurs principes actifs. L'utilisation d'un agenda sur lequel le patient note ses prises médicamenteuses est un bon outil pour confirmer l'abus.

Dans le cas des céphalées secondaires induits par un abus médicamenteux, le traitement passe par la suppression de la cause c'est à dire par la mise en place d'un sevrage médicamenteux. Il permettra de déterminer le diagnostic final, à savoir une migraine chronique en cas de persistance de la CCQ deux mois après le sevrage ou la céphalée par abus médicamenteux si la CCQ a totalement disparue.

Le sevrage se fait en général en ambulatoire. Il peut être brutal ou progressif et s'adapte au mode de vie du patient afin de limiter au maximum le risque de rechute. Il est toujours accompagné d'une démarche éducative qui permet au patient de comprendre la relation entre la prise excessive d'antalgiques et l'entretien de la CCQ. Il lui permet également de contrôler une éventuelle prise anticipatoire de ces médicaments liée à une anxiété voire à des phénomènes de dépendance. Dans ce cas une prise en charge par un addictologue et un psychologue est alors nécessaire. Enfin, elle doit l'aider à mieux distinguer la nature de ses céphalées afin de ne traiter que la migraine. (95)

3.2. Prévalences des céphalées par abus médicamenteux et facteurs de risque

La prévalence mondiale de CAM est estimée entre 1 et 2% de la population générale. Elles concernent en majorité les femmes et les personnes issues de milieux socio-économiques défavorisés. (96) En 2014, la prévalence européenne était évaluée à 3%. (97) En France, une étude de 2003 menée sur un échantillon représentatif de la population donnait la même prévalence. La sévérité des symptômes, l'impact socio-professionnel et les répercussions économiques étaient plus importantes chez les migraineux épisodiques. Seulement 7% avaient un traitement prophylactique, 88% utilisaient des antalgiques non spécifiques. (97). En 2011, une enquête suédoise montrait qu'environ 3% des 44000 personnes interrogées souffraient de maux de tête chroniques. Près de la moitié était causée par un abus médicamenteux avec une prévalence finale de 1,8%. (99) En 2012, une étude belge en pharmacies évaluait les comportements d'automédication d'environ 1200 patients migraineux. 62% utilisaient le paracétamol, 39% les AINS et 36% des spécialités contenant plusieurs antalgiques. Environ 24% étaient en situation d'abus médicamenteux et la grande majorité utilisait des spécialités contenant plusieurs antalgiques. 44% ne consultaient pas un médecin pour un diagnostic.(100) En 2015, 20% des migraineux allemands de moins de 35 ans se tournaient vers un médecin. La prise en charge était essentiellement par antalgiques de PMF associés aux conseils du pharmacien. (101)

Une anxiété généralisée, un épisode dépressif, des troubles du sommeil, un terrain migraineux et une consommation de substances psychoactives sont les principaux facteurs de risque des CAM. (102) En 2008, une étude française analysait les comportements et les facteurs de risque de dépendance aux traitements des CAM. 87% des 247 patients souffrants de CAM étaient céphalalgiques. Les traitements surconsommés comptaient les triptans (46%), les antalgiques opioïdes (43%), et les autres antalgiques (28%). Selon les critères du DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), deux tiers des patients souffraient de dépendance aux traitements. Un terrain migraineux et une addiction à un traitement psychoactif étaient les facteurs de risque à rechercher.(103) En 2005, dans une autre enquête la moitié des 1900 personnes interrogées se plaignait de CAM et 68% présentaient 3 critères sur cinq de dépendance du DSM-IV. Chez les patients souffrants de céphalées quotidiennes, les CAM étaient associées à une pharmacodépendance. (103) En 2011, une étude française évaluait qu'un tiers des patients atteints de CAM rechutera dans les 5 ans après sevrage. Les deux tiers répondaient aux critères de dépendance du DSM-IV. La consommation de substances psychoactives était associée à l'évolution d'une céphalée épisodique vers une CAM. (104)

En 2006, 2,5% d'environ 8000 patients américains souffrants de CCQ développaient une migraine. Les utilisateurs de médicaments barbituriques et opioïdes avaient un risque augmenté par rapport à ceux du paracétamol. Les AINS étaient à la fois facteur protecteur et de risque contre l'évolution vers la migraine selon la fréquence des céphalées. (106)

En 2013, une autre étude montrait aussi, que les AINS étaient facteur de risque ou protecteur lorsqu'ils étaient utilisés plus ou moins de 10 jours dans le mois. Les triptans augmentaient le risque d'évolution vers la migraine en particulier en cas de consommation fréquente. (106)

Les personnes atteintes subissent de fortes répercussions sur leur vie socio-professionnelle. (97) De plus, les CAM engendrent de nombreuses dépenses médicales tel que le coût annuel moyen par personne fut évalué à 3661 euros contre 1222 euros pour la migraine. Au total, le coût annuel pour l'Union Européenne des CAM en 2009 était estimé à 37 milliards. (108)

3.3. Rôles du pharmacien dans la prévention des céphalées par abus médicamenteux

Sachant que 50% des CCQ sont des CAM et que la grande majorité des patients se rend directement en pharmacie afin d'obtenir un soulagement immédiat, le pharmacien est un acteur essentiel de la prévention et de la prise en charge de ce problème de santé publique.

En présence de céphalées de tension épisodiques, le pharmacien repère les situations à risque de CAM : une augmentation de la fréquence des céphalées, une surconsommation médicamenteuse via le DP, une inefficacité de traitement, des facteurs psychopathologiques et des troubles du sommeil.

Il distingue alors deux groupes de patients algiques. Un premier groupe constitué d'individus dont les CAM sont causées par une prise en charge non médicale et une aggravation de la douleur. Le pharmacien les informe du risque de CAM entraînant la diminution significative de leur consommation médicamenteuse et il les incite à consulter afin d'établir un diagnostic. Un deuxième groupe formé de patients pharmacodépendants et/ou ayant des comorbidités dépressives et anxieuses qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Il les oriente vers des structures de soins adaptées. (105)

Quelle que soit la situation, le pharmacien éduque les patients à devenir acteur de leur prise en charge. Il leur recommande de tenir un agenda afin de décrire et de dénombrer les céphalées et leur consommation médicamenteuse. Il insiste sur le traitement de crise qui ne doit pas excéder 2 jours par semaine et leur rappelle d'éviter de prendre un traitement pharmacologique lors de céphalées de tension (vécues comme une « pression » ou un « serrement » de faible intensité dont leur durée maximale est une semaine). Il les avertit des facteurs déclencheurs de CAM comme la consommation de substances psychoactives (tabac, café, thé, coca-cola) et la prise d'antalgique en cas de douleurs musculo-squelettiques. (95)

Le pharmacien accompagne les patients pharmacodépendants. Il n'hésite pas aborder précocement la question de la consommation médicamenteuse avec eux.

Si nécessaire, il les oriente vers les centres antidouleurs et les incite à participer à des programmes d'éducation thérapeutique. À l'écoute, il leur apporte du soutien lors du sevrage et reste attentif aux signes de rechute. Il collabore avec le médecin traitant, et l'informe des pratiques d'automédication.

Le pharmacien participe aux campagnes d'information de Santé Publique et à la sensibilisation des patients. En 2014, une enquête suédoise montrait que 77% des 200 questionnés ignoraient le lien entre une consommation régulière d'antalgiques et le risque de CAM. 83% souhaitaient un étiquetage des antalgiques de PMF avertissant de ce risque. (109) L'utilisation de brochure explicative peut aussi réduire le risque. Une étude américaine de 2012 montrait une réduction des jours d'utilisation des antalgiques de 22 jours à 6 jours après information des patients. (110) En 2017, avec 100000 personnes touchées, le Danemark a lancé une vaste campagne multicanale d'information auprès du grand public et des professionnels de santé pour prévenir du lien entre une surconsommation d'antalgiques et la survenue de CAM. (111)

La même année, en France, un travail de Thèse de Doctorat de Pharmacie cherchait à évaluer l'état des connaissances du personnel officinal vis à vis des CAM. L'étude réalisée au sein de 25 pharmacies montrait que 43% du personnel se renseignaient systématiquement lors de la vente d'antalgiques de PMF. Seulement 20% utilisaient le dossier pharmaceutique pour repérer une surconsommation. 30% prévenaient toujours du risque de CAM et 11% proposaient l'agenda de gestion des crises aux migraineux. 40% n'avaient pas connaissance des CAM. Un très petit nombre mentionnait le recours au sevrage à leurs patients. La grande majorité les orientait vers leur médecin généraliste ou le spécialiste, et très peu recommandait le centre antidouleur. Au final, plus de 80% du personnel officinal demandaient à être formé sur la prise en charge des CAM. (112)

Le pharmacien est un acteur important dans la prévention et le repérage des CAM. Afin d'améliorer ses actions et la prise en charge des patients, il paraît nécessaire de renforcer ses connaissances et son implication au sein des réseaux de soins en particulier face aux addictions.

QUATRIÈME PARTIE : RÔLES DU PHARMACIEN DANS L'ADDICTION AUX ANTALGIQUES CODÉINÉS

J'ai fait le choix de présenter les rôles du pharmacien dans l'addiction aux antalgiques codéinés pour trois raisons essentielles :

- Ces médicaments faisaient encore partis des médicaments de PMF avant juillet 2017 et étaient les seuls opioïdes disponibles sans ordonnance.
- Les pharmaciens sont régulièrement confrontés aux mésusages et abus de la codéine. Ils doivent désormais faire face à des patients prenant conscience de leur addiction et au bord du syndrome de sevrage.
- En tant qu'acteur de premier recours, les pharmaciens ont pour missions de prévenir les conduites à risques, de repérer les signes d'alerte et d'apporter un soutien aux patients dépendants.

1. Données des RCP des spécialités renfermant des antalgiques de PMF à base de codéine

D'après le RCP des spécialités à base de codéine (113), les propriétés pharmacologiques générales, les posologies, les intervalles de prise, les contre-indications et les précautions d'emploi sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau n°3 : Données des RCP des spécialités à base de codéine

<p>Mécanisme d'action</p>	<p>La codéine est un opioïde agoniste faible. Ses propriétés antalgiques sont liées à sa métabolisation hépatique (10%) en morphine. Elle mime les effets des endorphines en se fixant sur les récepteurs opioïdes Mu. L'enzyme responsable de la biotransformation est absente chez 10 % de la population entraînant une diminution de son pouvoir antalgique. En revanche, 1 à 7% des individus sont des métaboliseurs rapides à haut risque de toxicité.</p>
<p>Paramètres pharmacocinétiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Biodisponibilité correcte. - Faible liaison aux protéines plasmatiques. - Métabolisation hépatique. - Élimination rénale.
<p>Posologie</p>	<p>Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 20 à 30 mg de codéine par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures. En cas de réponse insuffisante, la dose peut être doublée et l'intervalle entre les prises peut être diminué jusqu'à 4 heures. Il est recommandé de diviser les doses par 2 chez le sujet âgé.</p>
<p>Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Constipation. - Nausées et vomissements. - Somnolence et vertiges. - Rétention urinaire. - Bronchospasme et dépression respiratoire. - Dépendance et syndrome de sevrage.

<p>Interactions médicamenteuses</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Avec les médicaments sédatifs et les benzodiazépines : risque de sédation et de dépression respiratoire. - Avec les agonistes-antagonistes morphiniques : risque d'un syndrome de sevrage. - Avec les antagonistes partiels : risque de diminution de l'effet antalgique.
<p>Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enfants de moins de 12 ans. - Hypersensibilité. - Insuffisance respiratoire. - Asthme. - Allaitement. - Métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides : risque de toxicité importante. - Insuffisance hépatocellulaire.
<p>Précautions particulières</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale. - Insuffisance hépatique. - Personne âgée. - Interruption brutal de traitement (risque de syndrome de sevrage).

Chez les patients asthmatiques et les insuffisants respiratoires, la codéine est contre-indiquée en raison de son action dépressive sur la respiration.

De plus, son utilisation lors du dernier trimestre de grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage et une dépression respiratoire du nouveau-né.

En 2012, la FDA signalait 13 incidents graves pédiatriques, dont 10 décès et 3 dépressions respiratoires sévères liés à son utilisation. Ces signalements conduisirent à l'interdiction d'utilisation de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans, après amygdalectomie, et chez la femme allaitante. (114)

La codéine est souvent associée au paracétamol afin d'augmenter son pouvoir antalgique. Aujourd'hui, en France, une trentaine de spécialités pharmaceutiques contient cette association. Elles sont indiquées chez les patients âgés de plus de 12 ans pour lesquels les douleurs aiguës d'intensité modérée ne sont pas soulagées par le paracétamol ou l'ibuprofène seuls. (113)

2. État des lieux sur les mésusages et l'addiction aux antalgiques codéinés

Le mésusage des antalgiques opioïdes est une préoccupation de santé publique mondiale. La codéine est une substance psychoactive à potentiel de dépendance et d'abus. Une utilisation régulière durant une courte période suffit à induire une tolérance. Le patient peut alors augmenter les prises de médicament et risquer une hépatite toxique sous paracétamol (car la codéine est toujours associée au paracétamol dans les antalgiques codéinés) ou une CAM. L'étude des comportements des consommateurs d'antalgiques codéinés en vente libre est donc indispensable pour orienter les décisions concernant l'accessibilité et la sécurisation de ces médicaments.

En 2015, au niveau européen, la France se situait en quatrième position pour la consommation d'antalgiques opioïdes, derrière l'Espagne, l'Allemagne et le Royaume-Uni en tête.

De 2005 à 2015, suite au retrait du dextropropoxyphène en 2011, la consommation française globale des opioïdes faibles a diminué d'un peu plus de la moitié (- 53 %) mais celle de la codéine, du tramadol et de la poudre d'opium a augmenté. En ville, l'opioïde faible le plus consommé était la codéine. Entre 2007 et 2016, les données d'addictovigilance ont recensé 610 notifications concernant les spécialités à base de paracétamol et de codéine.

4% de ces déclarations concernaient le mésusage dont le nombre de cas a été multiplié par 2,5 de 2007 à 2016. Ils se répartissaient en quatre groupes : 439 cas pour les notifications spontanées d'abus et de dépendance, 25 cas pour le mésusage, 32 cas pour les CAM et 114 cas pour des informations diverses. Les spécialités les plus citées étaient le CODOLIPRANE® (40%), le DAFALGAN CODÉINÉ® (22%), le PRONTALGINE® (12%) et l'EFFERALGAN CODÉINÉ® (12%). Les douleurs rhumatismales et céphalalgiques constituaient les principales indications. Leurs accessibilités étaient associées aux risques de CAM, de dépendance, d'accoutumance, d'exposition à des doses toxiques de paracétamol (>60g/24H) et d'usage détourné par les jeunes (Purple Drank). (115)

Depuis quelques années, les autorités sanitaires observent un accroissement des pratiques de détournements des médicaments codéinés par des personnes à priori non usagères de drogues et n'ayant jamais consommé d'héroïne ou de Médicament Substitutif des Opiacés (MSO). Il s'agit en premier lieu de personnes devenues dépendantes suite à l'initiation d'un traitement antalgique mené à doses thérapeutiques pour des pathologies douloureuses chroniques ou après une intervention chirurgicale. Les centres de traitement spécialisés pour les usagers de drogues ont constaté un accroissement du nombre de ces patients admis en vue d'un traitement de substitution. Les consommateurs sont surtout des adultes âgés de 30 à 70 ans. On trouve en majorité des femmes qui achètent des médicaments codéinés dans différentes pharmacies afin de ne pas être repérées, des individus jeunes qui les prennent à des fins récréatives, et des polyusagers de drogues luttant contre le manque. On observe également des usagers précaires qui se reportent plus fréquemment vers les médicaments opioïdes et des jeunes usagers qui les préfèrent à l'héroïne les considérant comme des produits « plus propres ». (116)

En 2009, une étude française réalisée en pharmacies montrait que 15% des patients ayant consommé des médicaments codéinés de PMF dans le mois étaient en situation de mésusage et/ou les utilisaient pour des raisons non médicales. Une première moitié correspondait à des cas d'abus et la seconde présentait des critères de dépendance.

La population était composée majoritairement de femmes d'une cinquantaine d'années. Des patients déclaraient utiliser des antalgiques (paracétamol et codéine) pour d'autres raisons que le soulagement de la douleur.

Certains les utilisaient comme tranquillisants ou pour lutter contre le stress et d'autres pour un usage illicite. Une partie consommait des doses supérieures aux posologies recommandées telle que la dose journalière de paracétamol atteignait les 6,4g. (117)

Toujours en France, une autre enquête menée en 2013 en pharmacie, au sein d'un échantillon de 245 patients de moyenne d'âge 48,5 ans et composé à 68,5% de femmes, évaluait à 6,8% le mésusage et à 17,8% la dépendance aux antalgiques codéinés de PMF. Près de 20% les utilisaient quotidiennement depuis plus de six mois en raison de maux de tête. Plusieurs patients consommaient régulièrement des doses supérieures à celles recommandées. Des personnes dépendantes déclaraient les prendre en vue de soulager la douleur et pour d'autres raisons non spécifiées. Certains avaient ressenti des effets indésirables physiques (constipation, nausée, vertige, gastralgies) et psychologiques (humeur dépressive, anxiété, fatigue, perte de concentration, sensation d'endormissement). Une majorité continuait à augmenter les doses à cause de la persistance de la douleur. Les critères les plus fréquents de dépendance étaient liés à l'augmentation des doses, l'envie de consommer et la perte de contrôle de sa consommation. (118)

En Pologne, en 2015, la codéine faisait partie des médicaments de PMF les plus impliqués dans le mésusage. Leur vente par internet et leur libre accès étaient les causes supposées de ce détournement d'usage. (119)

En Angleterre, une étude de 2012 montrait que les personnes dépendantes trouvaient « facile » d'obtenir des médicaments codéinés en raison des rares refus de délivrance et des questions succinctes posées par le pharmacien. Une bonne présentation permettait simplement d'en avoir plus facilement. (120)

Aux USA, en 2011, près de 10 000 consultations en service d'urgences faisaient suite à une utilisation non médicale de médicaments codéinés (1,4 fois plus qu'en 2004). Environ 2500 concernaient une tentative de suicide. (121)

La même année, une enquête australienne montrait que les personnes dépendantes aux antalgiques codéinés, étaient majoritairement des jeunes issus de milieux socio-professionnels défavorisés et avec des antécédents familiaux d'addictions. Cette population consommait de façon chronique des doses supérieures aux recommandations.(122)

En 2013, une étude australienne évaluait que parmi 900 usagers de drogues injectables, 35% avaient utilisé des médicaments codéinés en OTC. Près de la moitié consommait des doses supérieures aux recommandations. Une surconsommation était associée à des douleurs plus intenses. (123) De 2004 à 2015, le plus important centre Antipoison d'Australie recensait 400 cas de mésusages liés aux antalgiques codéinés. Une augmentation significative de 19,5% par an était constatée. La moyenne d'âge des patients était de 34 ans avec une distribution identique entre les sexes. Malgré le changement de réglementation de 2010 restreignant la vente des antalgiques codéinés en pharmacie, la tendance à l'augmentation restait la même. (124)

3. Changement de réglementation des spécialités codéinées en France

Depuis 2013, une nouvelle tendance de consommation de la codéine, popularisée par le rap US, est apparue à travers le monde. Ce mélange, détourné par les adolescents et les étudiants, associe un sirop pour la toux à base de codéine, un soda (souvent le Sprite) et des bonbons. Appelé « purple drank » ou « lean » ou encore « sizzurp », son nom est tiré de la couleur violette des sirops américains qui contiennent à la fois de la codéine, un colorant et un antihistaminique contrebalançant les effets indésirables tels que la nausée et les démangeaisons.

En France comme aux Etats-Unis, ce mélange parfois accompagné d'alcool, devenu une drogue pas chère que consomment les lycéens et les étudiants lors d'évènements festifs. Ne disposant pas des mêmes sirops, les usagers français adaptent leur recette et achètent des sirops et des antihistaminiques disponibles en pharmacie sans prescription.

« On se sert du sirop EUPHON®, NEOCODION®, TUSSIPAX®, ainsi que de PHÉNERGAN® en sirop ou en cachets écrasés pour l'effet l'antihistaminique. Tous ces sirops et comprimés sont accessibles assez facilement, malgré certains regards de travers quand on demande du néo parfois.

On met entre 150 et 400ml de sirop selon la tolérance de chacun dans un grand verre on y ajoute deux comprimés écrasés de PHÉNERGAN® ou deux cuillères si c'est en sirop, on remplit le reste du verre de Sprite ou autre boisson gazeuse, on met des glaçons, on mélange, et on boit. »

Les effets recherchés sont la sensation d'euphorie et un sentiment de bien être ignorant bien souvent le risque d'accoutumance à des doses récréatives et de décès par overdose. Pour une partie des jeunes, l'usage détourné de ces spécialités n'éveille pas de crainte car ils considèrent que ceux se sont des produits de santé sûrs ayant fait l'objet de nombreux contrôles. (125)

De nombreux signalements de pharmaciens ont rapporté aux CEIP des ventes répétées ou en grandes quantités de ces médicaments à des jeunes, en particulier les week-ends. Parallèlement, les observations conduites par le dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND) de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies sur le terrain et sur internet (via le suivi des échanges sur les forums et des achats) ont mis en évidence un accroissement de l'utilisation de ces médicaments par des adolescents et des étudiants.(126)

En outre, une enquête concernant les Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) est réalisée chaque année avec pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage des antalgiques opioïdes, identifier les médicaments impliqués et évaluer leur dangerosité. En 2015, elle montrait que la codéine avait rejoint le duo tramadol et morphine imputable de près du quart des décès.(127)

En conséquence l'ANSM a émis des messages d'information et de prévention auprès des pharmaciens d'officine, des urgences pédiatriques et des services de scolarité.

Suite à l'identification de cas graves d'abus et d'usages détournés chez les adolescents et même de décès, Madame Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, a signé le 12 juillet dernier un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine ainsi que le dextrométhorphan, l'éthylmorphine ou encore la noscapine, sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance. Désormais, ce changement de réglementation oblige les patients à détenir une ordonnance afin d'obtenir toute spécialité contenant de la codéine et met aussi fin à sa vente sur internet.

Cette décision, prise en concertation avec la Direction générale de l'ANSM mais jugée rapide par l'opinion, fait suite à deux décès tragiques chez des adolescents et à 30 cas graves chez les moins de 25 ans. (128)

Cette mesure devrait être rapidement efficace puisqu'elle limite l'accès direct à ces spécialités et rappelle aux jeunes que les médicaments sont des substances actives non dénuées de risques. Elle concerne également une autre catégorie de consommateurs, celle d'adultes dépendants qui utilisent, souvent depuis des années, la codéine pour soulager une pathologie sous-jacente (douleur chronique, anxiété chronique, dépression, trouble du sommeil, dépendance auto-substituée). Ne disposant plus de leurs comprimés, ils sont en manque et s'exposent à un syndrome de sevrage brutal. Ce changement de réglementation peut donc leur permettre de rentrer dans une démarche de soins vis à vis de leur maladie et de leur addiction. Il paraît alors nécessaire de leur donner accès à des infrastructures de soins adaptés composées d'équipes pluridisciplinaires formées, telles que les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). (129)

Confronté à la détresse des patients et désirant les accompagner, le pharmacien manque de soutien de la part des autorités de santé. Savoir engager la discussion, informer les patients, leur donner des outils et les orienter vers des réseaux adaptés sont des actions indispensables à la prise en charge efficace de ces personnes en souffrance.

4. Addiction aux antalgiques codéinés

4.1. Généralités sur la pharmacodépendance et les mécanismes d'addiction à la codéine

À travers le monde, l'importante consommation de codéine engendre une multiplication des cas d'abus et de dépendance. Une consommation supérieure à la posologie maximale recommandée et/ou durant une période plus longue sont responsables d'effets indésirables. Des individus deviennent ainsi pharmacodépendants. D'après l'OMS, cette dépendance est « *un état dans lequel l'individu a besoin de doses répétées du médicament pour se sentir bien ou pour éviter de sentir mal* ». (130) Ces personnes ne sont plus capables de mesurer leurs sensations de plaisir ou de malaise et poursuivent leur consommation en dépit de la connaissance des conséquences négatives. L'installation de l'addiction peut être insidieuse suite à l'initiation d'un traitement médical. Elle peut également être volontaire suite au détournement d'antalgiques codéinés. Ceux-ci sont utilisés seuls ou en association avec d'autres psychotropes. La co-consommation est souvent destinée à la recherche d'effets plus importants ou à atténuer des effets indésirables comme par exemple dans « le purple drank ».

Physiologiquement, la pharmacodépendance se manifeste par un désordre cérébral et neurobiologique. Les propriétés renforçantes positives et négatives de la codéine sont à l'origine du maintien de sa consommation. Le renforcement positif correspond à un effet direct de la codéine sur le circuit de la récompense tandis que le renforcement négatif évite les effets désagréables du syndrome de sevrage par la poursuite de consommation. La codéine agit sur le système mésocorticolimbique et conduit à une augmentation extracellulaire de la dopamine dans le noyau accumbens. L'activation des récepteurs opioïdes présents sur les interneurons GABAergiques diminue la libération du neurotransmetteur GABA et donc l'inhibition du neurone dopaminergique.

De plus, la concentration plasmatique en codéine et la vitesse à laquelle elle atteint la circulation, conditionnent les effets renforçants positifs. À cela s'ajoutent des mécanismes impliquant d'autres neurotransmetteurs comme la libération de sérotonine et des remaniements cérébraux à long terme liés à sa prise répétée. Le réseau dopaminergique s'emballa et provoque un besoin incessant de plaisir. La sensation désagréable de syndrome de sevrage, conséquence d'une adaptation de l'organisme à une consommation chronique, devient alors la motivation principale à consommer, avec un désir irrésistible de prendre la substance (« le craving »). Enfin des stimuli associés régulièrement à la consommation du médicament, comme par exemple un moment de la journée, conditionne la libération de dopamine avant même la prise.

Parmi la diversité des traitements contre la douleur, les antalgiques opioïdes sont des médicaments puissants et incontournables. Le développement d'une accoutumance, la crainte d'abus et de dépendance sont des facteurs limitants leur accès. Néanmoins, pour la majorité des patients, l'usage médical rationnel des opioïdes entraîne peu de mésusage et de pharmacodépendance. (131) (132)

4.2. Les critères d'addiction selon le DSM-5 et le CIM-10

La période de vie située entre 15 à 25 ans est la plus propice à l'émergence des dépendances. Le comportement à risque des adolescents et des jeunes adultes facilite les premières expériences. L'usage précoce des drogues accroît les risques d'apparition d'une addiction par la suite. De plus, la vitesse d'installation de la dépendance varie en fonction des substances, le tabac et l'héroïne étant les produits les plus addictifs. (131)

Le diagnostic de l'addiction repose sur des critères stricts, fixés par des instances internationales de santé mentale. La cinquième édition du *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM)* considère un sujet ayant un trouble de l'usage de substance psychoactive, lorsqu'il présente ou a présenté au cours des douze derniers mois, au moins deux des onze critères suivants :

1. *Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.*
2. *Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit.*
3. *Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets.*
4. *Craving ou l'envie intense de consommer le produit.*
5. *Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.*
6. *Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit.*
7. *Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit.*
8. *Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.*
9. *L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.*
10. *Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :*
 - *Besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.*
 - *Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit.*
11. *Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :*
 - *Syndrome de sevrage du produit caractérisé.*
 - *Le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.*

Le trouble est alors jugé comme léger en présence de 2 à 3 critères, modérée de 4 à 5 critères, et sévère de plus de 6 critères.

Par ailleurs, la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10) de l'OMS définit six autres critères pour diagnostiquer la dépendance :

- 1. Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.*
- 2. Des difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation).*
- 3. Un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.*
- 4. Une mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.*
- 5. Un abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.*
- 6. Une poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.*

Le diagnostic est alors posé dès la présence d'au moins trois manifestations en même temps au cours de la dernière année.

À côté des patients atteints de vraies addictions, d'autres seraient en réalité des pseudo-addicts. Ils agiraient dans l'espoir de soulager leur douleur contrairement aux dépendants purs à la recherche d'autres effets.

La pseudo-addiction (*Weissman et Haddox, 1989*) est donc un comportement ressemblant à celui de l'addiction lié à la persistance de la douleur, la motivation principale étant le contrôle de la douleur. Le diagnostic différentiel reposerait sur la disparition du comportement addictif en corrélation avec la prise en charge du symptôme douloureux. (133) Une adaptation des critères de diagnostic du DSM-V et du CIM-10 spécifiques à l'addiction aux opioïdes permettrait de distinguer ces deux situations, et donnerait des résultats pertinents sur la prévalence des addictions aux antalgiques opioïdes. (134)

Tableau n°4 : Critères de différenciation des patients addicts des pseudo-addicts
(135)

	Les patients addicts	Les patients pseudo-addicts
Début	Adultes jeunes	Tout âge
Sexe	Hommes >	Femmes >
Conditions	Précaires >	Non précaires >
Effets recherchés	Usage récréationnel, syndrome de sevrage, améliorer humeur/anxiété/sommeil/performances	Soulager la douleur puis dépendance, améliorer humeur/anxiété/sommeil/performances
Substances	Médicaments +/- produits illicites	Médicaments
Acquisition	Entourage, médecins, dealers, pharmacie	Médecins, pharmacie
Médicaments	MSO et antalgiques	Antalgiques
Voie d'administration	Détournement	Respect
Dose	Élevée	Élevée
Conscience de l'addiction	Oui avec déni des conséquences	Non >

4.3. Facteurs de risques d'addictions aux antalgiques codéinés

Tous les consommateurs de médicaments codéinés ne deviennent pas dépendants. En réalité, les facteurs impliqués dans le développement de conduites addictives sont complexes et dépendent de la triade Produit-Individu-Environnement.

Les caractéristiques du produit consommé influent sur le potentiel addictif en fonction de ses propriétés pharmacologiques, des doses et de la voie d'administration. Plus l'action de la substance psychoactive est rapide, plus la dépendance sera forte. En moyenne, la codéine agit entre 30 à 45 minutes. La disponibilité du produit participe aussi au développement de l'addiction. Les antalgiques codéinés étaient auparavant accessibles sans prescription et aux alentours de 4 euros la boîte de 16 comprimés.

Les facteurs de vulnérabilité à la dépendance sont conditionnés, entre autres, par le sexe, l'âge, les antécédents médicaux, les traits de personnalité psychologique. Les personnes anxieuses, introverties, ou dépressives ont un risque accru de dépendance à la codéine. L'âge de début de consommation joue également un rôle (le purple drank chez les jeunes).

Cette variabilité interindividuelle est en partie génétique. Des modifications de gènes du système dopaminergique seraient en effet impliquées, ce qui pourrait expliquer les différences d'effets ressentis entre chaque usager.

L'environnement comme le stress, la perte de repères, un milieu socio-économique défavorisé, une situation familiale compliquée, la volonté d'appartenance à un groupe en particulier chez les adolescents sont aussi des facteurs à prendre en compte dans le développement d'une addiction. (131)(132)

4.4 Complications et répercussions des addictions aux antalgiques codéinés

La douleur chronique et l'addiction aux antalgiques codéinés sont responsables de complications similaires : troubles du sommeil, dépression, anxiété, stress, troubles fonctionnels et mésusage de substances psychoactives. Les conséquences somatiques peuvent être liées directement à l'usage excessif de la codéine (décès par overdose), ou provoquée par les effets indésirables à long terme (insuffisance respiratoire et hépatite sous paracétamol entre autres).

Une autre complication importante est le risque de syndrome de sevrage des opioïdes qui selon le DSM-V se caractérise par :

« A. *La présence de l'un ou de l'autre des éléments suivants :*

- *Cessation (ou réduction) d'une utilisation d'opioïdes qui a été importante et prolongée (plusieurs semaines).*
- *Administration d'un antagoniste des opioïdes après une période d'utilisation d'opioïdes.*

B. *Trois (ou plus) des éléments suivants se développent en quelques minutes ou quelques jours après le critère A : humeur dysphorique, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, dilatation pupillaire, piloérection ou transpiration, diarrhée, bâillement, fièvre, insomnie.*

C. *Les signes ou symptômes du critère B entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.*

D. *Les signes ou symptômes ne sont pas attribuables à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance. »*

De plus, une consommation chronique de codéine favorise le développement de troubles psychiques et cognitifs (difficultés de concentration, d'expression ou de mémorisation par exemples) ayant des répercussions scolaires (résultats en baisse, changement soudain de comportement) ou professionnels (perte d'emploi, agressivité, difficulté d'adaptation). À terme, elle aboutit à un isolement, une désocialisation, une paupérisation et une marginalisation. (136)

4.5. Prise en charge des addictions aux antalgiques codéinés

Actuellement, il existe peu de recommandations officielles. Néanmoins, les spécialistes s'accordent sur l'efficacité d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Elle repose sur la mise en place d'un sevrage progressif associé à une prise en charge psychologique, la gestion de la douleur, un accompagnement social, et si nécessaire un traitement substitutif.

Le sevrage est souvent long et semé de rechutes. Le succès dépend essentiellement de la motivation du patient et de son accompagnement.

Une enquête réalisée en 2012 par le réseau français des CEIP, auprès de médecins algologues et addictologues, évaluait les pratiques thérapeutiques face à une dépendance aux opioïdes faibles (codéine, tramadol et poudre d'opium). Les algologues privilégiaient les sevrages progressifs pour la majorité des patients (84 %). La rotation des opioïdes concernait 8 % des cas, la perfusion de Kétamine 6 %, et le MSO 2 %. Différemment, les addictologues préféraient le MSO pour plus de la moitié des patients. Toutes substances confondues, le MSO représentait 45% des cas, le sevrage progressif 50% et la rotation des opioïdes 5%. (137) En pratique, la diminution progressive des doses d'antalgiques en vue d'un sevrage total ou au retour à une consommation raisonnée est privilégiée. En situation d'échec, un traitement substitutif est instauré ou une rotation des opioïdes en cas de douleur persistante.

5. Rôles du pharmacien dans le repérage et la prise en charge d'une addiction aux antalgiques codéinés

Le pharmacien est un acteur de premier recours repérant les conduites addictives. Les signes évocateurs d'une dépendance se traduisent par une forte augmentation de consommation de médicaments codéinés, des symptômes physiques de sevrages, une difficulté à s'abstenir, un désir impérieux de consommer, des effets indésirables, un nomadisme médical, une indifférence aux risques, des problèmes relationnels sont des signes évocateurs d'une dépendance.

Savoir intervenir et engager la discussion autour de l'addiction à la codéine n'est pas chose évidente. Cela implique que le pharmacien se sente suffisamment à l'aise et formé afin que le patient soit en confiance et ouvert au dialogue. De plus, aborder la consommation de substances psychoactives nécessite du temps car la personne n'est pas toujours prête à en parler immédiatement.

Après avoir identifié des signes d'alerte, sans jugement ni à priori mais dans une approche empathique, le pharmacien peut proposer au patient de l'accompagner dans l'espace de confidentialité pour engager la discussion. (138) Il peut alors poser quatre questions essentielles résumant les critères de diagnostic d'une addiction :

- *« Consommez-vous de manière répétitive des antalgiques codéinés ?*
- *Ressentez-vous la nécessité de consommer ces médicaments de façon irrépressible et impérieuse ?*
- *Au fur et à mesure de votre consommation, avez-vous constaté que vous avez augmenté les doses pour obtenir les mêmes effets ?*
- *Vous êtes-vous déjà senti mal après avoir arrêté ? »*

Lors du dialogue, il est important d'essayer de distinguer une pseudo-addiction (consommation pour soulager une douleur) d'une véritable addiction (recherche d'effets psychotropes) en raison d'un parcours de soin différent.

Par ailleurs, depuis le changement de réglementation des spécialités codéinées, le pharmacien côtoie des patients dépendants en situation de sevrage contraint.

« Bonjour, cela fait plus d'un an que je prends des anti douleurs à base de codéine. Migraineuse de longue date je prenais des antidouleurs classiques. Après une opération j'ai eu des EFFERALGAN CODÉINE® et ce fut le début de mon addiction. A l'heure actuelle j'en prends 8/10 par jour. Sinon j'ai mal. Au dos ou à la tête. Je ne trouve pas de compromis et si je réduis la dose je me sens mal... Je ne sais pas trop comment faire car je mens à mon conjoint. Je pense à mes cachets tout le temps... Comment les prendre discrètement ? Où en acheter ? Comment puis-je arrêter avec des effets moindres du sevrage ? »

Il explique alors les symptômes d'une dépendance physique et psychique liés à une prise prolongée de doses importantes d'antalgiques codéinés. (139) Il informe les patients du risque de syndrome de sevrage des opioïdes. En fonction des individus, les signes physiques durent en moyenne dix jours avec un pic les trois premiers jours. Puis des signes psychiques, associés à une obsession et une envie importante de consommer, perdurent plusieurs mois.

Pour limiter ses effets indésirables, il est recommandé d'arrêter la codéine progressivement. En cas de rechute, l'organisme est vite en situation de surdosage et le risque de décès est non négligeable. Il est donc conseillé de se limiter à de faibles doses. (140)

Le pharmacien accompagne les patients vers une prise en charge médicale et les oriente vers les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les services hospitaliers d'addictologie et le dispositif d'aide à distance Drogues-Info-services.fr.

Ils y trouveront des professionnels de santé formés, médecins et psychologues, à leur écoute. Il leur conseille également un suivi par un algologue pour prendre en charge les douleurs. Pour les jeunes, des consultations individuelles, anonymes et gratuites dans les Points Accueil Écoute Jeunes et dans les Maisons des Adolescents leurs sont destinées. (141)

Actuellement, la connaissance du dispositif territorial sanitaire et médico-social par le pharmacien n'est pas optimale. Or, plus il connaît les partenaires spécialisés en addiction, mieux il informe précocement le patient et meilleure est la prise en charge.

Il peut contacter le médecin avec son accord et en sa présence pour le soutenir dans sa démarche de soin. Durant et après le sevrage, il le tient au courant des éventuels signes de rechute tels qu'un nomadisme médical, des polyprescriptions ou la falsification de prescription. (142) Il notifie auprès du CEIP les cas de pharmacodépendance et les Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible (OSIAP).

Cependant, les pharmaciens ont identifié des facteurs limitants leur pratique. En réalité, ils manquent de temps pour aborder la question de la dépendance avec les patients. Certains n'ont pas d'espace de confidentialité. Ils éprouvent des difficultés à reconnaître une pseudo-addiction d'une addiction vraie. Ils appréhendent d'offenser et de perdre des clients. Ils sont peu à connaître l'organisation des réseaux médicosociaux ce qui freine leur participation. Ils ressentent un manque de cohérence au sein des pratiques officinales et de soutien de la part de certains praticiens. (143)

Impliquer le pharmacien dans le repérage et la prise en charge précoce des addictions aux médicaments antalgiques passe en priorité par une formation approfondie, insistant sur les points clés d'une communication réussie, afin de mieux aborder ce sujet encore tabou.

En mars 2014, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) et la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) ont signé une convention de collaboration. Ils coopèrent pour lutter contre les conduites addictives et améliorer la prévention et la prise en charge des patients. Elle permet de former les pharmaciens au repérage, au conseil et à l'orientation des consommateurs de produits psychoactifs.

Parallèlement, d'autres mesures préventives pourraient être mises en place. La création d'une icône « *risque de détournement* » pour les médicaments concernés, apparaissant sur les logiciels de prescription et de délivrance permettrait de renforcer la vigilance des médecins et des pharmaciens. En 2015, la société savante de pharmacie d'Australie proposait un diagnostic systématique de dépendance chez tous les consommateurs de médicaments codéinés d'OTC. (143) Cette démarche pourrait être appliquée en France, elle consisterait en une évaluation du risque de dépendance avant toute prescription d'antalgiques codéinés.

Dans d'autres pays comme au Royaume-Uni, les pharmaciens continuent à délivrer ces produits sans prescription. En 2009, les autorités de santé anglaises recommandaient l'emploi d'une étiquette « *Can cause addiction. For three days use only* » inscrites sur les boîtes afin de minimiser les risques de dépendance. (144)

À travers le monde la consommation d'antalgiques codéinés est élevée. En France, en 2013, les associations de codéine se situaient au troisième rang des substances actives les plus vendues après l'ibuprofène et le paracétamol qui arrive en tête. Ces trois antalgiques cumulaient à eux seuls 20% de part du marché en ville. (1) Cette année, l'AFIPA estime une chute de 28% des ventes (ventes derniers trimestre 2017 vs dernier trimestre 2016) soit une perte de près de 12 millions d'euros pour les firmes pharmaceutiques liée au relistage des médicaments à base de codéine. (8)

Ces entreprises surfent sur une communication présentant la codéine aux professionnels de santé comme un opioïde faible (ou de palier II) donc plus sûr, mieux tolérés et moins addictif que les autres opioïdes.

En novembre 2015, la revue *Prescrire* rappelait que « *les antalgiques opioïdes dits faibles n'étaient pas plus sûrs que la morphine à faible dose. Dans les douleurs aiguës, l'association codéine et paracétamol est un peu plus efficace que le paracétamol seul et probablement pas plus efficace qu'un AINS. En pratique, il n'est pas démontré que la codéine expose à moins de risques que la morphine à dose minimale. En cas d'utilisation d'un opioïde faible, il est prudent d'être aussi vigilant qu'avec la morphine* ». (145) N'oublions donc pas que la codéine dit « opioïde faible » possède un effet antalgique par sa métabolisation en morphine dit « opioïde fort ».

CINQUIÈME PARTIE : PARTICIPATION À L'ÉLABORATION ET AU TEST D'UN QUESTIONNAIRE ADMINISTRÉ LORS D'UNE ÉTUDE TRANSVERSALE NATIONALE DU RÉSEAU FRANÇAIS D'ADDICTOVIGILANCE DANS LE CADRE DU PROJET « DANTE »

1. Introduction

Les derniers plans gouvernementaux de lutte contre la douleur ont permis d'améliorer la prise en charge de la douleur. Elle s'est accompagnée d'une augmentation de l'exposition et d'une modification de la consommation des antalgiques. D'autres événements tels que le retrait en 2011 du dextropropoxyphène, la restriction en 2013 de l'utilisation de la codéine aux enfants de plus de 12 ans, le retrait du marché du CODENFAN® et le changement de réglementation en 2017 des spécialités codéinées sont également entrés en ligne de compte. Parallèlement, les enquêtes d'addictovigilance et de pharmacovigilance ont mis en évidence une augmentation des signalements d'effets indésirables, d'abus, et de pharmacodépendances. En mai 2015, l'ANSM a lancé un appel à projets visant à dresser un état des lieux sur une période de 10 ans de la consommation d'antalgiques et de son évolution en France. Ils permettront entre autres, de définir des stratégies thérapeutiques pour une utilisation raisonnée des antalgiques des différents paliers sans en restreindre l'accès, de mieux informer les professionnels sur les risques liés à leur consommation et de prendre des mesures de santé publique proportionnées en faveur de leur bon usage.

Par ailleurs, de nombreux pays cherchent également à évaluer les consommations et les connaissances des populations sur les antalgiques. Une prise de conscience générale apparaît sur l'importance d'analyser les pratiques d'utilisation en automédication de ces médicaments les plus consommés au monde. En effet, comme décrit dans la littérature, les conditions réelles d'usage ne sont pas toujours conformes à celles présentées dans la notice aux patients ou décrites par les pharmaciens.

Les patients s'exposent alors à des risques d'effets indésirables, de iatrogénie médicamenteuse et d'addiction.

Dans ce contexte, l'étude sur l'automédication par antalgiques de prescription médicale facultative (PMF) du projet « DANTE » (*Une Décennie D'Antalgiques En France*) du réseau français d'addictovigilance, a pour objectif de remédier au déficit actuel d'informations sur l'usage des médicaments antalgiques de PMF en automédication.

2. Objectifs de l'étude sur l'automédication par antalgiques de prescription médicale facultative (PMF) du projet DANTE

Au travers d'une enquête transversale basée sur les réponses à un questionnaire par les patients pratiquant l'automédication par antalgique de PMF (paracétamol, ASPIRINE®, ibuprofène et codéine associée au paracétamol) contre la douleur. Ce projet co-piloté par les CEIP-Addictovigilance de Nantes et de Toulouse avait pour objectifs d'étudier :

- Le respect des indications (types de douleur).
- L'ancienneté du traitement antalgique.
- Le respect des posologies et de la durée de prise.
- L'existence d'effets indésirables.
- La perception du risque d'effets indésirables à dose thérapeutique et en cas de surdosage.
- L'existence de troubles de l'usage (abus/pharmacodépendance) tels que perçus par le patient, en relation ou non avec la persistance de la douleur.
- La prise concomitante d'autres médicaments avec le risque d'interactions médicamenteuses.
- Le recours supplémentaire à des stratégies non médicamenteuses à visée antalgique.

Les objectifs secondaires étaient la comparaison des données obtenues entre les différentes molécules étudiées y compris la comparaison des caractéristiques sociodémographiques des patients.

3. Participation à l'étude pilote

J'ai participé à la réalisation de l'étude pilote « DANTE » menée en pharmacie.

Dans un premier temps, j'ai proposé à l'élaboration des questionnaires. En effet, en m'appuyant sur « *l'étude prospective en pharmacie du bon usage et de la connaissance du paracétamol pris en automédication* » réalisée en 2015 par Anne-Élise Severin, Nadine Petitpain, Julien Scala-bertola et al, j'ai proposé trois questions permettant de mieux répondre aux principaux objectifs.

La première concernait le poids des patients. Poser la question : « *Quel est votre poids : ... Kg* » à la suite de celle de l'âge, donnait une information supplémentaire sur le respect et la connaissance des posologies en fonction du poids.

La seconde portait sur les autres médicaments pris simultanément en automédication mais pas uniquement pour un effet antalgique. La Question N°3 : « *Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments en automédication* : *Oui,*

lesquels : *Non* »

analysait le risque d'interactions médicamenteuses lors de la prise concomitante de médicaments de PMF. De nombreuses spécialités pharmaceutiques contenant du paracétamol ou de l'ibuprofène telles que FERVEX® ou NUROFEN RHUME® ne sont pas indiquées dans le traitement de la douleur mais utilisés dans les pathologies ORL. Un patient peut alors consommer simultanément des médicaments contenant le même principe actif pour des besoins différents et se mettre involontairement en situation de surdosage.

La troisième renseignait sur l'intervalle de prises des médicaments. La question N°14 : « *Si vous prenez ce médicament plusieurs fois par jour, combien de temps laissez-vous entre les prise? heures.* » évaluait le bon usage et la connaissance du délai à respecter entre chaque prise d'antalgique.

Ces 3 questions exploitables sur les 4 molécules étudiées devaient permettre d'apporter des données essentielles au sujet des comportements de consommation et des connaissances des patients de leurs conditions d'utilisation.

(Annexe N°5 : Questionnaire « DANTE » paracétamol page 116, Annexe N°6 : Questionnaire « DANTE » ibuprofène page 118, Annexe N°7 : Questionnaire « DANTE » codéine page 120, Annexe N°8 : Questionnaire « DANTE » ASPIRINE® page 122).

Dans un second temps, j'ai participé à l'analyse des questionnaires remplis dans deux pharmacies « test » en banlieue toulousaine et en campagne tarnaise pour de la phase pilote. Le but était de s'assurer de la faisabilité de l'étude dans les conditions prévues et de la compréhension des questionnaires par les patients. Cette étude étant pilotée par les CEIP-A de Nantes et de Toulouse, le test des questionnaires était effectué dans plusieurs pharmacies de la région de rattachement de ces deux CEIP-A. Les réponses aux questionnaires testés avaient conduit à apporter quelques modifications dans le libellé de questions.

4. Résultats et discussion

Cette étude à l'échelle nationale a été réalisée fin septembre 2016. L'inclusion des patients et la distribution du questionnaire ont été faites par les pharmaciens d'officine appartenant au réseau des pharmaciens sentinelles des CEIP-A. 1325 pharmacies françaises ont été sollicitées. Les résultats de cette étude seront présentés au congrès de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique à Toulouse en juin 2018. Le résumé des résultats de ce travail est le suivant:

Les taux de participation des pharmacies et des patients ont été respectivement de 41,7% et 60,6%. Au total, 949 questionnaires remplis ont été analysés avec une répartition égale entre les quatre substances étudiées. Un grand nombre de données manquantes sur les items liés au dosage et à la fréquence d'ingestion par jour a été observé. Parmi les répondants à ces questions, un surdosage (dose par prise et/ou par jour et/ou fréquence) concernait environ 10% des patients utilisant de l'ASPIRINE®, de la codéine en association ou du paracétamol. Pour le paracétamol, 23,9% des répondants ont déclaré prendre 4 g/jour et pour 3,7% ce dosage était plus élevé (jusqu'à 6 g/jour). Pour les utilisateurs de codéine en association avec le paracétamol, la dose de paracétamol pourrait atteindre 18,4 g/jour.

Le dosage par jour pourrait atteindre 5g/jour pour l'aspirine utilisée seule ou en combinaison avec de la codéine. Pour l'ibuprofène, le surdosage concernait 39% des répondants, principalement en raison d'un apport plus fréquent que recommandé. Si seulement 10% des utilisateurs d'ASPIRINE®, d'ibuprofène et de codéine ne connaissaient pas le risque d'effets indésirables en cas de surdosage, ce taux est passé à 20% pour le paracétamol. Un abus de paracétamol ou de codéine en association avec du paracétamol a été observé respectivement chez 2,3% et 10% des utilisateurs de ces substances pour traiter les maux de tête ou la migraine.

Ces résultats apportent des éléments qualitatifs et quantitatifs actualisés pour le système de santé français dans l'établissement de recommandations adaptées à la population française et aux pharmaciens concernant le bon usage et la minimisation des risques des antalgiques de PMF.

CONCLUSION

Sans remettre en cause leur intérêt thérapeutique, l'usage des antalgiques de PMF n'est pas anodin et engendre des effets indésirables liés au mécanisme d'action de ces principes actifs et de leurs métabolites. Ces médicaments étant les plus consommés au monde, leur utilisation responsable repose sur le contrôle du respect des règles de prescription et la délivrance de conseils associés par le pharmacien.

Les connaissances des patients sur le bon usage et les effets de ces médicaments, et particulièrement celles des populations à risque restent encore insuffisantes. Elles exposent les consommateurs à des risques d'effets indésirables, de mésusages, d'abus et de pharmacodépendance. Il convient que chacun dispose systématiquement d'une information individualisée sur la balance bénéfique/risque des différentes classe d'antalgiques. Même si les notices incitent à des restrictions d'usage, il paraît essentiel de renforcer le rôle du pharmacien dans la sensibilisation et l'information de la population aux principales notions pharmacologiques afin de réduire les risques liés à l'usage inapproprié des médicaments en automédication.

Grâce à sa proximité, le pharmacien est un acteur indispensable au repérage des mésusages et des abus impliquant ces substances actives. Depuis l'arrêté ministériel ordonnant le changement de réglementation des spécialités codéinées, il est confronté à des patients dépendants au bord du syndrome de sevrage. Gérer l'arrêt d'un traitement psychotrope est souvent difficile. Une fois installée, l'addiction constitue une pathologie chronique avec un risque élevé de rechute, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire. Impliquer d'avantage le pharmacien dans le repérage et la prise en charge précoce des addictions aux médicaments antalgiques passe en priorité par une formation approfondie. En effet, lui apporter les clés d'une communication réussie autour de la dépendance lui permettrait de mieux aborder ce sujet encore tabou avec les patients.

De plus, sa participation est essentielle à la performance des dispositifs de veille sanitaire. Il déclare obligatoirement les cas d'effets indésirables, d'abus et de dépendance aux systèmes de Pharmacovigilance et de Pharmacodépendance.

Les antalgiques de PMF et les opioïdes sont indispensables en clinique pour traiter les douleurs. Leurs effets indésirables, les interactions médicamenteuses, le mésusage, la crainte d'abus et de dépendance sont des facteurs qui tendent à limiter leur accès. Le développement d'études pharmaco-épidémiologiques en pharmacies comme « *DANTE* » est indispensable dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à promouvoir une utilisation raisonnée des antalgiques sans en restreindre leur accessibilité. Elles permettront également de mieux former et informer les professionnels sur les risques liés à leur consommation et de prendre des mesures de santé publique proportionnées en faveur de leur bon usage.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé. « *Ventes de médicaments en France: le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué* ». En ligne. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>.
- (2) Légifrance. « *Code de la santé publique* ». En ligne. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F8C494AA3F5A37633AF23FEA1BBEF2E5.tplgfr28s_3?idSectionTA=LEGISCTA000006171291&idTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180213.
- (3) Ordre National des Pharmaciens. « *Le pharmacien et vous - Le patient* » En ligne. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-patient/Le-pharmacien-et-vous>.
- (4) Ordre National des Pharmaciens. « *Médicaments de médication officinale: non à l'ouverture du monopole officinal! - La lettre 32* ». 2013. En ligne. Disponible sur : <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-32/Medicaments-de-medication-officinale-non-a-l-ouverture-du-monopole-officinal>.
- (5) Ordre National des Pharmaciens. « *La démographie des pharmaciens* ». 2016. En ligne. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens21>
- (6) IPSOS. « *Les Français et leur pharmacien* ». 2008. En ligne. Disponible sur : <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-leur-pharmacien>.
- (7) IPSOS. « *Les Français et l'automédication en premier recours: quelle place pour le professionnel de santé?* ». 2017. En ligne. Disponible sur : <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-lautomedication-en-premier-recours-quelle-place-pour-le-professionnel-de-sante>.
- (8) Association Française de l'industrie pour une Automédication Responsable. « *16^{ème} baromètre AFIPA 2017 des produits du selfcare* ». 2018. En ligne. Disponible sur : <http://www.afipa.org/>.

- (9) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « *Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses* » 2011. En Ligne. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf.
- (10) International Association For The Study Of Pain. « *Les paliers analgésiques de l'OMS : Sont-ils appropriés pour la douleur articulaire? De l'AINS aux opioïdes* ». FACT SCHEET No 18. 2016.P3.
- (11) Base de données publique des médicaments. « *Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE 1000 mg, comprimé* ». En ligne. Disponible sur : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60234100&typedoc=R>.
- (12) Base de données publique des médicaments. « *Résumé des caractéristiques du produit - NUROFEN 400 mg, comprimé enrobé* ». En ligne. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64911902&typedoc=R>.
- (13) Base de données publique des médicaments. « *Résumé des caractéristiques du produit - ASPIRINE UPSA 500 mg, comprimé effervescent* ». En ligne. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65265765&typedoc=R>.
- (14) Ordre National des Pharmaciens. « *Accueil Pharmaceutique des Patients Sans Ordonnance* ». Recommandations. 2011.
- (15) Accueil Qualité Officine. « *Démarche A.C.R.O.P.O.L.E.* ». En ligne. Disponible sur : <http://www.acqo.fr/Comportement/Demarche-A.C.R.O.P.O.L.E>.

- (16) S. Leverrier-Penna, R. T. Mitchell, E. Becker, et al. « *Ibuprofen Is Deleterious for the Development of First Trimester Human Fetal Ovary Ex Vivo* ». Human Reproduction. 2018. P1-12.
- (17) Wilcox CM. Wilcox, B. Cryer, G. Triadafilopoulos. « *Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs.* » Journal of Rheumatology. 2005. Vol 32. P2613-2620
- (18) Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C et al. « *Prescription and Non-Prescription Analgesic Use among the US Adult Population: Results from the c (NHANES III)* ». Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2003. Vol 12. P315-326.
- (19) G..C. Curhan, A.J. Bullock, S.E. Hankison et al. « *Frequency of Use of Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Aspirin in US Women* ». Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2002. Vol 1. P687-693.
- (20) H.Breivik, B. Collett, V. Vittorio et al. « *Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment* ». European Journal of Pain 10. 2006. Vol 10. P287.
- (21) G. Sarganas, A.K. Buttery, W. Zhuang et al. « *Prevalence, Trends, Patterns and Associations of Analgesic Use in Germany* ». BMC Pharmacology & Toxicology. 2015. Vol16. P28.
- (22) A. Freytag, R. Quinzler, M. Freitag, et al. « *Use and potential risks of over-the-counter analgesics* ». Schmerz. 2014. Vol 28. P175-182.
- (23) O. Ozkan, H. Onur, S. Erdine et al. « *Use of Analgesics in Adults with Pain Complaints: Prevalence and Associated Factors, Turkey* ». Revista De Saude Publica. 2009. Vol 43. P140-146.
- (24) P.J. Samuelsen, L. Slørdal, U.D. Mathisen et al. « *Analgesic use in a Norwegian general population: change over time and high-risk use - The Tromsø Study* ». BMC Pharmacology and Toxicology. 2015. Vol 16. P16.

- (25) O. Dale, P.C. Borchgrevink, O.M.S. Fredheim et al. « *Prevalence of Use of Non-Prescription Analgesics in the Norwegian HUNT3 Population: Impact of Gender, Age, Exercise and Prescription of Opioids* ». BMC Public Health. 2015. Vol 15. P461.
- (26) J.H.O. Turunen, P.T. Mäntyselkä, E.A. Kumpusalo, et al. « *Frequent analgesic use at population level: Prevalence and patterns of use* ». Pain . 2005. Vol 115. P374-381.
- (27) T. Porteous, C. Bond, P. Hannaford et al. « *How and Why Are Non-Prescription Analgesics Used in Scotland?* ». Family Practice. 2005. Vol 22. P78-85.
- (28) J. Bernard. « *Situation du surdosage antalgique en automédication en France 2009* ». Thèse de Doctorat de Médecine. Paris 2010.
- (29) C.L. Roumie et M.R. Griffin. « *Over-the-Counter Analgesics in Older Adults: A Call for Improved Labelling and Consumer Education* ». Drugs & Aging. 2004. Vol 21. P485-498.
- (30) D.W. Kaufman, J.P. Kelly, J.M. Rohay et al. « *Prevalence and Correlates of Exceeding the Labeled Maximum Dose of Acetaminophen among Adults in a U.S.-Based Internet Survey* ». Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012. Vol 24. P915-921.
- (31) M.S. Wolf, J. King, K. Jacobson et al. « *Risk of Unintentional Overdose with Non-Prescription Acetaminophen Products* ». Journal of General Internal Medicine. 2012. Vol 27. P1587-1593.
- (32) S. Shiffman, J.M. Rohay, D. Battista et al. « *Patterns of Acetaminophen Medication Use Associated with Exceeding the Recommended Maximum Daily Dose* ». Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2015. Vol 24. P915-921.
- (33) H.Hakonsen et T. Hedenrud. « *A population-based study of risk perceptions of paracetamol use among Swedes-with a special focus on young adults.* » Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2017. Vol 26. P992-997.

- (34) G. Germani, E. Theocharidou, R. Adam, et al. « *Liver Transplantation for Acute Liver Failure in Europe: Outcomes over 20 Years from the ELTR Database* ». *Journal of Hepatology* 2012. Vol 57. P288-296.
- (35) Base de données publique des médicaments. « *Accueil* ». En ligne. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>.
- (36) A.E. Severin, N. Petitpain, J. Scala-Bertola et al. « *Étude prospective en pharmacie du bon usage et de la connaissance du paracétamol pris en automédication* ». *Thérapie*. 2016. Vol 71. P287-296.
- (37) L. Cipolat, O. Loeb, C. Latache, et al. « *Le paracétamol : connaissance, usage et risque de surdosage en patientèle urbaine de médecine générale. Etude prospective descriptive transversale* ». *Thérapie*. 2017. Vol 72. P453-463.
- (38) P. Allotey, D.D. Reidpath, et D. Elisha. « *“Social Medication” and the Control of Children: A Qualitative Study of over-the-Counter Medication among Australian Children* ». *Pediatrics*. 2004. Vol 114. P378-383.
- (39) S.F. Li, B. Lacher, E.F. Crain. « *Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents* ». *Pediatric Emergency Care*. 2000. Vol 16. P394-397.
- (40) K. Heard, D. Sloss, S. Weber, et al. « *Overuse of Over-the-Counter Analgesics by Emergency Department Patients* ». *Annals of Emergency Medicine*. 2006. Vol 48. P315-318.
- (41) Y. Zhou, D.M. Boudreau et A.N. Freedman. « *Trends in the Use of Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the General U.S. Population* ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014. Vol 23.P43-50.
- (42) L. Lipworth, A.K. Khaled, J. Morse et al. « *High Prevalence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use among Acute Kidney Injury Survivors in the Southern Community Cohort Study* ». *BMC Nephrology*. 2016. Vol 17. P189.

- (43) M.M. Tielemans, L.G.M. Van Rossum, T. Eikendal et al. « *Gastrointestinal Symptoms in NSAID Users in an “Average Risk Population”: Results of a Large Population-Based Study in Randomly Selected Dutch Inhabitants* ». International Journal of Clinical Practice. 2014. Vol 68. P512-519.
- (44) A.R. Koffeman, V.E. Valkhoff, S. Celik et al. « *High-Risk Use of over-the-Counter Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Population-Based Cross-Sectional Study* ». The British Journal of General Practice. 2014. Vol 64. P191-198.
- (45) A. Pottegård, A.K. Kviesgaard, U. Hesse et al. « *Patient Characteristics among Users of Analgesic Over-the-Counter Aspirin in a Danish Pharmacy Setting* ». International Journal of Clinical Pharmacy. 2014. Vol 36. P693-696.
- (46) M. Duong, F. Salvo, A. Pariente et al. « *Usage Patterns of “over-the-Counter” vs. Prescription-Strength Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in France* ». British Journal of Clinical Pharmacology. 2014. Vol 77. P887-895.
- (47) M. Ghali. « *Représentation des patients à propos des AINS oraux en vente libre* » Thèse de Doctorat de Médecine. Sarthe 2017
- (48) A.T. Kabamba, L. Kwete Shamashanga, J.J.M Mwaba et al. « *Prévalence de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les femmes enceintes à Lubumbashi (République Démocratique du Congo)* ». The Pan African Medical Journal. 2014. Vol 18. P40-91.
- (49) C. Kassaw et N. T. Wabe. « *Pregnant Women and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Knowledge, Perception and Drug Consumption Pattern during Pregnancy in Ethiopia* ». North American Journal of Medical Sciences. 2012. Vol 4. P72-76.
- (50) C. Damase-Michel, J. Christaud, A. Berrebi et al. « *What do pregnant women know about non-steroidal anti-inflammatory drugs?* ». Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2009. Vol 18. P1034-1038.
- (51) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. « *Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6ème*

mois de la grossesse - Lettre aux professionnels de santé - ANSM». En ligne. Disponible sur :<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-la-contre-indication-de-tous-les-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

- (52) C. Grézy-Chabardès, J-P. Fournier, J. Dupouy et al. « *Patients' Knowledge About Analgesic-Antipyretic Medications Purchased in Community Pharmacies: A Descriptive Study* ». *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2015. Vol 29. P334-340.
- (53) L. Chun-Hsien, F-C. Chang, S-D. Hsu et al. « *Inappropriate self-medication among adolescents and its association with lower medication literacy and substance use* ». *PLOS One*. 2017. Vol 12. P189-191.
- (54) C. L. Roumie et M. R. Griffin « *Over-the-Counter Analgesics in Older Adults* / *SpringerLink* ». *Drugs & Aging*. 2004. Vol 21. P485-498.
- (55) R.Y.Z. Rony, M.A. Fortier, J.M.L. Chorney et al. « *Parental Postoperative Pain Management: Attitudes, Assessment, and Management* ». *Pediatrics*. 2010. Vol 125. P1375-1378.
- (56) F. Behal-De Groc, B. Tourniaire, P. Cimerman, et al. « *Que savent les parents sur les antalgiques qu'ils donnent à leurs enfants et comment les utilisent-ils en automédication?* ». 20^{ème} Journée La douleur de l'enfant. 2013. P35-38.
- (57) D.M. Dankenbring et C.M. Herndon. « *Patient Perception and Knowledge of Acetaminophen in a Large Family Medicine Service* ». *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2014. Vol 28. P109-116.
- (58) L.B. Hornsby, H.P. Whitley, E. Kelly Hester et al. « *Survey of patient knowledge related to acetaminophen recognition, dosing, and toxicity* ». *Journal of the American Pharmacists Association*. 2010. Vol 50. P485-489.

- (59) J. Hurwitz, S. Sands, E. Davis et al. « *Patient Knowledge and Use of Acetaminophen in Over-the-Counter Medications* ». Journal of the American Pharmacists Association. 2014. Vol 54. P19-26.
- (60) D.W. Kaufman, J.P. Kelly D.R. Battista et al. « *Relation of Health Literacy to Exceeding the Labeled Maximum Daily Dose of Acetaminophen* ». American Journal of Preventive Medicine. 2016.Vol 50. P183-190.
- (61) M. Lacherey. « *Evaluation des pratiques et des connaissances des patients à propos des AINS oraux en vente libre* ». Thèse de Doctorat de Médecine. Reims 2013.
- (62) Sivry P. « *Anti-inflammatoires non stéroïdiens consommés en automédication : évaluation du niveau de connaissance de 334 patients de cabinets de médecine générale des Alpes- Maritimes* ». Thèse de Doctorat de Médecin. Nice 2014.
- (63) E. López-Pintor et B. Lumbreras. « *Use of Gastrointestinal Prophylaxis in NSAID Patients: A Cross Sectional Study in Community Pharmacies* ». International Journal of Clinical Pharmacy. 2011. Vol 33. P155-164.
- (64) B. Macesková. « *Knowledge of patients about OTC drugs as a result of pharmacist-patients consultations* ». Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti. 2002. Vol 51. P292-296.
- (65) P. Matoulková, M. Dosedel, B. Ruzkova et al. « *Information and Awareness Concerning Ibuprofen as an Ingredient in over the Counter Analgesics: A Questionnaire-Based Survey of Residents of Retirement Communities* ». Acta Poloniae Pharmaceutica. 2013. Vol 70. P333-338.
- (66) R. Hassoun-Barhamji, T. Raia Barjat et C. Chauleur. « *À l'ère de l'automédication, que savent les femmes enceintes des anti-inflammatoires?* » *Thérapie* 70. 2015. Vol 70. P369-376.
- (67) L. N. Ngoh. « *Health Literacy: A Barrier to Pharmacist-Patient Communication and Medication Adherence* ». Journal of the American Pharmacists Association. 2009. Vol 49. P132-146.

- (68) R. Neant. « Effets indésirables des AINS et automédication : quel est l'impact dans le temps d'un outil d'information écrite sur les connaissances des patients ? ». Thèse de Doctorat de Médecine. Dijon 2017.
- (69) US Food and Drug Administration. « *Resources for You - The Over-the-Counter Medicine Label: Take a Look* ». 2017.
- (70) Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. « L'ANSM publie ses recommandations sur les noms des médicaments - Point d'Information ». 2018. En ligne. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-publie-ses-recommandations-sur-les-noms-des-medicaments-Point-d-Information>.
- (71) Légifrance. « LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires ». 2009.
- (72) Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur. « *Livre Blanc de la douleur 2017* ». 2017.
- (73) H. Håkonsen, K.A. Sundell, J.Martinsson et al. « *Consumer Preferences for Over-the-Counter Drug Retailers in the Reregulated Swedish Pharmacy Market* ». Health Policy. 2016. Vol 120. P327-333.
- (74) T. Westerlund, S. Barzi et C. Bernsten. « *Consumer Views on Safety of Over-the-Counter Drugs, Preferred Retailers and Information Sources in Sweden: After Re-Regulation of the Pharmacy Market* ». Pharmacy Practice. 2017. Vol 15. P894.
- (75) P. Triva, M. Jukić et L. Puljak. « *Access to Public Healthcare Services and Waiting Times for Patients with Chronic Nonmalignant Pain: Feedback from a Tertiary Pain Clinic* ». Acta Clinica Croatica. 2013. Vol 52. P79-85.
- (76) Programme d'Éducation Thérapeutique Sud Yvelines des patients Dououreux Chroniques en ville.
- (77) M.A. Hadi, D.P. Alldred, M. Briggs et al. « *Effectiveness of a Community Based Nurse-Pharmacist Managed Pain Clinic: A Mixed-Methods Study* ». International Journal of Nursing Studies. 2016. Vol 53. P219-227.

- (78) J. Leclerc, L. Douay, O. Romanova et al. « *Le pharmacien d'officine et la douleur. Enquête auprès de 50 officines* ». Ouvrage « *Douleur* ». 2012. Vol 13. P102-103.
- (79) Agence National de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. « *Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance* ». En ligne. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/(offset)/4).
- (80) Ordre National des Pharmaciens. « *Abus, usage récréatif, addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament.* » Les cahiers de l'ONP n°7. 2015.
- (81) M. Seirafi A. Iten A. Hadengue. « *Paracétamol: toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque* ». Revue Médicale Suisse. 2007. Vol 3. P32629.
- (82) European Association for the Study of the Liver. « *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure* ». Journal of Hepatology. 2017. Vol 66. P1047-1081.
- (83) Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. « *Foie et médicaments (hépatite médicamenteuse)* ». 1999. En ligne. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/foie-et-medicaments-hepatite-medicamenteuse>
- (84) G. Ostapowicz, R.J. Fontana, F.V. Schiodt al. « *Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States* ». Annals of Internal Medicine. 2002. Vol 137. P947-954.
- (85) A.M. Larson, J. Polson, R.J. Fontana et al. « *Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study* ». Journal of Hepatology. 2005. Vol 42. P1364-1372.

- (86) P. Nourjah, S. R. Ahmad, C. Karwoski et al. « *Estimates of Acetaminophen (Paracetamol)-Associated Overdoses in the United States* ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006. Vol 15. P398-405.
- (87) O. Moling, E. Cairon, G. Rlmenti et al. « *Severe Hepatotoxicity after Therapeutic Doses of Acetaminophen* ». *Clinical Therapeutics*. 2006. Vol 28. P755-760.
- (88) Alexandre Louvet, Amélie Cannesson, Marie colin, et al. « *Paracétamol : risque hépatique (dose thérapeutique et surdosage)* ». Séminaire SNFGE 2010.
- (89) A.D. Kaye, A. Baluch et J.T. Scott. « *Pain Management in the Elderly Population: A Review* ». *The Ochsner Journal*. Vol 10. P179-187.
- (90) P.B. Watkins, N. Kaplowitz, J.T. Slattery et al. « *Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily : A Randomized Controlled Trial* ». *Journal of American Medical Association*. 2006. Vol 296. P87-93.
- (91) Allo docteurs. « *Pourquoi la Suède retire le paracétamol des supermarchés* ». En ligne. Disponible sur :https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/antalgiques/pourquoi-la-suede-retire-le-paracetamol-des-supermarches_16221.html.
- (92) S. Shiffman, H. Cotton, C. Jessurun et al. « *An acetaminophen icon helps reduce medication decision errors in an experimental setting* ». *Journal of the American Pharmacists Association*. 2016. Vol 56. P495-503.
- (93) R.K. Goyal, S.S. Rajan, E.J. Essien et al. « *Effectiveness of FDA's New over-the-Counter Acetaminophen Warning Label in Improving Consumer Risk Perception of Liver Damage* ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012. Vol 37. P681-685.
- (94) R.V. Sawant, R.K. Goyal, S.S. Rajan, et al. « *Factors associated with intention to engage in self-protective behavior: The case of over-the-counter acetaminophen products* ». *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2016. Vol 12. P327-335.

- (95) Lanteri-Minet Michel, Demarquay Geneviève, Alchaar Haiel et al. « *Démarche diagnostique générale devant une céphalée chronique chez le migraineux : céphalée par abus médicamenteux et migraine chronique.* » Recommandations de la SFETD. 2014.
- (96) E.S. Kristoffersen, et C. Lundqvist. « *Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment* ». Therapeutic Advances in Drug Safety. 2014. Vol 5. P87-99.
- (97) T.J. Steiner, L.J. Stovner, Z. Katsarava et al. « *The Impact of Headache in Europe : Principal Results of the Eurolight Project* ». The Journal of Headache and Pain. 2014. Vol 15. P31.
- (98) M. Lantéri-Minet, J-P. Auray, A. El Hasnaoui et al. « *Prevalence and Description of Chronic Daily Headache in the General Population in France* ». Pain. 2003. Vol 102. P143-149.
- (99) P. Jonsson, T. Hedenrud, et L. Mattias. « *Epidemiology of Medication Overuse Headache in the General Swedish Population* ». Cephalalgia An International Journal of Headache. 2011. Vol 31. P1015-1022.
- (100) E. Mehuys, K. Paemeleire, T. Van Hees, et al. « *Self-Medication of Regular Headache: A Community Pharmacy-Based Survey* ». European Journal of Neurology. 2012. Vol 19. P1093-1099.
- (101) B. Hinz. « *Self-medication of headaches* ». Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten. 2015. Vol 38. P439-441.
- (102) N.J. Wiendels, A. Knuistingh Neven, F. R. Rosendaal et al. « *Chronic Frequent Headache in the General Population: Prevalence and Associated Factors* ». Cephalalgia: An International Journal of Headache . 2006. Vol 26. P1434-1442.
- (103) F. Radat, C. Creac'h, G. Mick et al. « *Behavioral Dependence in Patients with Medication Overuse Headache: A Cross-Sectional Study in Consulting Patients Using the DSM-IV Criteria* ». Headache. 2008. Vol 48. P1026-1036.

- (104) F. Jong-Ling, S-J. Wang, S-R. Lu et al. « *Does Medication Overuse Headache Represent a Behavior of Dependence?* ». Pain. 2005. Vol 119. P49-55.
- (105) F. Radat et M. Lanteri-Minet. « *Addictive behaviour in medication overuse headache: A review of recent data* ». Revue Neurologique. 2011. Vol 167. P568-578.
- (106) M.E. Bigal, D. Serrano, D. Buse et al. « *Acute Migraine Medications and Evolution from Episodic to Chronic Migraine: A Longitudinal Population-Based Study* ». Headache. 2008. Vol 48. P1157-1168.
- (107) R.B. Lipton, D. Serrano, R.A. Nicholson et al. « *Impact of NSAID and Triptan Use on Developing Chronic Migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study* ». Headache. 2013. Vol 53. P1548-1563.
- (108) M. Linde, A. Gustavsson, L. J. Stovner, et al. « *The Cost of Headache Disorders in Europe : The Eurolight Project* ». European Journal of Neurology. 2012. Vol 19. P703-711.
- (109) J.T.F. Lai, J.D.C. Dereix, R.P. Ganepola et al. « *Should We Educate about the Risks of Medication Overuse Headache ?* » The Journal of Headache and Pain. 2014. Vol 15. P10.
- (110) M.B. Russell et C. Lundqvist. « *Prevention and Management of Medication Overuse Headache* ». Current Opinion in Neurology. 2012. Vol 25. P290-295.
- (111) L.N. Carlsen, M.L. Westergaard, J.B. Schytz et al. « *National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark* ». Cephalalgia. 2017.
- (112) D. Tharel. « Les céphalées chroniques quotidiennes induites par abus d'antalgiques. » Thèse de Doctorat de Pharmacie. Lille 2017
- (113) Base de données publique des médicaments. « Résumé des caractéristiques du produit - CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments ». En ligne. Disponible sur : <http://base->

donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60904643&typedoc=R

- (114) Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur. « *Le problème de la codéine chez l'enfant : quelles solutions ?* ». Dossier du mois. Février 2016.
- (115) Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. « *Compte rendu de la séance du 11 mai 2017- Journée d'échange partenarial sur l'usage des antalgiques opioïdes en France* ». Séance N°5 Commission des stupéfiants et psychotropes. 2017.
- (116) Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. « *Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2015-2016)* ». 2016.
- (117) L. Orriols, J. Gaillard, M. Lapeyre-Mestre et al. « *Evaluation of Abuse and Dependence on Drugs Used for Self-Medication: A Pharmacoepidemiological Pilot Study Based on Community Pharmacies in France* ». Drug Safety. 2009. Vol 32. P859-873.
- (118) A. Roussin, A. Bouyssi, L. Pouché, et al. « *Misuse and Dependence on Non-prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults : A Cross-Sectional Investigation in France* ». Plosone. 2013. Vol 8. P76499.
- (119) T. Zaprutko, D. Koligat, M. Michalak et al. « *Misuse of OTC Drugs in Poland* ». Health Policy. 2016. Vol 120. P875-881.
- (120) S. Nielsen, J. Cameron, S. Pahori et al. « *Opportunities and Challenges: Over-the-Counter Codeine Supply from the Codeine Consumer's Perspective* ». The International Journal of Pharmacy Practice. 2013. Vol 21. P161-168.
- (121) U.S. Department of Health and Human Services. « *Drug Abuse Warning Network, 2011 : National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits.* » Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2011.

- (122) S. Nielsen, J. Cameron et Nicole Lee. « *Characteristics of a Nontreatment-Seeking Sample of over-the-Counter Codeine Users: Implications for Intervention and Prevention* ». *Journal of Opioid Management*. 2011. Vol 7. P363-370.
- (123) S. Arora, A. Roxburgh, S. Nielsen et al. « *A Cross-Sectional Analysis of over-the-Counter Codeine Use among an Australian Sample of People Who Regularly Inject Drugs* ». *Drug and Alcohol Review*. 2013. Vol 32. P574-581.
- (124) R. Cairns, J.A. Brown, et N.A. Buckley. « *The Impact of Codeine Re-Scheduling on Misuse: A Retrospective Review of Calls to Australia's Largest Poisons Centre* ». *Addiction*. 2016. Vol 111. P1848-1853.
- (125) Le monde. « *Purple drank, la nouvelle drogue des ados? - Un monde cent drogues.* » 2014. En ligne. Disponible sur : <http://drogues.blog.lemonde.fr/2014/12/19/purple-drunk-la-nouvelle-drogue-des-ados/>.
- (126) Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. « *Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes - Note de synthèse* ». 2017. En ligne. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/les-usages-detournees-de-medicaments-codeines-par-les-jeunes/>.
- (127) Centre d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance-Addictovigilance . « *Décès Toxiques par Antalgiques Résultats 2015* ».
- (128) Ministère des Solidarités et de la Santé. « *Communiqué de presse* ». Le 12 juillet 2017.
- (129) Addictauvergne. « *La codéine en prescription médicale obligatoire* ». 2017. En ligne. Disponible sur : <http://www.addictauvergne.fr/codeine-prescription-medicale-obligatoire/>
- (130) World Health Organization. « *Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance - OMS, série de rapports techniques, No. 915 - Trente-troisième rapport* ». 2012.

- (131) Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. « *Pharmacodépendance : mécanismes neurobiologiques- Ipubli* ». En ligne. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=30>
- (132) A. Roussin. « Dépendance aux analgésiques opioïdes ». 6ème journée du CLUD des hôpitaux de Toulouse.
- (133) K. Condé et A. Roussin. « *Recherche de facteurs associés au développement d'une addiction chez le douloureux chronique traité par analgésiques opioïdes* ». Rapport de stage de Master I. 2010.
- (134) J. Højsted et S. Per. « *Addiction to Opioids in Chronic Pain Patients: A Literature Review* ». European Journal of Pain. 2007. Vol 11. P490-518.
- (135) H. Eid. (Chef de Pôle Addictologie Clinique au Centre Hospitalier de Pfastatt). « *Dépendance aux antalgiques opioïdes* ». Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs. 2016.
- (136) B. Nalpas. « *Addictions* ». Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. 2014. En ligne. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>.
- (137) G. Roch. « *Addictions aux antalgiques opioïdes : deux études pharmaco-épidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles* ». Thèse de Doctorat de Pharmacie. Toulouse 2014.
- (138) Intervenir-addictions.fr. « *Comment aborder et repérer l'usage de substances psychoactives?* ». Le portail des acteurs de santé. En ligne. Disponible sur : <https://intervenir-addictions.fr/comment-aborder-reperer-lusage-substances-psychoactives/>.
- (139) Drogues Info Service. « *Sevrage de la codéine* ». 2015. En ligne. Disponible sur : <http://drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/sevrage-de-la-codeine>.

- (140) Drogues Info Service. « *Sevrage codéine // interdiction vente libre* ». 2017. En ligne. Disponible sur : <http://drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/Sevrage-codeine-interdiction-vente-libre>.
- (141) Améli. « *Prise en charge de patients dépendants à la codéine: sur quelles structures s'appuyer?* ».2017. En ligne. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/prise-en-charge-de-patients-dependants-la-codeine-sur-quelles-structures-sappuyer>
- (142) Intervenir-addictions.fr. « *Pourquoi et comment orienter?* ». Le portail des acteurs de santé. En ligne. Disponible sur : <https://intervenir-addictions.fr/comment-orienter/>.
- (143) Pharmaceutical Society of Australia. « *Over-the-counter codeine-containing analgesics.* ». InPHARMAtion. 2015.
- (144) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Public Assessment Report. « *Codeine and dihydrocodeine-containing medicines: minimising the risk of addiction* ». 2009.
- (145) Prescrire. « *Douleur: les opioïdes faibles pas plus sûrs que la morphine à faible dose* ». 2015. EN ligne. Disponible sur : <http://www.prescrire.org/fr/3/31/51416/0/NewsDetails.aspx>.

ANNEXES

Annexe N°1 : Fiche informative pour le patient du bon usage de l'ASPIRINE® en automédication :

Aspirine

ATTENTION!

- Lisez toujours la notice et conservez-la avec le médicament, à l'intérieur de la boîte d'origine. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ne laissez pas ce médicament à la portée ni à la vue des enfants.
- En cas d'événement(s) indésirable(s), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Aspirine en bref

Vous venez de vous procurer un médicament contenant de l'aspirine (aussi appelée acide acétylsalicylique) et disponible en accès direct dans votre pharmacie.

L'ASPIRINE EST UN ANTI-INFLAMMATOIRE : ELLE SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.

Les conseils de votre pharmacien sur ce médicament contenant de l'aspirine



-  **Ne dépassez pas les doses indiquées dans la notice.**
-  **Respectez toujours un intervalle d'au moins 4 heures entre les prises.**
-  **En cas de persistance de la douleur plus de 5 jours ou de la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation, ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.**

Attention particulièrement :

- ◆ Chez les femmes enceintes : l'aspirine est formellement contre-indiquée à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse.
- ◆ Ne prenez pas d'aspirine si vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, d'hémorragies, d'allergie et/ou d'asthme liés à la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires (ibuprofène ou apparentés).
- ◆ Ne prenez pas d'aspirine sans avis médical si vous avez d'une maladie grave du cœur, du foie ou des reins, en particulier si vous êtes âgé(e).
- ◆ N'associez pas l'aspirine avec certains médicaments signalés dans la section « prise ou utilisation d'autres médicaments » de la notice (notamment les anticoagulants oraux, les anti-inflammatoires, etc.)

Vous ne devez jamais prendre en même temps un autre médicament contenant un anti-inflammatoire ou de l'aspirine.

Attention : de nombreux autres médicaments contiennent des anti-inflammatoires (ibuprofène ou apparentés) ou de l'aspirine (seuls ou associés à d'autres substances). Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, sous différentes formes et différents dosages.

Lisez attentivement les notices des autres médicaments que vous prenez, afin de vous assurer de l'absence d'anti-inflammatoire et/ou d'aspirine.

Annexe N°2 : Fiche informative pour le patient du bon usage du paracétamol en automédication :

Paracétamol

⚠ ATTENTION!

- Lisez toujours la notice et conservez-la avec le médicament, à l'intérieur de la boîte d'origine. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ne laissez pas ce médicament à la portée ni à la vue des enfants.
- En cas d'événement(s) indésirable(s), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr



Paracétamol en bref

Vous venez de vous procurer un médicament contenant du paracétamol et disponible en accès direct dans votre pharmacie.

LE PARACÉTAMOL SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.



Les conseils de votre pharmacien sur ce médicament contenant du paracétamol



Ne prenez pas ce médicament sans avis médical si vous souffrez d'une maladie grave du foie.



Respectez toujours un intervalle d'au moins 4 heures entre les prises, voire 6 heures chez l'enfant.



Si vous prenez en même temps un autre médicament, vérifiez qu'il ne contient pas aussi du paracétamol,

pour éviter tout risque de surdosage. En effet, de très nombreux médicaments en contiennent (seul ou associé à d'autres substances). Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, sous différentes formes et différents dosages. Pour les reconnaître, vous trouverez les informations concernant leur composition sur la boîte et dans la notice.



Ne dépassez jamais les doses indiquées dans la notice :

un surdosage en paracétamol peut endommager le foie de manière irréversible.



En cas de persistance de la douleur plus de 5 jours ou de la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation,

ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.

Annexe N°3 : Fiche informative pour le patient du bon usage de l'ibuprofène en automédication :

Ibuprofène

⚠ ATTENTION!

- Lisez toujours la notice et conservez-la avec le médicament, à l'intérieur de la boîte d'origine. En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ne laissez pas ce médicament à la portée ni à la vue des enfants.
- En cas d'événement(s) indésirable(s), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.



MÉDICAMENT :

CACHET DU PHARMACIEN

Pour plus d'informations www.afssaps.sante.fr



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Ibuprofène en bref

Vous venez de vous procurer un médicament contenant de l'ibuprofène et disponible en accès direct dans votre pharmacie.

L'IBUPROFÈNE EST UN ANTI-INFLAMMATOIRE : IL SOULAGE LA DOULEUR ET PERMET DE FAIRE BAISSER LA FIÈVRE.



Les conseils de votre pharmacien sur ce médicament contenant de l'ibuprofène



Ne dépassez pas les doses indiquées dans la notice.



L'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes permet de minimiser la survenue d'effets indésirables.



En cas de persistance de la douleur plus de 5 jours ou de la fièvre plus de 3 jours ou en cas d'aggravation, ne continuez pas le traitement sans l'avis de votre médecin.



Attention particulièrement :

- ◆ Chez les femmes enceintes, l'ibuprofène est formellement contre-indiqué à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse.
- ◆ Ne prenez pas d'ibuprofène si vous avez des antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, d'hémorragies digestives, d'allergie et/ou d'asthme liés à la prise d'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires ou d'aspirine.
- ◆ Ne prenez pas d'ibuprofène sans avis médical si vous avez une maladie grave du cœur, du foie ou des reins et si vous souffrez d'hypertension artérielle, en particulier si vous êtes âgé(e).



Respectez toujours un intervalle d'au moins 6 heures entre les prises.



Vous ne devez jamais prendre en même temps un autre médicament contenant un anti-inflammatoire ou de l'aspirine.

Attention : de nombreux autres médicaments contiennent des anti-inflammatoires (ibuprofène ou apparentés) ou de l'aspirine (seuls ou associés à d'autres substances). Ils peuvent se présenter sous différents noms de marque, sous différentes formes et différents dosages. Lisez attentivement les notices des autres médicaments que vous prenez, afin de vous assurer de l'absence d'anti-inflammatoire et/ou d'aspirine.

Annexe N°4 : Fiche informative de l'ANSM pour le patient des sept règles d'or de la médication officinale :

Tous les médicaments...

... présentent des bénéfices mais aussi des risques.
Un médicament est constitué d'une ou plusieurs substances actives destinées à guérir, soulager ou prévenir une (ou plusieurs) maladie(s) ou symptom(e)s. Ce sont les effets bénéfiques du médicament. Les médicaments peuvent aussi être à l'origine d'effets indésirables. Ces effets sont plus ou moins fréquents et graves en fonction de la substance active, de son dosage mais aussi de votre cas personnel : votre âge, vos facteurs de risque, vos antécédents médicaux...

... sont strictement contrôlés. Avant sa commercialisation, tout médicament doit obtenir une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) : c'est l'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM). Elle est une garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité d'emploi. Puis, tout au long de sa vie, le médicament est soumis à un contrôle strict et une surveillance permanente.

En savoir plus

Consultez le site Internet de l'Afsaps : www.afsaps.sante.fr

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

MÉDICATION OFFICINALE

Tout ce que vous devez savoir sur les médicaments en accès direct dans votre pharmacie

Juin 2008



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
afsaps

Certains médicaments, dits de médication officinale, peuvent être disponibles directement dans un espace réservé de votre pharmacie. Ces médicaments, bien utilisés, vous permettront de traiter certains symptômes bien identifiés. Demandez toujours conseil à votre pharmacien d'officine.

La médication officinale : qu'est-ce que c'est ?

C'est la possibilité d'obtenir, en accès direct et sous le contrôle de votre pharmacien, certains médicaments...

... qui répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments
Après l'évaluation de leurs bénéfices et de leurs risques par des experts médicaux et scientifiques de l'Afsaps, ils sont mis à votre disposition dans un espace réservé de la pharmacie. Même si, en règle générale, leurs risques sont faibles, ils ne sont jamais nuls.

... qui ne nécessitent pas de prescription médicale (ordonnance)
Cependant, vous devez suivre les mêmes règles de bon usage que pour un médicament qui serait prescrit par votre médecin. Respectez strictement la posologie (dose et fréquence des prises), la durée de traitement, ainsi que le mode d'administration, tels qu'indiqués dans la notice ou conseillés par votre pharmacien.

... qui sont adaptés à l'automédecination
L'indication, le dosage, la taille de la boîte ainsi que la notice d'information ont été spécialement étudiés pour vous permettre de les utiliser sans consulter un médecin. Parmi ces médicaments de médication officinale, vous trouverez des médicaments d'homéopathie et des médicaments à base de plantes: demandez conseil à votre pharmacien.

ATTENTION, UN COMPORTEMENT RESPONSABLE D'AUTOMÉDICATION EXCLUT :

- ◆ le recours systématique et abusif au contenu de l'armoire à pharmacie familiale en particulier, l'utilisation d'anciens médicaments prescrits (antibiotiques par exemple),
- ◆ l'utilisation de médicaments inconnus, conseillés ou transmis par la famille ou des amis, ou encore achetés sur Internet.

les 7 règles d'or de la médication officinale

AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT

RÈGLE N°1  **Pour tout médicament pris devant le comptoir il est important de valider votre choix avec votre pharmacien d'officine.**

- ◆ Il vous aidera dans le choix du médicament le mieux adapté à votre cas et vous informera sur la posologie, les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables éventuels.
- ◆ Pour vous aider à choisir le médicament, lisez les informations inscrites sur la boîte : l'indication, la ou les substance(s) active(s), le mode de prise, le nom des excipients qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi chez certaines catégories de patients, le pictogramme qui alerte sur les risques liés à la conduite automobile...
- ◆ Des fiches informatives par type de symptômes sont également à votre disposition afin de vous permettre d'utiliser au mieux ces médicaments.

RÈGLE N°2  **Soyez particulièrement vigilant(e) si :**

- ◆ vous êtes enceinte, vous allaitez, vous êtes allergique à certains produits, vous êtes âgé(e), vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée (notamment maladie du foie, du cœur ou des reins, diabète). Demandez systématiquement conseil à votre pharmacien.
- ◆ De même, si vous choisissez un médicament pour votre enfant, demandez toujours l'avis de votre pharmacien qui pourra vous orienter, si nécessaire, vers une consultation médicale.

AVANT DE PRENDRE UN MÉDICAMENT

RÈGLE N°3  **Lisez toujours la notice :**

- ◆ la notice vous apporte des informations importantes pour utiliser votre médicament de la façon la plus efficace possible et dans les meilleures conditions de sécurité. C'est un document de référence qu'il faut lire avant de commencer votre traitement.
- ◆ Conservez toujours votre médicament et sa notice dans la boîte d'origine. La boîte assure non seulement la protection du médicament mais apporte également des informations importantes (date de péremption...).

AU COURS DU TRAITEMENT

RÈGLE N°4  **Ne prenez pas de votre propre initiative plusieurs médicaments différents...**

- ◆ car leurs effets peuvent se cumuler ou au contraire s'opposer. Si vous prenez déjà des médicaments (traitement ponctuel ou au long cours, comme les anticoagulants), signalez-le toujours à votre pharmacien.
- ◆ Le jeûne, l'alcool (bière, vin...), le tabac et certaines boissons (à base de plantes, jus de pamplemousse) modifient aussi l'effet de certains médicaments. Soyez vigilant(e) et adaptez votre mode de vie afin d'éviter ces interactions.

RÈGLE N°5  **Respectez les doses par prise, l'intervalle entre les prises, le nombre de prises quotidiennes et la durée de votre traitement :**

- ◆ Le médicament de médication officinale est conçu pour être utilisé à une dose et pendant une durée bien définies qui dépendent du symptôme traité. Ne dépassez pas la posologie (dose et fréquence des prises) et la durée de traitement indiquées par votre pharmacien et mentionnées dans la notice de votre médicament.

RÈGLE N°6  **Si aucune amélioration n'intervient après quelques jours de traitement, si vos symptômes s'aggravent, s'ils se répètent fréquemment,**

ou en cas de doute demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Indiquez leur toujours les médicaments que vous avez pris de vous-même pour vous soulager.

RÈGLE N°7  **Si vous présentez un événement indésirable (même mineur),**

il est important de le signaler à votre médecin ou votre pharmacien qui prendra le cas échéant la décision d'en informer les autorités de santé. Il vous donnera la conduite à tenir pour votre traitement.

Annexe N°5 : Questionnaire « DANTE » paracétamol :



CEIP-A de Nantes

Numéro de pharmacie :

Questionnaire

Etude DANTE. (Une Décennie d'ANTalgiques En France)

Une étude du réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur le Pharmacodépendance (CEIP) de Centres Hospitaliers Universitaires coordonné par l'INSM, est actuellement menée en France afin d'évaluer les consommations de médicaments antalgiques. Vous venez d'acheter du paracétamol sans prescription médicale, c'est la raison pour laquelle votre pharmacien vous a proposé de participer à cette étude. Aucune donnée nominative ou permettant de vous identifier ne vous est demandée. Après avoir rempli le questionnaire, vous pourriez le donner à votre pharmacien ou l'envoyer par la poste après l'avoir glissé dans l'enveloppe fourcée.

Êtes-vous : un homme une femme

Quel est votre âge : -- -- ans

Quel est votre poids : -- -- kg

Quel est votre statut professionnel? travail étudiant sans emploi retraité autre :

Quel est le numéro de votre département de résidence? _ _ _ _

Quel est le nom du médicament que vous venez d'acheter :

1- Pour cet épisode douloureux, avant de prendre ce médicament, avez-vous utilisé et arrêté d'autre(s) médicament(s) ou d'autres traitements pour lutter contre la douleur ?

- Oui, lesquels :
- Non

2- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments contre la douleur :

- Oui, lesquels :
- Non

3- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments en automédication :

- Oui, lesquels :
- Non

4- Utilisez-vous d'autres moyens pour lutter contre la douleur ?

- Oui : kinésithérapie ostéopathie acupuncture hypnose glace ou chaleur
- huiles essentielles plantes homéopathie autre :
- Non

Les questions suivantes concernent exclusivement le médicament que vous venez d'acheter

5- Ce médicament est-il celui que vous utilisez le plus fréquemment en cas de douleur ?

- Oui
- Non : dans ce cas, lequel est-ce ?

6- Pour soulager quel problème de santé prenez-vous ce médicament ?

7- Votre médecin est-il informé que vous prenez ce médicament ? Oui Non

8- Pensez-vous que ce médicament puisse avoir des effets indésirables

- a- Si vous prenez les doses recommandées ? Oui Non
- b- Si vous prenez des doses supérieures à celles recommandées ? Oui Non

9- Pour ce problème de santé, depuis combien de temps prenez-vous ce médicament?

Si vous n'avez pas encore pris ce médicament que vous venez d'acheter, les questions suivantes ne vous concernent pas. Nous vous remercions d'avoir rempli ce questionnaire.

10- Quel est le dosage du paracétamol que vous prenez : 500mg 1000mg (= 1 gramme) autre :

11- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par prise ?

- en général :
- au maximum :

12- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par jour ?

- en général :
- au maximum :

13- A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?

- tous les jours
- plusieurs fois par semaine
- Occasionnellement, nombre de jours/mois :

14- Si vous prenez ce médicament plusieurs fois par jour, combien de temps laissez-vous entre les prises ?

heures.

Si vous avez coché « tous les jours » ou « plusieurs fois/semaine », merci de répondre aux questions suivantes :

Commentaires libres :

- 15- Pour soulager votre douleur, avez-vous besoin d'augmenter la dose de ce médicament (ou d'en prendre plus souvent) que lorsque vous avez commencé le traitement?
 Oui Non => le médicament soulage-t-il les douleurs comme au début du traitement ? Oui Non
- 16- Si certains jours vous ne prenez pas le médicament ou si vous diminuez le nombre de prises :
a. Est-ce que la douleur revient ou est plus forte : Oui Non
b. Est-ce que vous ressentez d'autres symptômes : Oui, lesquels..... Non
- 17- Prenez-vous, parfois, votre médicament alors que vous n'avez plus/pas de douleur ?
 Oui, dans ce cas pourquoi ? Non
- 18- En l'absence de douleur ou de fièvre, vous est-il arrivé de ressentir un besoin important de prendre ce médicament ?
 Oui Non
- 19- Vous arrive-t-il de prendre ce médicament pour d'autres raisons que la douleur ou la fièvre?
 Oui, lesquelles : Non
- 20- Avez-vous déjà pris ce médicament à des doses supérieures à celles qui vous sont recommandées ?
 Oui : pourquoi ? Non
- 21- Ressentez-vous des effets indésirables ? Oui, lesquels Non
- 22- Avez-vous déjà pris ce médicament en sachant que vous prenez un risque (par exemple : il provoque une somnolence chez vous et malgré cela vous avez choisi de conduire votre véhicule...)? Oui Non
- 23- Avez-vous essayé et réussi à arrêter (ou diminuer) la quantité de ce médicament ?
 Oui Non => est-ce dû à la réapparition ou à l'augmentation des douleurs ? Oui Non
 Vous n'avez jamais essayé d'arrêter
- 24- Actuellement, désirez-vous arrêter de prendre (ou diminuer le nombre de prises) de ce médicament ?
 Oui, pour quel motif : Non
- 25- Est-il arrivé que votre pharmacien limite le nombre de boîtes qu'il vous délivre ou qu'il refuse de vous délivrer ce médicament ?
 Non Oui :
- dans ce cas acceptez-vous un autre traitement qu'il vous propose : Oui Non
- cherchez-vous à vous procurer ce médicament par un autre moyen (autre pharmacie, entourage...) : Oui Non
- 26- Ce médicament a-t-il été une source de difficultés pour vous ?
 Oui, lesquelles : Non
- 27- La prise de ce médicament a-t-elle eu des conséquences néfastes sur votre vie sociale et/ou professionnelle ?
 Oui, lesquelles : Non

NOUS VOUS REMERCIONS D'AVOIR ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE

Annexe N°6 : Questionnaire « DANTE » ibuprofène :



CEIP-A de Nantes

Numéro de pharmacie :

Questionnaire

Etude DANTE (Une Décennie d'ANTalgiques En France)

Une étude du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Centres Hospitaliers Universitaires coordonné par l'ANSM, est actuellement menée en France afin d'évaluer les consommations de médicaments antalgiques. Vous venez d'acheter de l'ibuprofène sans prescription médicale, c'est la raison pour laquelle votre pharmacien vous a proposé de participer à cette étude. Aucune donnée nominative ou permettant de vous identifier ne vous est demandée. Après avoir rempli le questionnaire, vous pourrez le donner à votre pharmacien ou l'envoyer par la poste après l'avoir glissé dans l'enveloppe fournie.

Êtes-vous : un homme une femme

Quel est votre âge : -- -- ans

Quel est votre poids : -- -- kg

Quel est votre statut professionnel ? travail étudiant sans emploi retraité autre :

Quel est le numéro de votre département de résidence ? -- --

Quel est le nom du médicament que vous venez d'acheter :

1- Pour cet épisode douloureux, avant de prendre ce médicament, avez-vous utilisé et arrêté d'autre(s) médicament(s) ou d'autres traitements pour lutter contre la douleur ?
 Oui, lesquels :
 Non

2- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments contre la douleur :
 Oui, lesquels :
 Non

3- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments en automédication :
 Oui, lesquels :
 Non

4- Utilisez-vous d'autres moyens pour lutter contre la douleur ?
 Oui : kinésithérapie ostéopathie acupuncture hypnose glace ou chaleur
 huiles essentielles plantes homéopathie autre :

Les questions suivantes concernent exclusivement le médicament que vous venez d'acheter

- 5- Ce médicament est-il celui que vous utilisez le plus fréquemment en cas de douleur ?
 Oui Non ; dans ce cas, lequel est-ce ?
- 6- Pour soulager quel problème de santé prenez-vous ce médicament ?
- 7- Votre médecin est-il informé que vous prenez ce médicament ? Oui Non
- 8- Pensez-vous que ce médicament puisse avoir des effets indésirables
 a- Si vous prenez les doses recommandées ? Oui Non
 b- Si vous prenez des doses supérieures à celles recommandées ? Oui Non
- 9- Pour ce problème de santé, depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?

Si vous n'avez pas encore pris ce médicament que vous venez d'acheter, les questions suivantes ne vous concernent pas. Nous vous remercions d'avoir rempli ce questionnaire.

- 10- Quel est le dosage de l'ibuprofène que vous prenez : 200mg autre :
- 11- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par prise ?
 - en général :
 - au maximum :
- 12- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par jour ?
 - en général :
 - au maximum :
- 13- A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?
 tous les jours plusieurs fois par semaine Occasionnellement, nombre de jours/mois :
- 14- Si vous prenez ce médicament plusieurs fois par jour, combien de temps laissez-vous entre les prises ?
 heures.

Si vous avez coché « tous les jours » ou « plusieurs fois/semaine », merci de répondre aux questions suivantes :

15- Pour soulager votre douleur, avez-vous besoin d'augmenter la dose de ce médicament (ou d'en prendre plus souvent) que lorsque vous avez commencé le traitement?

- Oui
 Non => le médicament soulage-t-il les douleurs comme au début du traitement ? Oui Non

16- Si certains jours vous ne prenez pas le médicament ou si vous diminuez le nombre de prises :

- a. Est-ce que la douleur revient ou est plus forte : Oui Non
 b. Est-ce que vous ressentez d'autres symptômes :
 Oui, lesquels..... Non

17- Prenez-vous, parfois, votre médicament alors que vous n'avez plus/pas de douleur ?

- Oui, dans ce cas pourquoi ?..... Non

18- En l'absence de douleur, d'inflammation ou de fièvre, vous est-il arrivé de ressentir un besoin important de prendre ce médicament ?

- Oui Non

19- Vous arrive-t-il de prendre ce médicament pour d'autres raisons que la douleur, l'inflammation ou la fièvre?

- Oui, lesquelles : Non

20- Avez-vous déjà pris ce médicament à des doses supérieures à celles qui vous sont recommandées ?

- Oui : pourquoi ?..... Non

21- Ressentez-vous des effets indésirables ? Oui, lesquels..... Non

22- Avez-vous déjà pris ce médicament en sachant que vous prenez un risque (par exemple : il provoque une somnolence chez vous et malgré cela vous avez choisi de conduire votre véhicule...)? Oui Non

23- Avez-vous essayé et réussi à arrêter (ou diminuer) la quantité de ce médicament ?

- Oui
 Non => est-ce dû à la réapparition ou à l'augmentation des douleurs ? Oui Non
 Vous n'avez jamais essayé d'arrêter

24- Actuellement, désirez-vous arrêter de prendre (ou diminuer le nombre de prises) de ce médicament ?

- Oui, pour quel motif..... Non

25- Est-il arrivé que votre pharmacien limite le nombre de boîtes qu'il vous délivre ou qu'il refuse de vous délivrer ce médicament ?

- Non

Oui :

- dans ce cas acceptez-vous un autre traitement qu'il vous propose : Oui Non
 - cherchez-vous à vous procurer ce médicament par un autre moyen (autre pharmacie, entourage...) :
 Oui Non

26- Ce médicament a-t-il été une source de difficultés pour vous ?

- Oui, lesquelles..... Non

27- La prise de ce médicament a-t-elle des conséquences néfastes sur votre vie sociale et/ou professionnelle ?

- Oui, lesquelles :..... Non

Annexe N°7 : Questionnaire « DANTE » codéine :



CEIP-A de Nantes

Numéro de pharmacie :

Questionnaire

Etude DANTE (Une Décennie d'Antalgiques En France)

Une étude du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Centres Hospitaliers Universitaires coordonné par l'ANSM, est actuellement menée en France afin d'évaluer les consommations de médicaments antalgiques. Vous venez d'acheter de la codéine sans prescription médicale, c'est la raison pour laquelle votre pharmacien vous a proposé de participer à cette étude. Aucune donnée nominative ou permettant de vous identifier ne vous est demandée. Après avoir rempli le questionnaire, vous pourrez le donner à votre pharmacien ou l'envoyer par la poste après l'avoir glissé dans l'enveloppe fournie.

Etes-vous : un homme une femme

Quel est votre âge : -- -- ans

Quel est votre poids : -- -- kg

Quel est votre statut professionnel ? travail étudiant sans emploi retraité autre :

Quel est le numéro de votre département de résidence ? -- --

Quel est le nom du médicament que vous venez d'acheter :

1- Pour cet épisode douloureux, avant de prendre ce médicament, avez-vous utilisé et arrêté d'autre(s) médicament(s) ou d'autres traitements pour lutter contre la douleur ?

Oui, lesquels :

Non

2- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments contre la douleur :

Oui, lesquels :

Non

3- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments en automédication :

Oui, lesquels :

Non

4- Utilisez-vous d'autres moyens pour lutter contre la douleur ?

Oui : Kinésithérapie ostéopathie acupuncture hypnose glace ou chaleur

huiles essentielles plantes homéopathie autre :

Non

Les questions suivantes concernent exclusivement le médicament que vous venez d'acheter

5- Ce médicament est-il celui que vous utilisez le plus fréquemment en cas de douleur ?

Oui Non : dans ce cas, lequel est-ce ?

6- Pour soulager quel problème de santé prenez-vous ce médicament ?

7- Votre médecin est-il informé que vous prenez ce médicament ? Oui Non

8- Pensez-vous que ce médicament puisse avoir des effets indésirables

a- Si vous prenez les doses recommandées ? Oui Non

b- Si vous prenez des doses supérieures à celles recommandées ? Oui Non

9- Pour ce problème de santé, depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?

Si vous n'avez pas encore pris ce médicament que vous venez d'acheter, les questions suivantes ne vous concernent pas. Nous vous remercions d'avoir rempli ce questionnaire.

10- Quel est le dosage de la codéine que vous prenez : 20mg autre :

11- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par prise ?

- en général :

- au maximum :

12- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par jour ?

- en général :

- au maximum :

13- A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?

tous les jours plusieurs fois par semaine Occasionnellement, nombre de jours/mois :

14- Si vous prenez ce médicament plusieurs fois par jour, combien de temps laissez-vous entre les prises ?

..... heures.

Si vous avez coché « tous les jours » ou « plusieurs fois/semaine », merci de répondre aux questions suivantes :

Commentaires libres :

- 15- Pour soulager votre douleur, avez-vous besoin d'augmenter la dose de ce médicament (ou d'en prendre plus souvent) que lorsque vous avez commencé le traitement?
- Oui Non => le médicament soulage. Oui Non
- 16- Si certains jours vous ne prenez pas le médicament ou si vous diminuez le nombre de prises :
- a. Est-ce que la douleur revient ou est plus forte ? Oui Non
- b. Est-ce que vous ressentez d'autres symptômes : Oui, lesquels..... Non
- 17- Prenez-vous, parfois, votre médicament alors que vous n'avez plus/pas de douleur ? Non Oui, dans ce cas pourquoi ?.....
- 18- En l'absence de douleur, vous est-il arrivé de ressentir un besoin important de prendre ce médicament ? Non Oui
- 19- Vous arrive-t-il de prendre ce médicament pour d'autres raisons que la douleur? Non Oui, lesquelles :
- 20- Avez-vous déjà pris ce médicament à des doses supérieures à celles qui vous sont recommandées ? Oui : pourquoi ?..... Non
- 21- Ressentez-vous des effets indésirables ? Oui, lesquels..... Non
- 22- Avez-vous déjà pris ce médicament en sachant que vous prenez un risque (par exemple : il provoque une somnolence chez vous et malgré cela vous avez choisi de conduire votre véhicule...)? Oui Non
- 23- Avez-vous essayé et réussi à arrêter (ou diminuer) la quantité de ce médicament ? Oui Non => est-ce dû à la réapparition ou à l'augmentation des douleurs ? Oui Non Vous n'avez jamais essayé d'arrêter
- 24- Actuellement, désirez-vous arrêter de prendre (ou diminuer le nombre de prises) de ce médicament ? Oui, pour quel motif..... Non
- 25- Est-il arrivé que votre pharmacien limite le nombre de boîtes qu'il vous délivre ou qu'il refuse de vous délivrer ce médicament ? Non Oui :
- dans ce cas acceptez-vous un autre traitement qu'il vous propose : Oui Non
- cherchez-vous à vous procurer ce médicament par un autre moyen (autre pharmacie, entourage...) : Oui Non
- 26- Ce médicament a-t-il été une source de difficultés pour vous ? Oui, lesquelles..... Non
- 27- La prise de ce médicament a-t-elle eu des conséquences néfastes sur votre vie sociale et/ou professionnelle ? Oui, lesquelles..... Non

NOUS VOUS REMERCIONS D'AVOIR ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE

Annexe N°8 : Questionnaire « DANTE » ASPIRINE® :



CEIP-A de Nantes

Numéro de pharmacie :

Questionnaire

Etude DANTE (Une Décennie d'ANTalgiques En France)

Une étude du réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Centres Hospitaliers Universitaires coordonné par l'ANSM, est actuellement menée en France afin d'évaluer les consommations de médicaments antalgiques. Vous venez d'acheter de l'aspirine sans prescription médicale, c'est la raison pour laquelle votre pharmacien vous a proposé de participer à cette étude. Aucune donnée nominative ou permettant de vous identifier ne vous est demandée. Après avoir rempli le questionnaire, vous pourrez le donner à votre pharmacien ou l'envoyer par la poste après l'avoir glissé dans l'enveloppe L. JOURNAL.

Êtes-vous : un homme une femme

Quel est votre âge : -- -- ans

Quel est votre poids: -- -- kg

Quel est votre statut professionnel? travail étudiant sans emploi retraité autre :

Quel est le numéro de votre département de résidence? _ _ _ _
 Quel est le nom du médicament que vous venez d'acheter.....

1- Pour cet épisode douloureux, avant de prendre ce médicament, avez-vous utilisé et arrêté d'autre(s) médicament(s) ou d'autres traitements pour lutter contre la douleur ?
 Oui, lesquels.....
 Non

2- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments contre la douleur :
 Oui, lesquels.....
 Non

3- Prenez-vous actuellement, en plus de ce médicament, d'autres médicaments en automédication:
 Oui, lesquels.....
 Non

4- Utilisez-vous d'autres moyens pour lutter contre la douleur?
 Oui : kinésithérapie ostéopathie acupuncture hypnose glace ou chaleur
 huiles essentielles plantes homéopathie autre :
 Non

Les questions suivantes concernent exclusivement le médicament que vous venez d'acheter

- 5- Ce médicament est-il gélulé que vous utilisez le plus fréquemment en cas de douleur ?
 Oui Non ; dans ce cas, lequel est-ce ?.....
- 6- Pour soulager quel problème de santé prenez-vous ce médicament ?.....
- 7- Votre médecin est-il informé que vous prenez ce médicament ? Oui Non
- 8- Pensez-vous que ce médicament puisse avoir des effets indésirables
 a- Si vous prenez les doses recommandées ? Oui Non
 b- Si vous prenez des doses supérieures à celles recommandées ? Oui Non
- 9- Pour ce problème de santé, depuis combien de temps prenez-vous ce médicament?.....

Si vous n'avez pas encore pris ce médicament que vous venez d'acheter, les questions suivantes ne vous concernent pas. Nous vous remercions d'avoir rempli ce questionnaire.

- 10- Quel est le dosage du paracétamol que vous prenez : 500mg 1000mg (= 1 gramme) autre :
- 11- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par prise ?
 - en général :
 - au maximum :
- 12- Combien de comprimés/gélules/sachets/suppositoires prenez-vous par jour ?
 - en général :
 - au maximum :
- 13- A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?
 tous les jours plusieurs fois par semaine Occasionnellement, nombre de jours/mois :
- 14- Si vous prenez ce médicament plusieurs fois par jour, combien de temps laissez-vous entre les prises ?
 heures.

Si vous avez coché « tous les jours » ou « plusieurs fois/semaine », merci de répondre aux questions suivantes :

- 15- Pour soulager votre douleur, avez-vous besoin d'augmenter la dose de ce médicament (ou d'en prendre plus souvent) que lorsque vous avez commencé le traitement ?
 Oui
 Non => le médicament soulage-t-il les douleurs comme au début du traitement ? Oui Non
- 16- Si certains jours vous ne prenez pas le médicament ou si vous diminuez le nombre de prises :
 a. Est-ce que la douleur revient ou est plus forte ? Oui Non
 b. Est-ce que vous ressentez d'autres symptômes :
 Oui, lesquels..... Non
- 17- Prenez-vous, parfois, votre médicament alors que vous n'avez plus/pas de douleur ?
 Oui, dans ce cas pourquoi ? Non
- 18- En l'absence de douleur, d'inflammation ou de fièvre, vous est-il arrivé de ressentir un besoin important de prendre ce médicament ?
 Oui Non
- 19- Vous arrive-t-il de prendre ce médicament pour d'autres raisons que la douleur, l'inflammation ou la fièvre ?
 Oui, lesquelles : Non
- 20- Avez-vous déjà pris ce médicament à des doses supérieures à celles qui vous sont recommandées ?
 Oui : pourquoi ? Non
- 21- Ressentez-vous des effets indésirables ? Oui, lesquels Non
- 22- Avez-vous déjà pris ce médicament en sachant que vous prenez un risque (par exemple : il provoque une somnolence chez vous et malgré cela vous avez choisi de conduire votre véhicule...) ? Oui Non
- 23- Avez-vous essayé et réussi à arrêter (ou diminuer) la quantité de ce médicament ?
 Oui
 Non => est-ce dû à la réapparition ou à l'augmentation des douleurs ? Oui Non
 Vous n'avez jamais essayé d'arrêter
- 24- Actuellement, désirez-vous arrêter de prendre (ou diminuer le nombre de prises) de ce médicament ?
 Oui, pour quel motif..... Non
- 25- Est-il arrivé que votre pharmacien limite le nombre de boîtes qu'il vous délivre ou qu'il refuse de vous délivrer ce médicament ?
 Non
 Oui :
 - dans ce cas acceptez-vous un autre traitement qu'il vous propose : Oui Non
 - cherchez-vous à vous procurer ce médicament par un autre moyen (autre pharmacie, entourage...) :
 Oui Non
- 26- Ce médicament a-t-il été une source de difficultés pour vous ?
 Oui, lesquelles..... Non
- 27- La prise de ce médicament a-t-elle eu des conséquences néfastes sur votre vie sociale et/ou professionnelle ?
 Oui, lesquelles..... Non

NOUS VOUS REMERCIONS D'AVOIR ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples, je jure :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

TITLE : ROLES OF THE PHARMACIST ON PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF NON-CANCER PAIN USING NON-PRESCRIPTION ANALGESICS

ABSTRACT: Around the world, non-prescription analgesics are among the most consumed drugs. The misuse of these drugs can expose patients to serious side-effects (such as medication overuse headaches) and may be life-threatening (cases of fulminant hepatitis with acetaminophen). Build on the state of the art of non-prescription analgesics uses (including codeine based analgesic which have been recently turned into prescription drugs in France) and the study of users' knowledge over different countries, this thesis presents the pharmacist roles in the prevention of misuses of these drugs in the context of a self-medication.

KEY WORDS : Non-prescription analgesics, Pain, Pharmacist, Pharmacoepidemiology, Good use, knowledge.

AUTEUR : Mme KEFF Aline

TITRE : Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge pharmacologique de la douleur non cancéreuse par des antalgiques de prescription médicale facultative.

DIRECTEUR DE THÈSE : Mme le Professeur Anne ROUSSIN

LIEU ET DÂTE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. Le Jeudi 24 Mai 2018.

RESUMÉ :

À travers le monde, les antalgiques de prescription médicale facultative (PMF) font partie des médicaments les plus consommés. Le mésusage de ces substances expose les patients à des risques de survenue d'effets indésirables (comme les céphalées par abus d'antalgiques) pouvant même engager le pronostic vital (cas des hépatites fulminantes avec le paracétamol). À partir d'un état des lieux des modalités d'usage des antalgiques de PMF (y compris les antalgiques codéinés dont l'obtention en France est depuis peu soumise à la présentation d'une ordonnance) et des connaissances des usagers dans différents pays, ce travail présente les rôles du pharmacien d'officine dans la prévention des mésusages et abus de ces médicaments utilisés dans le cadre d'une automédication.

Titre et résumé en Anglais : voir dernière page de la thèse.

MOTS-CLES : Antalgique de Prescription Médicale Facultative, Douleur, Pharmacien d'officine, Pharmacoépidémiologie, Bon usage, Connaissance.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie – Thèse d'Exercice

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers. 31062 TOULOUSE cedex 09.