

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2032

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MATHEVET MAXIME

LA PREGABALINE EN ASSOCIATION AUX OPIOIDES OU BENZODIAZEPINES ET
SUBSTANCES APPARENTEES : ANALYSE DES ORDONNANCES SUSPECTES DE
FALSIFICATION IDENTIFIEES EN FRANCE DEPUIS 2001

Le 16 juin 2022

Directeur de thèse : Dr JOUANJUS Émilie

JURY

Président : Pr ROUSSIN Anne
1er assesseur : Dr LAPEYRE-MESTRE Maryse
2ème assesseur : Dr JOUANJUS Émilie
3ème assesseur : Dr RECOUDERC Julien

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

Remerciements

A Madame le Professeur Anne ROUSSIN, présidente du jury,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger mon travail, ainsi que pour la qualité de l'ensemble de vos cours dispensés tout au long de mes études.

A Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE, membre du jury,

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

A Madame le Docteur Émilie JOUANJUS, directrice de thèse,

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Merci encore pour tous vos conseils, votre grande disponibilité et le temps que vous avez consacré pour ma thèse. J'ai une profonde admiration pour votre savoir, soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Julien RECOUDERC, membre du jury,

Merci d'accepter de juger mon travail. Tu sais le respect que j'ai pour toi. Merci pour tout le soutien que tu as su m'apporter pendant mes études.

Je dédie cette thèse,

A mes parents, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et tout l'amour que vous me portez.

A mon frère Quentin, tu as vraiment toujours été là pour moi et tu deviendras je suis sûr un excellent pharmacien et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec Lorraine.

A mes grands-parents, Marie-Thérèse et Daniel pour tout l'amour que vous m'avez porté et tout le soutien que vous apportez à toute notre famille et ; Jean-Claude et Aude pour tous les souvenirs que je partage avec vous.

A Anne et Joël, malgré la distance qui nous sépare, c'est toujours un énorme plaisir de se retrouver et de passer des moments ensemble.

A Betty, Jean-Luc et Jordi, merci pour tout ce qu'on a pu partager ensemble.

A mes amis, qu'ils soient du lycée (Kevin, Benjamin, Arnaud, Etienne, Yann, Adrien) pour tous les souvenirs que l'on partage et de pouvoir toujours compter sur vous. Ou qu'ils soient de la faculté que je ne peux pas tous citer tellement qu'ils ont été nombreux, mais je ne peux pas ne pas te remercier toi, India qui aura été sûrement ma plus belle rencontre de ces études, de nos premiers jours de PACES jusqu'à aujourd'hui notre amitié est restée intacte.

A toute l'équipe de la pharmacie des Garrigues, c'est un réel plaisir de travailler avec vous tous les jours.

A ma belle-famille, merci à vous Alain et Nicole pour votre soutien. Merci à toi Tom de prendre aussi bien soin de ta sœur.

A toi Léna, merci de m'avoir toujours accompagné que ça soit dans les moments compliqués ou dans les nombreux moments de bonheur que l'on a traversé ensemble. Je suis heureux de partager ta vie et de tout l'amour que tu me portes.

Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des sigles et abréviations	9
Table des illustrations	11
Introduction.....	12
PARTIE I : ORGANISATION DU SYSTEME DE VIGILANCE DES SUSPICIONS DE FALSIFICATION D'ORDONNANCES EN FRANCE.....	14
1. L'ordonnance médicale et le problème de la falsification	14
1.1 L'ordonnance médicale.....	14
1.1.1 Définition.....	14
1.1.2 Obligation légale lors de la rédaction d'ordonnance médicale	14
1.1.2.1 Mentions obligatoires relatives au prescripteur	15
1.1.2.2 Mentions obligatoires relatives au médicament.....	15
1.1.2.3 Mentions relatives au patient.....	15
1.1.3 Les différents prescripteurs habilités à prescrire	16
1.1.4 Les différents types d'ordonnances.....	17
1.1.5 L'ordonnance simple.....	18
1.1.6 L'ordonnance sécurisée	18
1.1.7 L'ordonnance bizone.....	19
1.1.8 L'ordonnance de médicaments ou de produits ou de prestations d'exception 20	
1.1.9 Formulaire de prescription de perfusion à domicile	20
1.2 La falsification de l'ordonnance	21
1.2.1 Définitions	21
1.2.2 Les motifs de falsification d'ordonnance	22
1.2.2.1 Trafic de médicament.....	22
1.2.2.2 Intoxication médicamenteuse volontaire	23
1.2.2.3 Usager dépendant.....	23
1.2.3 La falsification d'ordonnance : quels sont les risques encourus sur le plan juridique ?	27
1.2.3.1 Peine applicable à l'usager	27
1.2.3.1.1 D'après le code Pénal	27
1.2.3.1.2 D'après le Code de santé publique	28
1.2.3.1.3 D'après le Code de la sécurité sociale	29
1.2.3.2 Peine applicable au pharmacien.....	30
1.2.3.2.1 D'après le code pénal	30

1.2.3.2.2	D'après le code de santé publique	31
1.2.3.2.3	D'après le code de la sécurité sociale	31
2.	Modalités de surveillance des ordonnances suspectes de falsification à travers l'action des systèmes de surveillance des problématiques d'abus et de pharmacodépendance	32
2.1	Les acteurs de la surveillance des problématiques d'abus et de dépendance à l'échelle internationale, nationale et locale	32
2.2	Organisation, rôles et missions des CEIP-Addictovigilance	35
2.2.1	Le réseau français d'Addictovigilance (RFA)	35
2.2.2	Les enquêtes du RFA	37
2.2.3	L'enquête OSIAP : Ordonnance Suspectes Indicateurs d'Abus Possible	38
PARTIE II : USAGE THERAPEUTIQUE DE LA PREGABALINE ET DETOURNEMENT MEDICAMENTEUX.....		
		41
1.	Propriétés pharmacologiques de la prégabaline	41
1.1.	Mécanisme d'action de la prégabaline.....	41
1.2.	Pharmacocinétique.....	43
1.2.1.	Absorption	43
1.2.2.	Distribution.....	43
1.2.3.	Métabolisation.....	44
1.2.4.	Élimination.....	44
2.	L'usage détourné de la prégabaline	47
2.1	Définition du mésusage	48
2.2	Le mésusage de la prégabaline	49
2.3	Le profil des usagers	51
3.	Risques sanitaires associés à l'exposition concomitante de prégabaline, d'opioïdes, de benzodiazépines et z-drugs	53
3.1	Les opioïdes	53
3.1.1	Mécanisme d'action.....	53
3.1.2	Les indications	54
3.1.3	Les effets indésirables.....	54
3.2	Les benzodiazépines	55
3.2.1	Mécanisme d'action.....	55
3.2.2	Les indications	56
3.2.3	Les effets indésirables.....	57
3.3	Les z-drugs.....	57
3.3.1	Mécanismes d'action	57
3.3.2	Les indications	57

3.3.3	Les effets indésirables.....	58
3.4	Les détresses respiratoires liées à l'association de la prégabaline à un opioïde, une benzodiazépine ou une z-drug.....	58
PARTIE III : ETUDE DES ORDONNANCES SUSPECTES DE FALSIFICATION IDENTIFIEES EN FRANCE DEPUIS 2001 COMPORTANT L'ASSOCIATION DE LA PREGABALINE A UN OPIOIDE ET/OU UNE BENZODIAZEPINE (OU SUBSTANCES APPARENTEES).....		
		60
1.	Introduction	60
2.	Méthodes.....	60
2.1	Définitions	60
2.2	Identification des OSIAP d'intérêt	61
2.3	Analyse statistique des résultats.....	62
3.	Résultats.....	63
3.1	Vision d'ensemble.....	63
3.2	Ensemble des OSIAP d'intérêt (n=377).....	67
3.3	Association de la prégabaline à des médicaments opioïdes (n=118)	68
3.4	Caractéristiques des OSIAP associant la prégabaline à des benzodiazépines ou substances apparentées (n=187)	69
3.5	Caractéristiques des OSIAP associant la prégabaline à des médicaments opioïdes et des benzodiazépines ou substances apparentées (n=72).....	70
3.6	Description des citations médicamenteuses	72
4.	Discussion.....	76
4.1	Principaux résultats	76
4.2	Description des OSIAP d'intérêt	78
4.3	Forces et limites.....	80
Conclusion		82
Références bibliographiques		84

Liste des sigles et abréviations

AFNOR Association française de normalisation

ALD Affection longue durée

AMM Autorisation de mise sur le marché

ANSM Agence national de sécurité du médicament

APA American psychiatric association

ARS Agence régionale de santé

ASOS Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées

ATC Anatomique Thérapeutique Chimique

BZD Benzodiazépines

CEIP-A Centres d'évaluation et d'Information sur le Pharmacodépendance-Addictovigilance

CIM-10 Classification Internationale des Maladie

CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSP Code de santé publique

CSS Code de la sécurité sociale

DCI Dénomination commune internationale

DRAMES Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et des troubles
psychiatriques

EMA European Medicines Agency

EMCDDA European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

FINESS Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux

FIT Fiche d'information thérapeutique

GABA Acide Gamma-Aminobutyrique

GAD Glutamate décarboxylase

HAS Haute autorité de santé

InVS Institut de Veille Sanitaire

LCR Liquide Céphalo-Rachidien

MILDECA Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

NotS Notifications spontanées

OEDT Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OICS Organe International de Contrôle des Stupéfiants

OMS Organisation Mondiale de la Santé

ONU Organisation des Nations Unies

OPEMA Observation des Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire

OPPIDUM Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournées de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

RCP Résumé des Caractéristiques du Produit

RFA Réseau Français d'addictovigilance

RPPS Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

SINTES Système d'Identification National des Toxiques Et Substances

Z-DRUG Zolpidem et Zopiclone

Table des illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1 Organe ou système sur lequel le médicament agit d'après la classification ATC

Tableau 2 Caractéristiques des OSIAP d'intérêt

Tableau 3 Fréquences des critères de suspicion des OSIAP d'intérêt de 2001 à 2020

Tableau 4 Fréquences des critères de suspicion des OSIAP comportant l'association prégabaline et opioïde de 2001 à 2020

Tableau 5 Fréquences des critères de suspicion des OSIAP comportant l'association de la prégabaline à des opioïdes et benzodiazépines ou substances apparentées

Tableau 6 Fréquences des critères de suspicion des OSIAP comportant l'association de la prégabaline à des opioïdes et benzodiazépines et/ou substances apparentées

Tableau 7 Fréquence de citations des médicaments mentionnés en association aux médicaments d'intérêt

Liste des figures

Figure 1 Organisation du système de surveillance des problématiques d'abus et de pharmacodépendance

Figure 2 Structure de la prégabaline

Figure 3 Citation de la gabapentine et de la prégabaline dans l'étude OSIAP de 2010 à 2019 et évolution de leur consommation sur la même période dans la population générale

Figure 4 Contexte d'utilisation ou motifs de mésusage de la prégabaline

Figure 5 Nombre d'OSIAP mentionnant la prégabaline en association avec : les opioïdes (jaune), les benzodiazépines et/ou substances apparentées (bleu), ou l'ensemble de ces médicaments (vert)

Figure 6 Évolution du nombre d'OSIAP mentionnant la prégabaline en association aux médicaments d'intérêt entre 2001 et 2020, en fonction du type d'association

Figure 7 Effectifs par tranche d'âge des demandeurs pour les OSIAP d'intérêt

Figure 8 Distribution temporelle et nombre de citations des opioïdes dans les OSIAP d'intérêt

Figure 9 Distribution temporelle et citations des benzodiazépines dans les OSIAP d'intérêt

Figure 10 Distribution temporelle des substances apparentées aux benzodiazépines dans les OSIAP d'intérêt

Figure 11 Nombres d'ordonnances où des benzodiazépines, opioïdes, z-drugs et prégabaline sont présents dans la base de données OSIAP en fonction des années

Introduction

En France, la prescription de médicaments par un médecin ou un autre professionnel de santé autorisé à prescrire des médicaments s'effectue via une ordonnance médicale obéissant à un ensemble de règles. Pour le pharmacien, la dispensation des médicaments inscrits sur liste I ou II et les médicaments stupéfiants ou assimilés, nécessite une ordonnance. Cette ordonnance est, pour le patient, le seul moyen d'obtenir les médicaments concernés.

Certaines personnes falsifient des ordonnances afin d'obtenir des médicaments de prescription médicale obligatoire. Il s'agit d'un comportement frauduleux, puni par la loi par une amende de 375 000 euros et un risque d'emprisonnement pouvant aller jusqu'à 5 ans. Ces peines peuvent être augmentées jusqu'à 7 500 000 euros et 10 ans d'emprisonnement s'il s'agit d'un médicament stupéfiant. Les raisons qui amènent des individus à falsifier une ordonnance médicale, malgré l'interdiction et les sanctions qu'ils encourent, sont multiples et comprennent notamment l'abus/dépendance à des médicaments. Dans les faits, la falsification peut correspondre à une ordonnance initialement authentique qui est ensuite modifiée par l'utilisateur ou peut être créée de toute pièce. Le pharmacien possède un rôle important dans la détection de ces ordonnances falsifiées, car il est le dernier rempart entre le médicament et la personne qui le consomme. De plus, parmi les différents programmes nationaux spécifiques d'Addictovigilance mis en place par le système français d'Addictovigilance, l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) assure à l'échelle nationale le suivi des ordonnances suspectes de falsification identifiées par les pharmaciens d'officine sur l'ensemble du territoire.

La prégabaline apparaît, de plus en plus, sur des ordonnances suspectes de falsification à des dosages souvent élevés. Les problématiques en lien avec les troubles de l'usage de médicaments gabapentinoïdes (de la prégabaline en particulier) ont émergé il y a une dizaine d'années. Les risques sanitaires associés sont réels, avec une augmentation du risque de complications morbides et même de décès par surdosage. Ces risques résultent principalement de l'utilisation concomitante de médicaments gabapentinoïdes avec des opioïdes, voire avec d'autres médicaments susceptibles de déprimer le système nerveux central tels que les benzodiazépines.

Dans ce contexte, nous avons souhaité décrire les ordonnances suspectes de falsification mentionnant à la fois un médicament gabapentinoïde et un médicament opioïde ou une

benzodiazépine (ou substance apparentée aux benzodiazépines) enregistrées dans l'enquête OSIAP.

Ce manuscrit de thèse est structuré en trois grandes parties. Dans la première, nous définirons ce qu'est une ordonnance médicale, présenterons la réglementation qui la régit et introduirons la problématique des falsifications d'ordonnance avec les risques judiciaires encourus. Nous nous intéresserons également aux modalités de surveillance des ordonnances suspectes de falsification. La deuxième partie de cette thèse sera dédiée aux propriétés pharmacologiques de la prégabaline (et de la gabapentine), avec un accent particulier sur son potentiel d'abus/dépendance. Enfin, dans la troisième partie, nous présenterons les résultats d'un travail original portant sur l'analyse des ordonnances suspectes de falsification comportant l'association de la prégabaline à un opioïde et/ou une benzodiazépine (ou substances apparentées).

PARTIE I : ORGANISATION DU SYSTEME DE VIGILANCE DES SUSPICIONS DE FALSIFICATION D'ORDONNANCES EN FRANCE

1. L'ordonnance médicale et le problème de la falsification

1.1 L'ordonnance médicale

1.1.1 Définition

L'ordonnance médicale est un document écrit par lequel un praticien habilité à prescrire formalise à l'égard de son patient un traitement ou des conseils. En effet, ce document écrit est un document médico-légal permettant l'ouverture de certains droits comme l'obtention de médicaments inscrits sur la liste des substances vénéneuses et le remboursement par la Sécurité Sociale dans certains cas. Le professionnel de santé, à l'origine de l'ordonnance, doit être habilité à prescrire ce traitement. Tous les professionnels de santé n'ont pas les mêmes droits de prescription. Ce document sera individualisé et devra donc être rédigé pour une seule personne après un interrogatoire et un examen clinique. Une ordonnance médicale peut comporter d'autres prescriptions que celles de médicaments : des conseils hygiéno-diététiques, des soins infirmiers, des examens complémentaires... Dans tous les cas, une ordonnance doit être expliquée et commentée au patient afin de s'assurer de la bonne compréhension du traitement ou des conseils prescrit à celui-ci et favoriser ainsi son observance (1).

1.1.2 Obligation légale lors de la rédaction d'ordonnance médicale

D'après le Code de Santé Publique (CSP), une ordonnance médicale doit obligatoirement être datée, être lisible et comporter certaines mentions (2).

1.1.2.1 Mentions obligatoires relatives au prescripteur

- Le nom et prénom du prescripteur
- La qualité, le titre, ou la spécialité du prescripteur telle que définie à l'article R. 5121-91 du CSP
- Le nom de l'établissement ou du service de santé quand le prescripteur exerce en milieu hospitalier, cette mention est obligatoire pour les médicaments à prescription initiale hospitalière ou à prescription hospitalière
- Numéro RPPS et/ou le FINESS
- Son adresse professionnelle
- Son numéro de téléphone
- Sa signature apposée juste en dessous de la dernière ligne de façon à ce que personne ne puisse ajouter de ligne de produits ou de conseils à l'ordonnance.

1.1.2.2 Mentions obligatoires relatives au médicament

- Le nom du médicament en Dénomination Commune internationale (DCI). Depuis le 1^{er} janvier 2015 la prescription en DCI d'un médicament est une obligation légale. Cependant le prescripteur peut également mentionner en plus si il le souhaite le nom de fantaisie du médicament (3).
- La formulation détaillée s'il s'agit d'une préparation magistrale ou hospitalière.
- La posologie et le mode d'emploi
- La durée de traitement ou le nombre d'unité de conditionnement
- Le nombre de renouvellement de la prescription si nécessaire

1.1.2.3 Mentions relatives au patient

- Le nom et le prénom
- Le sexe
- La date de naissance du patient
- La taille et le poids si nécessaire

1.1.3 Les différents prescripteurs habilités à prescrire

La prescription médicale doit être effectuée par un professionnel de santé habilité dans le cadre de son exercice professionnel. On retrouve les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes, les masseurs-kinésithérapeutes, les pédicures-podologues, les infirmiers et les vétérinaires (4).

Les médecins possèdent un droit de prescription étendu. Cependant, la prescription de certains médicaments est réservée à certains spécialistes. En effet, sont classés dans cette catégorie, les médicaments dont les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par les contraintes de mise en œuvre du traitement, eu égard la spécificité de la pathologie et aux caractéristiques pharmacologiques du médicament, à son degré d'innovation, ou à un autre motif de santé publique (5). Cette limitation peut concerner uniquement la prescription initiale dans ce cas-là le traitement pourra être renouveler par un médecin non spécialiste. Le patient devra présenter l'ordonnance initiale et l'ordonnance de renouvellement lors de la dispensation. Cette limitation peut concerner également les renouvellements et ne pas se limiter à la prescription initiale (6).

Pour les médicaments à prescription initiale hospitalière les restrictions apportées à la prescription sont justifiées par la nécessité d'effectuer dans les établissements disposant des moyens adaptés, le diagnostic des maladies pour lequel le traitement est habituellement utilisé (7). Le renouvellement de ces médicaments pourra être effectué par un médecin non hospitalier.

Pour finir, on retrouve les médicaments à prescriptions hospitalières pour lesquelles les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par la nécessité d'effectuer dans des établissements disposant de moyens adaptés le diagnostic et le suivi de ces maladies. Ce diagnostic et ce suivi s'imposent par les caractéristiques pharmacologiques de ces médicaments, leur degré d'innovation, ou un autre motif de santé publique (8).

Les chirurgiens-dentistes inscrits à l'Ordre des Chirurgiens-dentistes ont le droit de prescrire des médicaments relevant de la pratique de l'art dentaire. Ce droit de prescription est encadré par le Code de Santé Publique(9–11).

Les Sages-Femmes peuvent prescrire aux mères et aux nouveaux nés des dispositifs médicaux, dont la liste est fixée par l'autorité administrative, et les examens strictement nécessaires à l'exercice de leur profession. Elles peuvent également prescrire des médicaments d'une classe thérapeutique figurant sur la liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé (12). L'arrêté

autorise le renouvellement de certains médicaments préalablement prescrits par un médecin, et en cas d'urgence, la prescription et l'utilisation de certains médicaments dans l'attente d'un médecin (13).

Les Masseurs-kinésithérapeutes sont autorisés à prescrire des dispositifs médicaux dans le cadre de leur exercice fixé par l'arrêté du 9 Janvier 2006 (14).

Les pédicures-podologues peuvent prescrire des topiques à usage externe et des pansements fixés par arrêté (15). Ils ont également le droit de renouveler certains pansements actifs fixés par l'arrêt du 30 juillet 2008, prescrits par un médecin dans le cadre de la prise en charge d'un patient diabétique.

Les infirmiers sont autorisés à prescrire des dispositifs médicaux dans le cadre de leur activité professionnelle, inscrits sur la liste fixée par l'arrêté du 20 mars 2012 (16). Ils sont également autorisés à renouveler les prescriptions, datant de moins d'un an, de médicaments contraceptifs oraux, sauf s'ils figurent sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, pour une durée maximale de six mois, non renouvelable. Dans un protocole inscrit dans le cadre d'un exercice coordonné et dans des conditions prévues par décret, l'infirmier est autorisé également à adapter la posologie de certains traitements pour une pathologie donnée (17).

Les vétérinaires possèdent un droit de prescription uniquement pour les pathologies animales. En effet, le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée. Dans le cadre d'absence de spécialité pharmaceutique destinée à cette espèce pour cette indication, il peut prescrire un médicament autorisé pour l'usage humain (18).

1.1.4 Les différents types d'ordonnances

On retrouve cinq différents types d'ordonnances : l'ordonnance simple, l'ordonnance sécurisée, l'ordonnance bizona, l'ordonnance d'exception et le formulaire de prescription de perfusion à domicile.

1.1.5 L'ordonnance simple

L'ordonnance simple indispensable à la dispensation de médicaments inscrits sur les listes I et II des substances vénéneuses, n'est pas encadrée sur la forme qu'elle doit prendre. En effet, outre les mentions obligatoires présentées précédemment qui doivent être présentes, le professionnel de santé est libre d'utiliser le format et le papier de son choix. Les substances nécessitant une ordonnance sont définies juridiquement comme étant des médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé. Sont également cités dans l'article du code de santé publique : les médicaments contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale, ou tout autre produit ou substance présentant pour la santé des risques directs ou indirects (19).

1.1.6 L'ordonnance sécurisée

L'ordonnance sécurisée, contrairement à l'ordonnance simple, répond à des spécifications techniques précises.

Elle est réalisée sur du papier filigrané blanc naturel sans azurant optique. Cependant, le format reste à l'appréciation du praticien. L'identification du prescripteur est pré-imprimée en bleu d'une teinte et d'une intensité donnée. On retrouve une numérotation d'identification du lot inscrite sur l'ordonnance ainsi qu'un carré en micro-lettres où doit être indiqué le nombre de médicaments prescrits (20). Seuls des éditeurs agréés par l'Association Française de Normalisation (AFNOR) peuvent fabriquer des ordonnances sécurisées.

Les ordonnances sécurisées sont obligatoires pour la prescription de médicaments stupéfiants ou assimilés stupéfiants. Cependant, elles peuvent tout à fait être utilisées pour la prescription de médicaments inscrits sur la liste des substances vénéneuses ou même pour des médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire.

Dans le cadre de la prescription de médicaments stupéfiants ou assimilés, le prescripteur doit indiquer la dénomination du médicament en toutes lettres tout comme le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage (21). Le carré en micro-lettres doit être rempli du nombre de médicaments prescrits et le prescripteur doit signer immédiatement sous la dernière ligne afin d'éviter tout rajout (22). Une nouvelle prescription d'un même médicament stupéfiant ne peut n'y être établi ni être dispensé durant la durée de validité d'une précédente ordonnance selon la règle de non chevauchement. Une seule

exception à cette règle est possible si le prescripteur ajoute sur l'ordonnance la mention « chevauchement autorisé » (23).

1.1.7 L'ordonnance bizonne

Certains patients atteints d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse peuvent avoir une suppression du ticket modérateur. En effet, ces affections de longue durée (ALD), permettant l'exonération du ticket modérateur, doivent être présentes dans la liste des 30 ALD fixée par décret (24). Elles peuvent également concerner les patients atteints d'une forme grave d'une maladie, ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave ne figurant pas sur la liste des 30 ALD (ALD 31). Ces affections doivent nécessiter un traitement d'une durée prévisible supérieure à six mois et particulièrement coûteux en raison du coût ou de la fréquence des actes, prestations et traitements (25). La dernière ALD permettant l'exonération du ticket modérateur (ALD 32) concerne les patients polyopathologiques dont les affections entraînent un état pathologique invalidant nécessitant des soins continus d'une durée supérieure à six mois (26). La demande d'ALD s'effectue par le médecin traitant auprès de la sécurité sociale dans le cadre d'un protocole de soins. Après validation par le médecin-conseil de la sécurité sociale, le patient est exonéré du ticket modérateur pour les traitements en rapport avec cette affection. En revanche, les prescriptions sans rapport avec l'ALD sont remboursées au taux habituel.

Pour différencier les traitements en lien ou pas avec l'ALD, le professionnel de santé doit effectuer ses prescriptions sur une ordonnance bizonne. En effet, ce modèle spécifique d'ordonnance comporte, comme son nom l'indique, deux zones. Sa forme est définie : c'est le CERFA n°14465*01. La partie haute sera réservée aux soins en rapport avec l'ALD, prise en charge à 100% par la sécurité sociale. La partie basse sera réservée aux soins sans rapport avec l'ALD et dont le remboursement s'effectuera selon le taux habituel par la Sécurité sociale. Seuls les prescriptions ayant un rapport direct et incontestable avec l'ALD doivent être retrouvés dans la partie haute de l'ordonnance (27).

1.1.8 L'ordonnance de médicaments ou de produits ou de prestations d'exception

Concernant certains médicaments, qualifiés de médicaments d'exception, particulièrement coûteux et d'indication précise, la prise en charge par la Sécurité sociale est soumise à deux conditions :

- Le respect des indications thérapeutiques de la fiche d'information thérapeutique (FIT), certifiée par le médecin. Cette fiche est établie par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), après avis du haut comité médical de la Sécurité sociale. Celle-ci rappelle les indications thérapeutiques, les modalités d'utilisation du médicament approuvées par l'autorisation de mise sur le marché. Cela concerne notamment la posologie et la durée de traitement dans les indications ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement. Elle rappelle également les restrictions apportées par l'AMM à la prescription et à la délivrance du médicament (28).
- Ces médicaments doivent être obligatoirement prescrits sur une « ordonnance de médicaments ou de produits ou de prestations d'exception » conforme au CERFA 12708*2 (29).

L'ordonnance est constituée de quatre volets :

- Le volet 1 à conserver par l'assuré,
- Le volet 2 et 3 à joindre à la feuille de soins en vue du remboursement dont un est destiné au contrôle médical,
- Le volet 4 à conserver par le pharmacien.

1.1.9 Formulaire de prescription de perfusion à domicile

Lors de prescription de perfusion à domicile, le médecin a la possibilité d'utiliser le formulaire de prescription de perfusion à domicile. En effet, l'arrêté du 12 avril 2016 fixe les mentions obligatoires que doit comporter une ordonnance pour perfusion à domicile. L'utilisation du formulaire est facultative. Le médecin peut effectuer sa prescription sur une ordonnance simple en reportant la totalité des éléments présents sur le formulaire.

On retrouvera l'ensemble des produits à perfuser, le ou les modes d'administration, le caractère ambulatoire ou non, leur mode d'installation ainsi que la voie d'abord concernée. Le prescripteur devra également indiquer le nombre de perfusions ainsi que leur fréquence par jour ou par semaine, la durée de la cure et les périodes sur lesquelles se déroulent les séances si elles sont espacées. Il sera également déduit de ces informations les types de

forfaits perfadom facturables à la sécurité sociale. Ceux-ci comprennent l'ensemble des consommables et accessoires nécessaires au bon fonctionnement et à la sécurité des différents dispositifs.

Cette ordonnance sera effectuée en quatre exemplaires, destinés aux différentes personnes concernées : le patient, le pharmacien d'officine, le prestataire et l'infirmier (30).

1.2 La falsification de l'ordonnance

1.2.1 Définitions

La falsification d'ordonnance est l'acte qui consiste à établir une fausse ordonnance par mimétisme avec une ordonnance authentique. On retrouve les ordonnances photocopiées, scannées, fabriquées par ordinateur ; les ordonnances volées et établies par une personne non habilitée ; les ordonnances authentiques modifiées secondairement par un usager. L'usager va pouvoir modifier la posologie, la durée de prescription et/ou rajouter des médicaments. D'un point de vue juridique, la falsification d'ordonnance correspond à établir un faux. D'après le code pénal, la définition du faux est la suivante : «Constitue un faux toute altération frauduleuse de la vérité, de nature à causer un préjudice et accomplie par quelque moyen que ce soit dans un écrit ou tout autre support d'expression de la pensée qui a pour objet ou qui peut avoir pour effet d'établir la preuve d'un droit ou d'un fait ayant des conséquences juridiques» (31).

En effet, dans la falsification de l'ordonnance, sont présents les différents éléments du faux. Le support du faux sera matérialisé dans ce cas par l'ordonnance. Or le faux n'est constitué que dès lors que le document possède une valeur probatoire. Dans notre cas, l'ordonnance falsifiée ouvre le droit à la délivrance de médicaments et/ou un remboursement par la sécurité sociale. Cette altération de la vérité cause un préjudice, notamment à la Sécurité sociale, s'il existe un remboursement. Le faux, d'un point de vue légal, est répréhensible seulement si l'auteur a conscience d'altérer la vérité. Le patient se présentant avec une fausse ordonnance à la pharmacie dans le but de se faire dispenser un médicament, agit en connaissance de cause (32).

1.2.2 Les motifs de falsification d'ordonnance

1.2.2.1 *Trafic de médicament*

L'effet psychoactif de certains médicaments, peut, dans certains cas, entraîner un usage récréatif et non plus thérapeutique du médicament. Un marché parallèle existe donc pour fournir les usagers. Les patients vont, en effet, obtenir des prescriptions supérieures à leurs besoins ou diminuer volontairement leur consommation pour revendre une partie ou la totalité de leurs traitements. Lors de la délivrance de ces médicaments, le patient peut se présenter avec une ordonnance falsifiée, une ordonnance valide, mais également dans certains cas avec une ordonnance de complaisance effectuée par un médecin. La détection de ces ordonnances de complaisance est difficile car ces prescriptions ne possèdent aucune caractéristique permettant la détection du détournement que va effectuer l'usager. Il est important de rappeler que la réalisation d'ordonnance de complaisance est interdite et condamnée par le code pénal (33,34).

Afin d'obtenir une quantité plus importante de médicaments psychoactifs, certains usagers effectuent du nomadisme médical et pharmaceutique. Le nomadisme médical est défini comme le fait pour un même individu de consulter plusieurs médecins et de se voir remettre plusieurs ordonnances comportant le même médicament. Des études datant de 2008 montrent que 1,6 à 2,8% des usagers ont obtenu des substances par polyprescription contre 7 à 16% par un prescripteur unique (35). Le nomadisme pharmaceutique correspond au même principe qui est de se présenter dans plusieurs pharmacies avec diverses ordonnances pour se faire délivrer le même traitement sur une même période. Le nomadisme pharmaceutique est limité par la création en 2007 du dossier pharmaceutique qui permet à tous les pharmaciens de consulter sur la carte vitale, les délivrances effectuées dans d'autres pharmacies. De plus, pour certains médicaments stupéfiants sensibles, l'inscription sur l'ordonnance par le médecin de la pharmacie à laquelle le patient doit aller récupérer le traitement est obligatoire.

On observe également l'existence d'un trafic international où certains médicaments sont obtenus à partir d'ordonnances falsifiées pour être revendus dans des pays où le médicament n'est pas disponible. Cette activité illégale est en pleine expansion. En effet, selon la Fédération internationale des industries du médicament, le trafic de médicament serait 25 fois plus rentable que le trafic d'héroïne et 5 fois plus rentable que le trafic de cigarette (36).

1.2.2.2 *Intoxication médicamenteuse volontaire*

On retrouve de rares cas où des intoxications médicamenteuses volontaires ont eu lieu suite à l'utilisation d'ordonnances falsifiées. Ces situations complexes mettent en jeu la responsabilité du pharmacien notamment quant au fait de détecter la falsification de l'ordonnance mais également sur le fait que le pharmacien est le « dernier rempart » avant l'accident médical. Son rôle d'expert du médicament et ses obligations notamment quant à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance seront toujours des éléments en sa défaveur s'il ne s'oppose pas à une délivrance qui le nécessite.

On peut prendre pour exemple, une affaire réelle datant de 2003 où une jeune femme de 23 ans dépressive suivit depuis 2002 prend comme traitement de la sertraline et un anxiolytique. Le 9 juillet 2003, la patiente falsifie l'ordonnance de son psychiatre en rajoutant de la chloroquine à une posologie de 3 comprimés par jour. Les médicaments lui sont délivrés sans problème en plus d'une boîte de clonazépam prescrit par son médecin généraliste. Le 11 juillet, la patiente décède d'une intoxication médicamenteuse volontaire. L'expertise conclut au décès suite à une prise massive de chloroquine associée à un surdosage d'anxiolytique. La mère de la défunte poursuit le pharmacien titulaire ayant délivré le traitement. Après un premier épisode au tribunal de grande instance de Paris où le pharmacien est relaxé, le pharmacien va être condamné en appel non pas sur le fait que le pharmacien n'est pas détecté la falsification de l'ordonnance mais sur le fait qu'il y a eu un manquement à une exécution raisonnée de la prescription qui aurait permis d'en remarquer l'incohérence (37).

1.2.2.3 *Usager dépendant*

Certains usagers vont développer une dépendance aux substances ; on parle alors de pharmacodépendance. Il est important de définir les termes de pharmacodépendance, d'abus de substance psychoactive et d'usage détourné qui sont retrouvés dans le code de santé publique.

« On entend par :

1. Pharmacodépendance, l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre le ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir

à l'auto administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

2. Abus de substances psychoactives, l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.
3. Pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive, la pharmacodépendance ou l'abus de substance psychoactive, soit léthal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale ;
4. Usage détourné, la consommation d'un médicament à des fins récréatives ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives. » (38)

On retrouve également la définition de pharmacodépendance de l'OMS qui est : « État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments » (39)

Il est intéressant de montrer avec ces deux définitions que la dépendance à un médicament entraîne un abus du médicament qui lui-même entraîne une dépendance. On se retrouve alors dans un cercle vicieux.

Les troubles de l'abus et de dépendance d'une substance vont être retrouvés dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-5) élaboré par l'APA (American Psychiatric Association). En effet, il existe un chapitre « trouble liés à une substance et troubles addictifs ». Pour le DSM-5, les troubles de l'usage d'une substance vont être définis comme :

« Une utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une dégradation ou à une détresse cliniquement significative se manifestant par au moins 2 des signes suivants survenant au cours d'une période d'un an :

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures (au travail, à l'école ou à la maison).
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
3. Craving ou désir urgent de consommer.
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.
5. Tolérance, définie par l'une des manifestations suivantes :
 - a. Besoin de quantités toujours plus grandes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effets nettement diminués en cas d'usage continu de la même quantité de substance.
6. Sevrage se manifestant par l'un des signes suivants :
 - a. Apparition de symptômes de sevrage, variable selon la substance
 - b. La même substance (ou une autre) est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
7. Substance prise en quantité supérieure ou pendant plus de temps que ce que la personne avait envisagé.
8. Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
9. Temps considérable consacré à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
10. Abandon ou réduction d'activités en raison de l'utilisation d'un produit
11. Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance. »

La sévérité des troubles de l'usage va dépendre du nombre de critères constatés. Si le patient répond à 2 ou 3 critères, il sera considéré avec un trouble léger ; 4 ou 5 critères avec un trouble modéré et 6 critères ou plus avec un trouble sévère.

La classification internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10) qui est définie par l'OMS, n'est pas limitée aux troubles mentaux comme le DSM et fait apparaître les concepts d'usage nocif et de dépendance.

Pour le diagnostic de dépendance sur 6 critères, on doit en constater au moins 3 en même temps au cours de la dernière année :

1. Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
4. 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. 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 ses effets.
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré les conséquences manifestement nocives. (40)

De nombreux critères sont communs entre ces deux classifications de la dépendance. On retrouve notamment le phénomène de craving qui explique que les usagers cherchent par tous les moyens à obtenir leur substance psychoactive et donc un risque majoré de retrouver des ordonnances falsifiées.

1.2.3 La falsification d'ordonnance : quels sont les risques encourus sur le plan juridique ?

1.2.3.1 *Peine applicable à l'usager*

L'auteur de la falsification de l'ordonnance s'expose à des sanctions définies dans différents textes comme le Code pénal, le Code de la Santé Publique et le Code de la Sécurité sociale.

1.2.3.1.1 *D'après le code Pénal*

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la falsification d'une ordonnance, d'un point de vue juridique, constitue un faux et peut être sanctionnée comme faux et usage de faux. L'usager risque 3 ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende (31). Le fait que le patient ajoute sur l'ordonnance « non substituable » dans le cas où celui-ci ne souhaite pas le médicament générique relève également de la falsification d'ordonnance et les peines encourues sont les mêmes.

Le fait de frauder la sécurité sociale est également condamnable d'après le code pénal. En effet, « le fait de se faire délivrer indûment par une administration publique ou par un organisme chargé d'une mission de service public, par quelque moyen frauduleux que ce soit, un document destiné à constater un droit, une identité ou une qualité ou à accorder une autorisation est puni de 2 ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende. Est puni des mêmes peines le fait de fournir sciemment une fausse déclaration ou une déclaration incomplète en vue d'obtenir ou de tenter d'obtenir, de faire obtenir ou de tenter de faire obtenir d'une personne publique, d'un organisme de protection sociale ou d'un organisme chargé d'une mission de service public une allocation, une prestation, un paiement ou un avantage indu. »

En plus du faux et usage de faux, la personne peut être condamnée pour escroquerie. Celle-ci est définie dans le code pénal comme « le fait, soit par l'usage d'un faux nom ou d'une fausse identité, soit par l'abus d'une qualité vraie, soit par l'emploi de manœuvres frauduleuses, de tromper une personne physique ou morale et de la déterminer ainsi, à son préjudice ou au préjudice d'un tiers, à remettre des fonds, des valeurs ou un bien quelconque ; à fournir un service ou à consentir un acte opérant obligation ou décharge » (41). L'escroquerie peut être punie de 5 ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende.

Dans le cas où la falsification d'ordonnance a lieu suite à un vol d'ordonnance, l'infraction de vol peut s'ajouter et celle-ci peut être punie de 3 ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende (42).

Si le prescripteur victime de la falsification de son ordonnance souhaite porter plainte, l'infraction d'usurpation de titre peut être retenue. Le code pénale définit l'usurpation de titre comme « l'usage, sans droit, d'un titre attaché à une profession réglementée par l'autorité publique ou d'un diplôme officiel ou d'une qualité dont les conditions d'attribution sont fixées par l'autorité publique est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende » (43).

La falsification concernant des médicaments stupéfiants ou assimilés stupéfiants entraînera des sanctions plus sévères. Le code pénal considère que « le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicite de stupéfiants sont punis de 10 ans d'emprisonnement et de 7 500 000 euros d'amende. Est puni des mêmes peines le fait de faciliter, par quelque moyen que ce soit l'usage illicite de stupéfiants, de se faire délivrer des stupéfiants au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance ou de délivrer des stupéfiants sur la présentation de telles ordonnances en connaissant leur caractère fictif ou complaisant » (44). On peut observer que ces peines bien plus importantes que pour les médicaments inscrits sur la liste I et II des substances vénéneuses peuvent être prononcées à l'encontre de l'utilisateur mais également du pharmacien.

1.2.3.1.2 D'après le Code de santé publique

On retrouve dans le code de santé publique à l'article L5432-2 créé par l'ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 que :

« Est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende le fait pour quiconque, de fabriquer, d'importer, d'exporter, de transporter, d'offrir, de céder, d'acquérir, de détenir, d'employer de manière illicite ou de se faire délivrer au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance :

- Des substances, plantes ou préparations inscrites sur les listes I et II ou classées comme psychotropes mentionnées à l'article L. 5132-1 ;
- Des médicaments mentionnés à l'article L. 5111-1, lorsque ces médicaments sont inscrits sur les listes I et II mentionnées à l'article L. 5132-1 ou lorsque sans être inscrits ces derniers contiennent une ou plusieurs substances ou préparations inscrites dans ces mêmes listes.

Les peines mentionnées sont portées à sept ans d'emprisonnement et 750 000 euros d'amende lorsque :

- Les faits ont été commis en bande organisée
- Les faits d'offre, de cession ou d'acquisition ont été commis sur un réseau de télécommunication à destination d'un public non déterminé. »

1.2.3.1.3 D'après le Code de la sécurité sociale

Le décret n°2009-982 du 20 août 2009 va prévoir les sanctions administratives en cas de fraude ou de manquement au Code de sécurité sociale. En effet, les sanctions seront différentes en fonction de s'il s'agit d'une fraude ou de manquement.

La fraude est définie dans le code de la sécurité sociale comme :

« Sont qualifiés de fraude, pour l'application de l'article L. 114-17-1, les faits commis dans le but d'obtenir ou de faire obtenir un avantage ou le bénéfice d'une prestation injustifiée au préjudice d'un organisme d'assurance maladie, d'une caisse chargée de la prévention et de la tarification des accidents du travail et des maladies professionnelles ou, s'agissant de la protection complémentaire en matière de santé, de l'aide au paiement d'une assurance complémentaire de santé ou de l'aide médicale de l'État, d'un organisme mentionné à l'article L. 861-4 ou de l'État, y compris dans l'un des cas prévus aux sections précédentes, lorsque aura été constatée l'une des circonstances suivantes :

1° L'établissement ou l'usage de faux, la notion de faux appliquée au présent chapitre étant caractérisée par toute altération de la vérité sur toute pièce justificative, ordonnance, feuille de soins ou autre support de facturation, attestation ou certificat, déclaration d'accident du travail ou de trajet, sous forme écrite ou électronique, ayant pour objet ou pouvant avoir pour effet de permettre l'obtention de l'avantage ou de la prestation en cause ;

2° La falsification, notamment par surcharge, la duplication, le prêt ou l'emprunt d'un ou plusieurs documents originairement sincères ou enfin l'utilisation de documents volés de même nature ;

3° L'utilisation par un salarié d'un organisme local d'assurance maladie des facilités conférées par cet emploi ;

4° Le fait d'avoir bénéficié, en connaissance de cause, des activités d'une bande organisée au sens de la sous-section 2, sans y avoir activement participé ;

5° Le fait d'avoir exercé, sans autorisation médicale, une activité ayant donné lieu à rémunération, revenus professionnels ou gains, pendant une période d'arrêt de travail indemnisée au titre des assurances maladie, maternité ou accident du travail et maladie professionnelle.

Est également constitutive d'une fraude au sens de la présente section la facturation répétée d'actes ou prestations non réalisés, de produits ou matériels non délivrés. » (45)

En cas de fraude, les pénalités vont être de 200% des sommes remboursées ou prises en charge indûment par l'Assurance Maladie. Dans le cas où les sommes ne sont pas déterminables ou si le comportement frauduleux n'a pas généré de tels indus, le montant maximum de la pénalité est égal à 4 fois le plafond mensuel de la Sécurité sociale (46). Le plafond de la sécurité sociale est un référentiel fixé par arrêté permettant le calcul de certaines cotisations sociales et de prestations sociales. Le plafond mensuel de la sécurité sociale est fixé pour l'année 2020 à 3 428 euros (47).

Pour les personnes ayant commis des manquements au code de sécurité sociale, les sanctions seront fixées en fonction de la gravité des faits reprochés, de la connaissance ou non des montants en cause et du type d'acteur concerné. Ces pénalités sont encadrées par le décret n°2009-982 et seront prononcées par le directeur d'un organisme local d'assurance maladie après des avis consultatifs.

1.2.3.2 Peine applicable au pharmacien

Le pharmacien délivrant délibérément une ordonnance falsifiée s'expose à des sanctions tout comme l'utilisateur définit dans le code pénal, le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale.

1.2.3.2.1 D'après le code pénal

Les sanctions applicables à l'utilisateur sont également applicables au pharmacien, qui peut être sanctionné pour usage de faux, fraude et escroquerie.

1.2.3.2.2 D'après le code de santé publique

On retrouve la même sanction que pour l'utilisateur, c'est-à-dire 375 000 € d'amende et 5 ans d'emprisonnement et des peines plus importantes si le délit est commis en bande organisée. D'autres infractions peuvent être relevées envers le pharmacien car le fait de délivrer une ordonnance falsifiée est contraire au code de déontologie des pharmaciens qui fait partie intégrante du code de santé publique.

D'après le code de déontologie, le pharmacien doit :

- Contribuer à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage (48)
- Se refuser à établir toute facture ou attestation de complaisance (49)
- Veiller à ne jamais favoriser, ni par ses conseils ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique (50)
- Accomplir avec soin et attention, selon les règles de bonnes pratiques correspondant à l'activité considérée (51)
- Veiller à maintenir des relations confiantes avec les autorités administratives (52)
- Assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament (53).
- Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance (54).

1.2.3.2.3 D'après le code de la sécurité sociale

On retrouve dans ce cas-là les mêmes sanctions que pour l'utilisateur, c'est à dire des pénalités pouvant s'élever à 200% des sommes remboursées ou prises en charge indument par l'Assurance maladie. Dans le cas où la fraude n'a pas généré de tels indus ou si la somme n'est pas déterminable, le montant maximum fixé est 4 fois le plafond mensuel de la sécurité sociale.

2. Modalités de surveillance des ordonnances suspectes de falsification à travers l'action des systèmes de surveillance des problématiques d'abus et de pharmacodépendance

2.1 Les acteurs de la surveillance des problématiques d'abus et de dépendance à l'échelle internationale, nationale et locale

Les problématiques d'abus et de dépendance aux substances psychoactives (qu'elles soient médicamenteuses ou non) sont surveillées selon différents dispositifs aux niveaux international, national, régional et local.

Au niveau international, la surveillance des psychotropes et stupéfiants est assurée par l'Organe international du contrôle des stupéfiants (OICS). Son champ d'application s'articule autour de trois conventions internationales : la convention unique des stupéfiants de 1961, la convention de 1971 sur les substances psychotropes et la convention des nations unies de 1988 contre le trafic illicite de stupéfiants et des substances psychotropes. La retranscription au niveau européen s'organise autour de deux institutions chargées de l'application des conventions internationales : l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) qui lui s'occupe de collecter, analyser et diffuser les informations sur la toxicomanie et l'Agence européenne du médicament (EMA) qui elle est chargée de l'évaluation des médicaments (35).

Par ailleurs, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives en mettant en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public (articles 38 et 38bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961).

A l'échelle nationale, la surveillance des problématiques d'abus et de pharmacodépendance repose sur un système unique en Europe, créé dans les années 1990 avec la circulaire DPHM/03/09/01 du 1^{er} octobre 1990 relative à la mise en place des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances puis le décret n°99-249 du 31 mars 1999, en suivant les recommandations de l'OMS et de l'ONU (55). Ce système national est dédié à l'Addictovigilance, définie comme la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac (56). L'addictovigilance se traduit principalement par l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés.

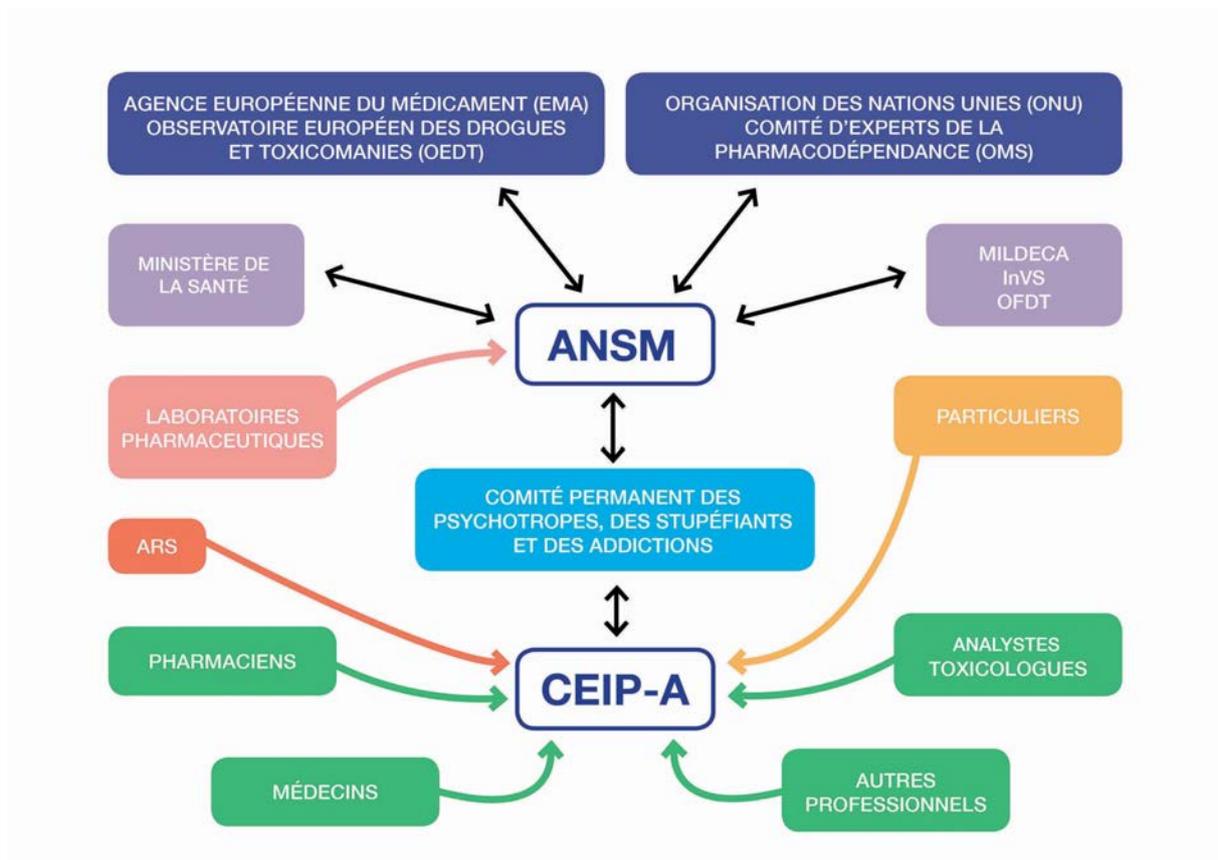


Figure 1 : Organisation du système de surveillance des problématiques d'abus et de pharmacodépendance inspiré de <https://shupt.univ-lyon1.fr/addictovigilance/>

Le système français d'Addictovigilance s'organise autour des actions coordonnées du réseau français d'Addictovigilance (RFA) organisé en 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) en lien avec l'Agence nationale de sécurité

du médicament (ANSM) (Figure 1). Le rôle de cette dernière en matière d'Addictovigilance est précisé dans le Code de la Santé Publique (57). L'ANSM anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance (58). Le comité permanent des psychotropes, stupéfiants et addictions est en charge de la remontée d'informations. Ce comité est composé de 19 membres nommés pour quatre ans qui sont consultés avant l'instruction d'un dossier ou d'une question nécessitant un avis collégial qui sera rendu au directeur général de l'ANSM. Son rôle est de rendre des avis sur les risques de pharmacodépendance, d'abus, d'usage détourné des substances psychoactives, issues de médicaments ou non. Il intervient sur l'inscription des substances sur la liste des stupéfiants et des psychotropes et peut également proposer d'ouvrir ou mettre à jour des enquêtes d'addictovigilance.(59)

L'ANSM fait remonter au niveau européen les informations enregistrées en France : les cas d'abus médicamenteux sont transmis à l'EMA ; les rapports d'évaluations et enquêtes des CEIP-A relatifs aux substances à potentiel d'abus (médicamenteuses ou non) sont transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) (Figure 1). L'ANSM transmet également ces informations à l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) et au comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS. Ce comité donne son avis scientifique à la commission des stupéfiants de l'ONU sur la mise sous contrôle international des substances concernées (60).

Au niveau local, l'acteur principal du système d'addictovigilance est le professionnel de santé. Par rapport au système classique de pharmacovigilance, principalement fondé sur la notification spontanée des professionnels de santé et des patients, l'activité d'addictovigilance se distingue par une approche originale combinant le principe de notification spontanée avec des informations complémentaires issues de recueils spécifiques soit sur des populations ciblées, soit sur des conséquences de l'abus et de la dépendance. Le devoir de déclaration spontanée des professionnels de santé des cas graves de pharmacodépendance est inscrit dans le code de santé publique :

« Le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R.5132-98 en fait la déclaration immédiate au centre

d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sur le territoire duquel ce cas a été constaté. » (61)

2.2 Organisation, rôles et missions des CEIP-Addictovigilance

2.2.1 Le réseau français d'Addictovigilance (RFA)

La création des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) date de 1990. Ces centres sont au nombre de 13, assurant le maillage territorial. Ils sont localisés à Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Poitiers, Paris et Toulouse (62).

Les professionnels exerçant au sein de ces centres sont spécialisés en pharmacologie (notamment clinique). Les missions des CEIP-A sont définies dans le code de la santé publique par l'article R.5132-112 :

« Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sont chargés :

- 1. De recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 ;*
- 2. De recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou des autres*

professionnels concernés, des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et des établissements de santé, notamment auprès des centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance et des structures des urgences ;

- 3. De contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation ;*
- 4. De contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;*
- 5. De conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;*
- 6. De remplir auprès des établissements de santé, et notamment de leurs instances consultatives spécialisées, une mission d'expertise et de conseil.*

Des correspondants exerçant dans les établissements de santé collaborent à l'accomplissement des missions des centres.

- 7. De transmettre au directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétente les signalements mentionnés à l'article R. 1413-59.*

Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sont membres des réseaux régionaux de vigilances et d'appui mentionnés à l'article R. 1413-62 et constitués dans leur zone de compétence territoriale. »

De ces missions définies par le CSP, on peut identifier 3 grand axes de travail pour les CEIP-A :

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

Les CEIP-A traitent et enregistrent les notifications spontanées (NotS) qui leur sont transmises par les professionnels de santé ou les usagers eux-mêmes. Ce dispositif national de NotS est complété par des programmes nationaux spécifiques d'Addictovigilance (présentés ci-après).

- La diffusion de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus

Les CEIP-A répondent aux professionnels de santé qui les interrogent sur la pharmacodépendance et le risque d'abus de certaines substances. La rédaction régulière de bulletins nationaux contribue à la diffusion de l'information sur les sujets d'actualité en Addictovigilance. Cette diffusion est facilitée par le site Addictovigilance.fr. Les CEIP-A participent également à la formation initiale des étudiants en santé qui seront les professionnels de santé de demain, ainsi qu'à la formation continue des professionnels en exercice.

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

Ces travaux peuvent être des travaux de recherche fondamentale avec, par exemple, des études sur l'animal ou des travaux de recherche appliquée comme le développement de nouveaux outils d'évaluation.

2.2.2 Les enquêtes du RFA

Comme expliqué précédemment, les CEIP-A mènent des enquêtes annuelles pérennes qui sont les suivantes :

- OPPIDUM : l'Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Cette enquête sert à surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes, alerter sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et sur les associations de substances potentiellement dangereuses.
- OPEMA : Observatoire des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire. Elle permet d'améliorer les connaissances et le suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients consommant des drogues illicites ou des

médicaments détournés de leur usage thérapeutique et qui sont pris en charge en médecine ambulatoire.

- OSIAP : Ordonnance Suspectes Indicateurs d'Abus Possible. Cette enquête identifie les médicaments détournés à partir d'ordonnance falsifiées présentées en pharmacie, classe les médicaments les plus détournés sur le plans régional et national par rapport aux chiffres de ventes.
- ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. Elle permet de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, leurs modalités d'utilisation et évaluer le respect des règles de prescription.
- DRAMES : Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments Et de Substances. Cette enquête permet de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifier les substances impliquées, évaluer leur dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès.
- SINTES : Système d'Identification des Toxiques Et Substances. Elle a pour objectif d'étudier la composition des substances psychoactives illicites à un stade où le produit ne sera plus coupé.
- Soumission Chimique : Cette enquête recense les cas d'administration de substance psychoactive à l'insu de la victime, à des fins criminelles ou délictuelles.

2.2.3 L'enquête OSIAP : Ordonnance Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

Initiée en 1991, et réalisée sous sa forme actuelle depuis 2001, l'enquête OSIAP est une enquête transversale nationale répétée chaque année. L'objectif est d'identifier les médicaments qui font l'objet d'une demande auprès des pharmaciens via un support de prescription faux, falsifié ou comportant des anomalies par rapport à ce qu'on doit attendre d'une prescription médicamenteuse correspondant aux règles de prescription en vigueur. OSIAP s'intéresse également aux modalités de falsification des ordonnances. Le recueil des données s'effectue de façon systématique durant deux périodes de 4 semaines pendant les mois de mai et de novembre, et de façon continue avec un recueil « au fil de l'eau » pendant toute l'année. A travers le terme ordonnance suspecte, on identifie :

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

Le recueil pour cette base de données est résumé sur un bordereau que doit remplir le pharmacien sur lequel différentes informations sont demandées :

- L'identification du pharmacien avec le nom de l'officine, son numéro de téléphone, le code postal et la ville.
- Le sexe et l'âge du patient
- Le nom et dosage du ou des médicaments suspectés figurant sur l'ordonnance
- Le type d'ordonnance (simple, sécurisée, hospitalière ou bizonne)
- Les critères permettant de suspecter la falsification.

Le critère de suspicion est un élément indispensable pour la base de données. En effet, si ce critère n'est pas renseigné l'ordonnance ne pourra être intégrée dans cette base. On retrouve une liste de 11 critères de suspicion proposée dans le bordereau de déclaration qui permettra de catégoriser les différentes situations de détournement et d'assurer la standardisation et la reproductibilité de l'identification des ordonnances suspectes à l'échelle nationale. Ces 11 critères sont :

1. Modification de la posologie ou de la durée
2. Rajout d'un médicament
3. Posologie inadéquate
4. Faute d'orthographe
5. Écriture différente
6. Prescription non conforme à la législation
7. Incohérence de l'ordonnance
8. Vol d'ordonnance
9. Ordonnance falsifiée (photocopiée, scannée...)
10. Chevauchement
11. Éléments du contexte (pas de carte vitale, veut payer, connu pour ces faits...)

Si cela est possible l'idéal est de fournir une copie de l'ordonnance avec le bordereau. A la fin du mois de déclaration (mai et novembre), le pharmacien renvoie le bordereau rempli au CEIP-A. Le CEIP-A saisira ces données dans une base de données afin que le CEIP-A de Toulouse puisse par la suite les analyser.

Outre ces deux périodes de recueil des données, les pharmaciens peuvent déclarer les ordonnances suspectes tout le long de l'année au CEIP-A dont ils dépendent. Ces signalements se font conjointement avec un signalement à l'ARS et permet de diffuser également des informations aux différentes pharmacies de la région sur des vols d'ordonnance ou des ordonnances suspectes présentées dans plusieurs pharmacies. Les résultats de ces enquêtes sont présentés annuellement à l'ANSM qui utilise ces données pour la prise de décisions techniques et administratives de protection de la santé publique (63).

PARTIE II : USAGE THERAPEUTIQUE DE LA PREGABALINE ET DETOURNEMENT MEDICAMENTEUX

1. Propriétés pharmacologiques de la prégabaline

La prégabaline est commercialisée sous le nom de spécialité Lyrica® en France. Elle possède trois indications : les douleurs neuropathiques, l'épilepsie partielle et généralisée et les troubles anxieux généralisés. Elle est disponible en France sous forme de comprimés dosés à 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg et 300mg. Il existe également une forme solution buvable de concentration 20mg/mL.

1.1. Mécanisme d'action de la prégabaline

La prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le [(S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque]. Le GABA est connu pour être l'un des principaux neuromédiateurs inhibiteurs du système nerveux central.

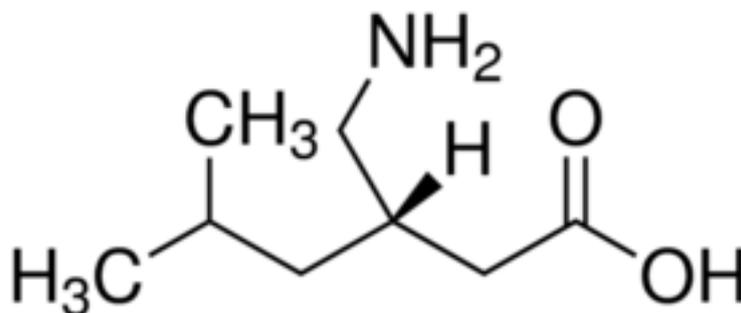


Figure 2 : Structure chimique de la prégabaline (<https://www.watson-int.com/pregabalin-cas-148553-50-8-2/>)

Le GABA est synthétisé par la glutamate décarboxylase (GAD) au niveau des neurones présynaptiques à partir du glutamate, lui-même obtenu à partir de la glutamine et de l'alpha-cétoglutarate issue du cycle de Krebs. Cette étape nécessite la présence d'un cofacteur, le phosphate de pyridoxal dérivés de la vitamine B6.

Le GABA est stocké dans les vésicules présynaptiques grâce au transporteur VGat. Sous l'effet d'une dépolarisation consécutive à l'arrivée d'un potentiel d'action à l'extrémité de l'axone, les canaux calciques voltage-dépendants s'ouvrent, provoquant un influx de calcium responsable de l'exocytose des vésicules présynaptiques au niveau de la synapse. Le GABA libéré au niveau de la synapse se lie à ses récepteurs pré- comme post-synaptiques.

Il existe deux types de récepteurs gabaergiques :

- Les récepteurs GABA-A sont des récepteurs canaux ioniques retrouvés au niveau des neurones post synaptiques. La fixation de deux molécules sur ces récepteurs entraîne une modification de la conformation du canal central du récepteur et l'entrée d'ion chlore (Cl^-). L'entrée de ces anions au niveau post synaptique va avoir pour conséquence une hyperpolarisation du neurone qui inhibera la formation d'un potentiel d'action.
- Les récepteurs GABA-B sont des récepteurs métabotropes couplés à une protéine $G_{i/o}$. On trouve ces récepteurs au niveau pré synaptique où ils auront pour rôle de diminuer la libération de neurotransmetteur mais également au niveau somato-dendritiques où leurs stimulations se traduisent par une ouverture des canaux potassiques et une fuite du potassium de la cellule.

Bien que la prégabaline soit un analogue du GABA, elle n'agit pas de la même manière. En effet, la prégabaline ne se lie pas aux récepteurs gabaergiques (GABA-A, GABA-B) et ne module pas non plus leur action de façon directe. En revanche, la prégabaline potentialise l'effet du GABA.

La prégabaline se lie aux canaux calciques voltages dépendants présynaptiques. Ces canaux permettent l'entrée de calcium dans la cellule. Ils sont constitués de différentes sous-unités : α , β , γ et $\alpha 2\delta$. La prégabaline se lie à la sous-unité $\alpha 2\delta$ de ces canaux au niveau du système nerveux central. Cette liaison entraîne une diminution de l'entrée de calcium au niveau intracellulaire. Cette diminution du taux de calcium intracellulaire engendre la diminution de la libération de neuromédiateurs excitateurs comme la noradrénaline, le glutamate, la substance P qui seront notamment impliqués dans les voies nociceptives. Des études prouvent également qu'il existe un renforcement de la transmission gabaergique lors

de l'exposition à la prégabaline avec des mécanismes qui restent peu connus actuellement (64).

1.2. Pharmacocinétique

La prégabaline contrairement à la gabapentine, va posséder une pharmacocinétique linéaire qui sera donc plus facilement prévisible.

1.2.1. Absorption

L'absorption de la prégabaline sera rapide. En effet, la formulation des comprimés va permettre à celui-ci de se désagréger très rapidement et de libérer le principe actif hautement soluble en milieu aqueux (65). Au niveau intestinal, l'absorption va être facilitée par le transporteur LAT 1. Ce transporteur L-type amino acid transporter 1 est responsable du transport d'acides aminés essentiels comme la phénylalanine, la leucine, l'isoleucine et la valine. L'absorption de la prégabaline semble être médiée par une voie supplémentaire permettant une absorption presque complète et non saturable dans le sang (66). Celle-ci s'effectue sur une longue portion des intestins et même sur la portion ascendante du colon. Elle sera rapide : le pic plasmatique se situe 1H après la prise à jeun. La biodisponibilité est estimée comme étant supérieur ou égal à 90% pour des doses de 75mg à 900mg. L'administration de prégabaline au cours du repas n'entraîne pas de modification statistiquement significative de la biodisponibilité du médicament (65).

1.2.2. Distribution

Les différentes études montrent que la prégabaline passe les différentes barrières : hémato-encéphalique et hémato placentaire. Elle sera également présente dans le lait maternel. Le pourcentage de la concentration en prégabaline dans le liquide céphalo-rachidien est compris entre 1% et 30% en fonction du temps. Le pic de la concentration en prégabaline dans le LCR est décalé dans le temps par rapport au pic plasmatique. En effet, celui-ci se situe 8H après la prise. Le volume de distribution de cette molécule est de 0,56L/kg. Ce volume est relativement faible et similaire au volume d'eau dans notre corps, ce qui peut être expliqué par la grande hydrophile de la molécule (67-65).

1.2.3. Métabolisation

La prégabaline est très faiblement métabolisée. Après administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, 98% de cette dose est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Le principal métabolite est un dérivé N-méthylé de la prégabaline représentant moins de 1% de la dose de médicament. Du fait de cette faible métabolisation, aucune étude n'a été faite pour déterminer les modifications de pharmacocinétiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

1.2.4. Élimination

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. Par conséquent, une adaptation de posologie sera nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une étude a montré que chez un sujet ayant une clairance de créatinine de 100mL/minute, la clairance plasmatique de prégabaline était d'approximativement de 70mL/minute. On constate que la valeur de la clairance rénale est inférieure au débit de filtration glomérulaire. Ce phénomène indique qu'un processus de réabsorption tubulaire est impliqué dans cette clairance. On ne connaît pas aujourd'hui la part de la sécrétion tubulaire de la prégabaline dans la clairance rénale de cette molécule. La demi-vie d'élimination est d'environ 6,3 heures.

La prégabaline fait partie des médicaments gabapentinoïdes, au même titre que la gabapentine. À la différence de la prégabaline, la gabapentine possède une pharmacocinétique non linéaire due (à savoir, sa biodisponibilité diminue avec l'augmentation de la dose). La gabapentine est moins utilisée que la prégabaline. Dans les pays où la gabapentine est plus utilisée qu'en France, un détournement d'usage est décrit. Les différentes caractéristiques de ces deux principes actifs sont résumées dans les deux fiches de synthèse suivante des Résumé Caractéristiques du Produit (RCP).

FICHE SYNTHÈSE RCP DE LA PRÉGABALINE

FORME ET PRESENTATION

- . Comprimés : 25, 50, 75,100, 150, 200, 300mg
- . Sirop : 20mg/mL

INDICATIONS ET POSOLOGIE

- . Douleurs neuropathiques
 - . Épilepsie
 - . Troubles anxieux généralisés
- Posologie usuelle = 150-600mg/j**
Posologie maximale = MAX 600 mg/j

EFFETS INDESIRABLES

- . Somnolence, étourdissement
- . Humeur euphorique
- . Confusion
- . Irritabilité
- . Céphalées
- . Vomissement, Nausées
- . Constipation
- . Xérostomie
- . Douleurs musculaires
- . Troubles de l'érection

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS

- . Diabétique déstabilisation du traitement hypoglycémiant
- . Risque de somnolence au début du traitement +++
- . Risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- . Trouble de la vue possible à l'instauration

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- . Peu d'interactions médicamenteuses
- . Association avec les opioïdes augmente le risque de détresse respiratoire et de coma
- . Association avec les benzodiazépines potentialise les effets des benzodiazépines risque de détresse respiratoire augmenté

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

- . Durée de prescription limitée à 6 mois
- . Nécessite une ordonnance sécurisée

FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE

Peu de donnée
CRAT rassurant utilisation possible

ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose journalière totale de prégabaline	
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)
≥ 60	150	600
[30-60 [75	300
[15-30 [25-50	150
<15	25	75

FICHE SYNTHÈSE RCP DE LA GABAPENTINE

FORME ET PRESENTATION

. Comprimés : 100, 300, 400, 600, 800mg

INDICATIONS ET POSOLOGIE

. Douleurs neuropathiques périphériques

. Épilepsie

Posologie usuelle 900-3600mg/j

Posologie maximale 3600 mg/j

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active

EFFETS INDESIRABLES

. Infection virale avec pneumonie, infection urinaire, otite moyenne aigue

. Leucopénie

. Trouble de l'appétit

. Somnolence, étourdissements, ataxie

. Douleurs musculaires

. Troubles de l'érection

. Nausée, Vomissements

. Troubles visuels diplopie

. Fatigue, Fièvre

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS

. Augmentation des idées et des comportements suicidaires possible

. Si arrêt brutal risque de mal épileptique

. Réaction d'hypersensibilité décrite avec des DRESS syndromes pouvant mettre en jeu le pronostic vital

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

. Association avec les opioïdes augmente l'ASC de la gabapentine

. Association avec les antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium diminue la biodisponibilité

. Potentialisation des effets des opioïdes et benzodiazépines

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Pas de condition particulière (LISTE I)

FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE

Peu de donnée

CRAT rassurant utilisation possible mais alternative préférable

ADAPTATION POSOLOGIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne (mg/j)
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150-600
<15	150-300

2. L'usage détourné de la prégabaline

La prégabaline est une substance dont l'usage détourné est en forte augmentation ces dernières années. On retrouve le premier signalement aux États-Unis et en Angleterre vers 2008 (68). De nombreux cas de détournement d'usage de la prégabaline ont été rapportés en Allemagne dès le début des années 2010 (69). puis en France en 2011, un médecin généraliste fait remonter le premier cas d'usage récréatif de prégabaline aux Centres d'Addictovigilance (70). Le détournement commence à prendre de plus en plus d'ampleur en France à partir de 2017, si bien qu'il va devenir en 2020 d'après l'étude OSIAP, le médicament le plus présent sur les ordonnances suspectes de falsification. En 2017, toujours d'après les résultats de l'étude OSIAP, la prégabaline représentait 2,8% des médicaments cités sur les ordonnances suspectes de falsification. Ces résultats augmenteront à 11,9% en 2018 puis 23,8% en 2019 pour finir à 26,7% en 2020. On observe très clairement cette augmentation sur la figure 3 issue de l'article «Gabapentinoid Abuse in France : Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance ».(71)

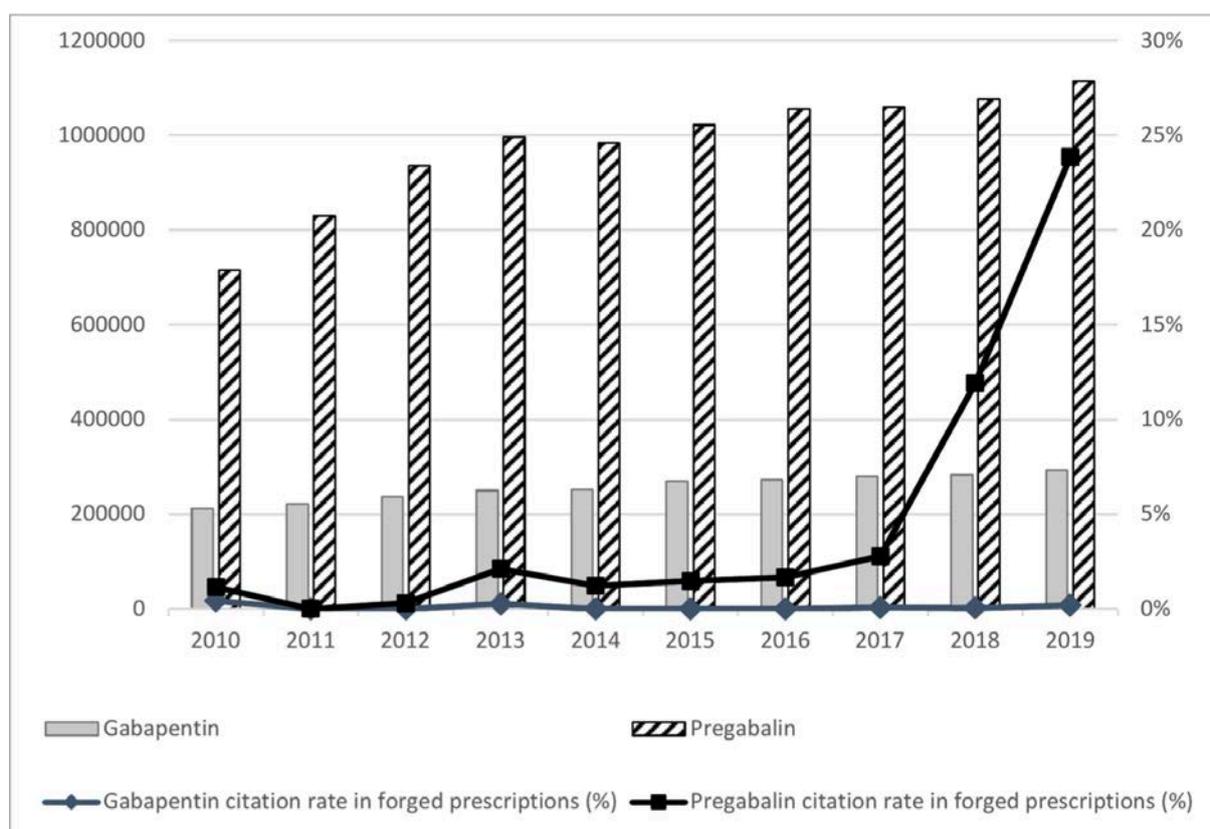


Figure 3 : Citation de la gabapentine et de la prégabaline dans l'étude OSIAP de 2010 à 2019 et évolution de leur consommation sur la même période dans la population générale.

On peut en conclure d'après cette figure que ce phénomène touche uniquement la prégabaline et non pas la gabapentine. Pour répondre à ce mésusage croissant, les conditions de prescription de la prégabaline ont été modifiées de façon à rendre plus compliqué la falsification des ordonnances contenant ce médicament. La prescription doit s'effectuer sur une ordonnance sécurisée et est renouvelable pour une durée maximum de 6 mois.

Les facteurs associés au mésusage de la prégabaline ont été identifiés, on retrouve notamment parmi eux l'antécédent de dépendance aux opioïdes (68).

2.1 Définition du mésusage

Dans le cadre de l'usage détourné de la prégabaline, il est important de définir ce qu'est le mésusage. En effet, le mésusage est défini par le ministère des solidarités et de la santé comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché ou de son enregistrement, et des recommandations de bonnes pratiques (72).

L'European Monitoring Centre for Drugs and Drug addiction (EMCDDA) définit l'usage détourné des médicaments comme l'utilisation d'un médicament psychoactif à des fins d'automédication, de divertissement ou d'amélioration des performances, sur prescription médicale ou non, et en dehors des directives médicales généralement acceptées (73).

On comprend donc à travers ces deux définitions que ces termes sont synonymes.

Les réseaux d'addictovigilance étudient ce mésusage notamment à travers une enquête pharmaco-épidémiologique transversale annuelle multicentrique qui est l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicale). Cette enquête va recueillir différentes informations notamment concernant le sujet lui-même : données sociodémographiques, conduites addictives et éventuellement appartenance ou non à un programme de substitution de la dépendance aux opiacés. Ce programme recueille également des informations sur chaque substance psychoactive consommée.

2.2 Le mésusage de la prégabaline

Différents effets sont recherchés par les sujets qui mésusent la prégabaline, notamment l'euphorie et l'effet désinhibant. Les deux effets majoritairement recherchés sont l'analgésie et l'euphorie. D'autres effets sont rapportés, comme un effet anxiolytique, une sensation ébrieuse et dans certains cas des hallucinations visuelles (71-74-(75-76).

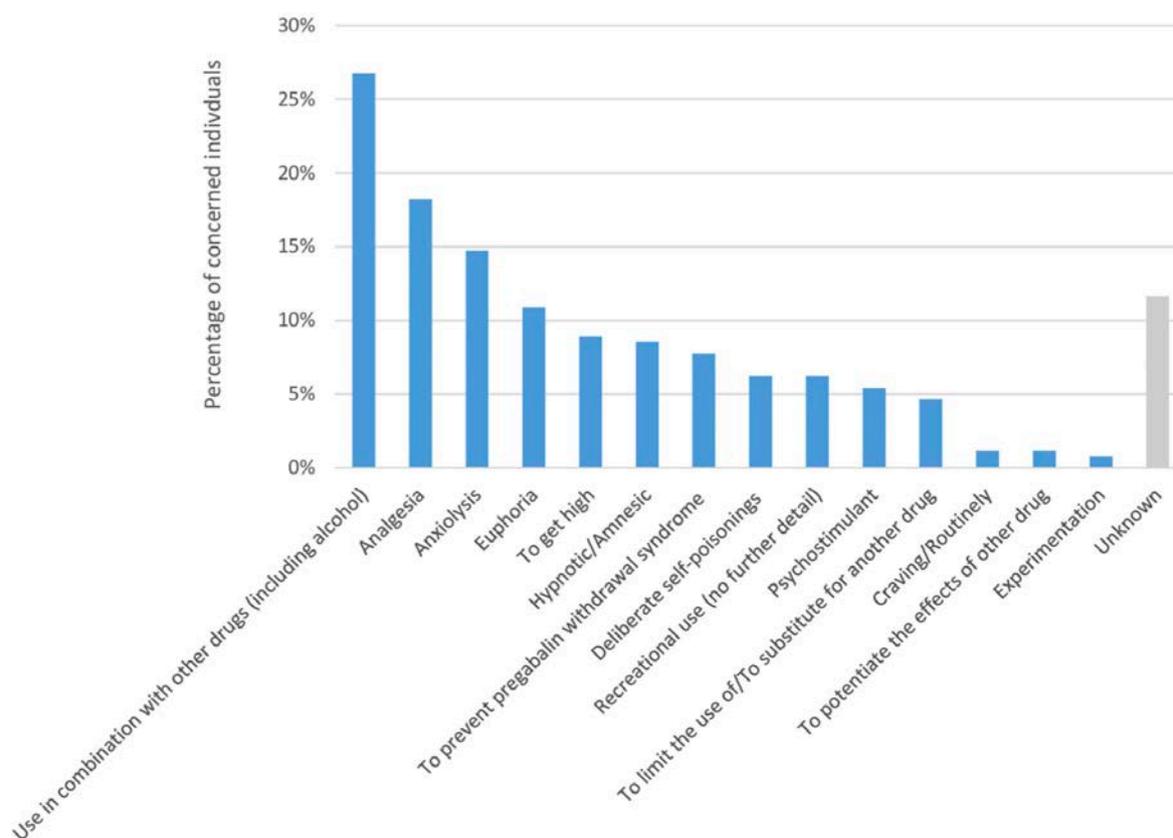


Figure 4 : Contexte d'utilisation ou motifs de mésusage de la prégabaline.

Issue de: «Gabapentinoid Abuse in France : Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance »

La prégabaline est majoritairement consommée dans le cadre de poly-intoxication, ce qui explique que certains effets recherchés peuvent être retrouvés dans d'autres substances notamment le tramadol, les opioïdes et les psychodysléptiques.

D'un point de vue pharmacologique, ces effets peuvent être expliqués par l'action du GABA sur ses récepteurs ainsi que par l'action de la dopamine. En effet, les études prouvent que la prise de gabapentinoïde entraîne une augmentation de la concentration synaptique de GABA (74) tout comme une augmentation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (76).

Pour obtenir ces effets, les doses utilisées par les consommateurs sont des doses supra thérapeutiques de prégabaline. Il est important de rappeler que la posologie maximale en France est de 600mg par jour de prégabaline. On remarque dans une étude rétrospective réalisée dans deux services de toxicologies sur la prise de prégabaline, des doses largement supérieures à cette limite. Sur 488 individus inclus dans l'étude, on connaît la dose de prégabaline consommée pour 396 d'entre eux. Les doses de prégabaline varient de 75mg à 16 800mg. La valeur médiane est de 1200mg (Q1=600mg Q3=3000mg) (77). Une étude française trouve des chiffres légèrement différents avec des valeurs moindres. En effet, on trouve une valeur moyenne de prégabaline consommée de 900mg par jour, avec un premier quartile à 450mg et un troisième quartile à 1200mg. La dose maximale absorbée par un sujet dans cette étude était de 12 600mg (71). On peut donc comprendre avec ces chiffres que 75% des individus, d'après la première étude, ayant consommés de la prégabaline ont consommé des doses supérieures à la dose limite autorisée en France.

La prégabaline est majoritairement consommée par voie orale avec de l'eau mais il est mentionné dans des études d'autres modes de consommation. Il a été décrit des injections intraveineuses de prégabaline mais compliqué à réaliser du fait de la faible hydro solubilité due à la formulation du médicament qui forme une pâte lorsque l'utilisateur cherche à faire fondre le médicament avant l'injection. On retrouve également une utilisation par voie rectale décrite dans certains cas mais sans informations supplémentaires sur la biodisponibilité. Sur des forums d'utilisateurs comme le site psychoactif.org, certains consommateurs affirment avoir essayé la voie nasale sous forme de sniff mais celle-ci, d'après leur témoignage, est douloureuse (76). La voie inhalée peut aussi être utilisée par certains sujets. Une fois la préparation de leur dose réalisée, celle-ci se retrouve sous forme solide semblable au crack et consommée comme cette dernière (71).

Des phénomènes de tolérance et d'accoutumance se développent rapidement lors de l'utilisation répétée de la prégabaline. A l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage est fréquemment décrit. On retrouve comme principaux symptômes des insomnies, des céphalées, des nausées, des anxiétés, des diarrhées, un syndrome grippal, des nervosités, une dépression, des douleurs, des convulsions, une hyperhidrose et des étourdissements. Tous ces symptômes sont en faveur d'une dépendance physique du sujet à la prégabaline. Ce syndrome peut survenir à la suite de l'arrêt d'un traitement à long terme mais aussi d'un traitement à court terme. C'est pourquoi, il est primordial d'en informer le patient dès le

début de son traitement. Certaines études suggèrent que lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par la prégabaline l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose dépendantes (78). Pour limiter ce risque, il est conseillé de diminuer les doses de façon progressive et d'espacer les prises de prégabaline. Cette molécule est utilisée par certains consommateurs pour limiter le syndrome de sevrage d'autres médicaments ou psychotropes. Il est décrit dans certaines études des recherches autour de ce médicament pour limiter le syndrome de sevrage. Ces résultats ne sont pas concluants car même si la prégabaline peut jouer un rôle sur les symptômes du sevrage, on constate une recrudescence des symptômes de manque propres à la molécule sevrée et un risque de développer un syndrome de sevrage à la prégabaline (68).

2.3 Le profil des usagers

Les premières données du mésusage de la prégabaline arrive rapidement après son début de commercialisation. La majorité des sujets consommant de la prégabaline de façon récréative sont des sujets consommant déjà d'autres toxiques de façon régulière ou ayant des antécédents de consommation de toxique. Dans une étude rétrospective réalisée sur 413 patients ayant consommé de la prégabaline et admis dans une unité de toxicologie, 57% étaient des hommes avec un âge médian de 41 ans (77). Cependant, d'autres études montrent une majorité de femmes consommant des gabapentinoïdes (59%). La tranche d'âge où l'augmentation de la consommation des gabapentinoïdes dans un but récréatif est la plus importante est celle des 26-54 ans (79).

Une étude française regroupant 258 individus ayant consommé de la prégabaline, identifie une majorité d'hommes soit 72,5%. L'âge médian de ces sujets est de 30 ans mais si on s'intéresse à l'année 2019, l'âge médian est de 24 ans. Il existe donc un rajeunissement de la population consommant de la prégabaline ces dernières années (71).

L'approvisionnement des usagers s'effectue par différentes voies :

- Par l'utilisation de comprimés prescrits à un proche du consommateur dans un cadre thérapeutique
- Par l'achat sur le marché noir

- Par nomadisme médical et pharmaceutique qui consiste à aller consulter plusieurs médecins et se rendre dans différentes pharmacies afin de se faire délivrer plusieurs fois le même traitement provenant de différents médecins.
- Par des ordonnances falsifiées par le consommateur, des ordonnances de complaisance faites par un médecin, ou des délivrances illégales sans ordonnance directement en pharmacie.

3. Risques sanitaires associés à l'exposition concomitante de prégabaline, d'opioïdes, de benzodiazépines et z-drugs

L'association des opioïdes et/ou des benzodiazépines et/ou des z-drug avec la prégabaline peut présenter un risque. Il est important, dans un premier temps, de définir ces trois familles de médicaments.

3.1 Les opioïdes

Les médicaments opioïdes sont des médicaments dérivés de l'opium qui peuvent être naturels, semi-synthétiques ou synthétiques. Ces médicaments vont être essentiellement utilisés comme des médicaments analgésiques ; certains sont indiqués comme antitussifs ou dans la diarrhée aiguë. On va retrouver différentes substances : la codéine, le dextrométhorphan, la pholcodine, le tramadol, le fentanyl, la morphine, l'oxycodone, la méthadone, la nalbuphine, la péthidine, le tapentadol, la buprénorphine, l'hydromorphone et l'opium.

3.1.1 Mécanisme d'action

Les opioïdes miment les effets des opioïdes endogènes que sont les enképhalines, les endorphines, les dynorphines et les nociceptines. On sait qu'il existe plusieurs récepteurs aux opiacés qui sont les récepteurs mu, kappa et delta. Ces trois types de récepteurs sont des récepteurs couplés à la protéine G, exprimés au niveau du système nerveux central ou en périphérie au niveau du système digestif. Certaines substances ne vont pas agir de façon identique avec les trois récepteurs. Ils peuvent être agoniste complet, d'autres partiels ou certains agoniste-antagoniste. Ces différents récepteurs étant présents sur les voies nociceptives, certains opioïdes comme la morphine jouent un rôle dans l'analgésie. La morphine agit au niveau de la moelle épinière sur la corne postérieure à travers les récepteurs mu présents en pré comme post-synaptique. La stimulation de ces récepteurs entraîne une diminution de la transmission du message nociceptif ascendant. Au niveau de l'encéphale, les récepteurs sensibles à l'action de la morphine entraînent une modification de la perception de

la douleur et un renforcement des contrôles inhibiteurs descendants. Les opioïdes jouent un rôle sur les centres respiratoires ce qui possède comme effet recherché l'action antitussive de certains sirops à base de codéine. Cependant, cette action sur les centres respiratoires est aussi responsable des détresses respiratoires aiguës en cas de surdosage en opioïdes (80).

3.1.2 Les indications

Il existe différentes indications en fonction des opioïdes :

- Antalgique de pallier II

Les antalgiques de pallier II sont des antalgiques utilisés pour des douleurs moyennes à sévères non calmées par des antalgiques de pallier I. On retrouve la codéine, le tramadol et l'opium. Le tramadol existe seul mais la codéine et la poudre d'opium est en association avec du paracétamol. La codéine existe aussi en association avec l'ibuprofène (81).

- Antalgique de pallier III

Ces antalgiques sont des antalgiques destinés aux douleurs intenses ou non soulagées par les autres antalgiques. La morphine est le chef de file de ces antalgiques mais on retrouve avec des actions plus ou moins puissantes le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone, la buprénorphine, la nalbuphine, la péthidine (retiré du marché), le tapentadol (retiré du marché) et la méthadone. Toutes ces substances sont classées comme des substances stupéfiantes (82).

- Sirop antitussif

La codéine, le dextrométhorphan et la pholcodine sont trois substances indiquées dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes.

3.1.3 Les effets indésirables

Les effets indésirables des opioïdes sont différents en fonction de la molécule choisie mais on constate de nombreuses similitudes au sein de cette famille. Si on s'intéresse par exemple à l'oxycodone, qui possède une action antalgique supérieure à la morphine, on retrouve de nombreux effets indésirables. Les effets indésirables fréquents sont :

- Diminution de l'appétit
- Anxiété, état confusionnel, dépression, insomnie, nervosité, troubles de la pensée, cauchemars, hallucinations
- Tremblements, augmentation de la pression intracrânienne

- Dyspnée
- Constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominale, xérostomie, dyspepsie
- Prurit, éruption cutanée
- Asthénie

Si on s'intéresse à un sirop antitussif à base de codéine, il est décrit comme effets indésirables dans le RCP : constipation, somnolence, état vertigineux, nausées, vomissements, bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire.

La majorité des effets indésirables des deux substances sont communs et sont des effets indésirables présents chez tous les opioïdes (83)(84).

3.2 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont une grande famille de médicaments possédant en fonction des molécules et à des degrés divers, une action anxiolytique, myorelaxante, hypnotique, sédatrice, amnésiante et anti-convulsivantes. On retrouve plusieurs molécules comme l'alprazolam, le bromazepam, le diazepam, le lorazepam, le lormetazepam, le prazepam, l'oxazepam, le clonazepam, le clobazam, le clotiazepam, le nitrazepam, le flunitrazepam, l'estazolam, le midazolam, le loprazolam...

3.2.1 Mécanisme d'action

Ces différentes molécules appartiennent à la famille des 1,4-benzodiazépines. De par leur structure chimique proche composée d'un cycle diazépine à sept côtés, ces molécules vont se lier à un site spécifique du récepteur GABA A de l'acide gamma amino butyrique.

Les récepteurs GABA-A possèdent un canal ionique chlore qui permet lors de la fixation de son substrat, l'ouverture de ce canal et le passage de chlore en intracellulaire. Cette entrée de chlore dans les neurones va entraîner une diminution du potentiel de membrane et inhibe l'action de neurones monoaminergiques. Lors de la fixation d'une benzodiazépine sur son site allostérique spécifique de ce récepteur, une modulation de l'affinité du GABA intervient, ce qui a pour conséquence d'accroître son action. Les benzodiazépines permettent donc en présence de GABA, d'augmenter l'hyperpolarisation neuronale et par conséquent augmentent l'action inhibitrice du GABA (85).

3.2.2 Les indications

On retrouve ces molécules essentiellement prescrites dans deux indications comme anxiolytique et hypnotique.

Les troubles anxieux sont définis comme un sentiment de nervosité, d'inquiétude ou de malaise qui va altérer le comportement des personnes atteintes et peuvent engendrer des symptômes physiques comme un essoufflement, des vertiges, des sueurs, une tachycardie et des tremblements (86). Les benzodiazépines possèdent une indication dans ces troubles anxieux sévères et/ou invalidants.

Lors d'un sevrage alcoolique, une hyperactivité du système nerveux est présente. Lors des formes les plus graves, le sevrage alcoolique peut engendrer un delirium tremens. Le delirium tremens est associé à une hyperactivité du système nerveux autonome, une désorientation, une confusion, un délire hallucinatoire et la survenue possible de crises convulsives pouvant entraîner la mort du patient. Il existe une indication des benzodiazépines pour la prévention et le traitement du delirium tremens ainsi que des autres manifestations du sevrage alcoolique (87).

Lors d'insomnies, les benzodiazépines peuvent être utilisées. Cependant leur utilisation devra s'effectuer à court terme et uniquement lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou provoquant une détresse extrême.

Étant donné que les benzodiazépines possèdent une action anticonvulsivants, le diazépam par voie injectable possède l'indication du traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. Chez le nourrisson et l'enfant, la voie rectale peut être utilisée pour le traitement d'urgence des crises convulsives. Les trois benzodiazépines possédant une indication dans l'épilepsie sont le diazépam, le clonazepam et le clobazam (88).

Aujourd'hui, en France, plus aucune benzodiazépine ne possède comme indication dans son AMM, l'activité myorelaxante de ces molécules. Cependant, elles restent encore prescrites par de nombreux médecins hors AMM pour cette activité dans certaines pathologies.

On les utilise également en milieu hospitalier dans des protocoles de sédation (notamment le midazolam) mais également dans des anesthésies en induction et en entretien avec d'autres molécules.

3.2.3 Les effets indésirables

Les effets indésirables de cette classe de médicament sont directement corrélés à leurs mécanismes d'action. On retrouve comme effet indésirable majoritairement décrit : une somnolence diurne, des céphalées, des sensations vertigineuses et une diminution de la vigilance. Des amnésies antérogrades sont décrites et connues. Ces troubles sont souvent dose-dépendants et peuvent être associés à des comportements anormaux. Des détresses respiratoires peuvent être imputées à cette famille de médicament. Ces détresses sont souvent dues à un surdosage et nécessitent l'utilisation d'un antidote spécifique, le flumazenil.

En cas d'utilisation prolongée, un phénomène de tolérance et de dépendance peut apparaître et entraîner un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

3.3 Les z-drugs

Le terme « Z-drug » est utilisé pour regrouper deux molécules qui sont le Zolpidem et le Zopiclone. Ces deux médicaments sont des molécules apparentées aux benzodiazépines.

3.3.1 Mécanismes d'action

Le zolpidem tout comme le zopiclone sont des molécules apparentées aux benzodiazépines qui possèdent qualitativement la même pharmacodynamie que les benzodiazépines. Ils agissent par conséquent en modulant l'action du GABA sur son récepteur et en augmentant l'hyperpolarisation neuronale.

3.3.2 Les indications

Ces deux molécules hypnotiques possèdent comme indication le traitement de l'insomnie occasionnelle et de l'insomnie transitoire. Du fait de leur demi-vie différente de 2,4H pour le zolpidem contre 5H pour le zopiclone, le zolpidem est utilisé préférentiellement pour les troubles de l'endormissement alors que le zopiclone avec sa demi-vie plus longue joue un rôle plus important dans les réveils nocturnes. Les Z-drugs vont donc permettre de raccourcir le délai d'endormissement, de réduire le nombre de réveils nocturnes, d'augmenter la durée totale du sommeil et en améliorer la qualité (89).

3.3.3 Les effets indésirables

Les effets indésirables ressemblent grandement à ceux des benzodiazépines. On constate en plus des hallucinations, des agitations et des cauchemars qui peuvent survenir pendant la nuit. De par son action, il est facilement compréhensible que ces deux médicaments puissent entraîner de grosses somnolences et malgré leur demi-vie courte, une action diurne peut être encore présente.

Le phénomène de tolérance et dépendance est très important avec ces deux molécules. C'est pourquoi, leur utilisation doit toujours être limitée à la durée la plus courte possible.

3.4 Les détresses respiratoires liées à l'association de la prégabaline à un opioïde, une benzodiazépine ou une z-drug

L'association de ces différentes molécules est assez fréquente. En effet, il est important de rappeler que la prégabaline est utilisée dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques. Dans le cadre où ces douleurs sont sévères, le praticien peut décider d'associer à ce premier médicament un antalgique de palier III qui sera un opioïde. De même, il existe une indication pour la prise en charge des troubles anxieux généralisés pour la prégabaline qui est une indication également des benzodiazépines. On remarque donc que par leur indication commune le risque de coprescription de ces médicaments est important. Une étude datant de 2017 a prouvé une action synergique de la prégabaline et la morphine lors de détresses respiratoires. En effet, les chercheurs ont prouvé une augmentation des détresses respiratoires après administration de prégabaline à des souris qui avaient été préalablement traitées par de la morphine. La même dose de prégabaline administrée chez les souris naïves en morphine n'entraîne pas de détresse respiratoire. Cette augmentation de la détresse respiratoire chez les souris traitées par la morphine et la prégabaline peut être expliquée par un phénomène de suppression de la tolérance aux opioïdes et donc une augmentation des overdoses. Cette synergie d'effet permet d'expliquer l'augmentation importante du nombre de décès par détresse respiratoire, que l'on peut rapprocher à l'augmentation de l'utilisation de la prégabaline. En effet, selon cette étude seulement 1 fois en 2009, la prégabaline était mentionnée sur le certificat de décès du patient contre 137 fois en 2015 (90). Une étude réalisée sur 5808 patients traités par des opioïdes (buprénorphine et

méthadone) en Suède révèle un risque de mortalité augmenté lors de l'association des opioïdes à la prégabaline. Les conclusions de cette étude montrent un hazard ratio de mort par overdose égal à 2,82 (IC : 1,79-4,43) chez les sujets ayant consommé de la prégabaline et un opioïde (91). Ce risque de détresse respiratoire ne se limite pas aux morphiniques mais à tous les traitements entraînant des détresses respiratoires lors de surdosages. Les benzodiazépines et les z-drugs sont donc également concernés par ce phénomène. L'ensemble de ces données confirmé par d'autres études ont entraîné une modification du RCP de la prégabaline où la mise en garde du risque de détresse respiratoire lors de l'association de ces molécules est clairement notifiée.

PARTIE III : ETUDE DES ORDONNANCES SUSPECTES DE FALSIFICATION IDENTIFIEES EN FRANCE DEPUIS 2001 COMPORTANT L'ASSOCIATION DE LA PREGABALINE A UN OPIOIDE ET/OU UNE BENZODIAZEPINE (OU SUBSTANCES APPARENTEES)

1. Introduction

L'objectif initial de ce travail de thèse était de décrire les caractéristiques des ordonnances suspectes de falsification mentionnant des médicaments gabapentinoïdes (prégabaline ou gabapentine) en association avec au moins soit : i) un médicament opioïde, ii) une benzodiazépine, ou iii) une substance apparentée aux benzodiazépines (le zolpidem ou la zopiclone, désignés dans cette thèse par les « z-drugs »), enregistrées dans le programme national d'Addictovigilance OSIAP (ordonnances suspectes indicateur d'abus possible) entre 2001 et 2020. Du fait de la rareté des citations de gabapentine (13 OSIAP dont 8 au total mentionnant une association d'intérêt avec la gabapentine sur l'ensemble de la période), nous nous sommes finalement limités à la description des OSIAP comportant au moins une citation de prégabaline en association aux autres médicaments d'intérêt.

2. Méthodes

2.1 Définitions

Dans cette étude, les OSIAP « d'intérêt » sont celles mentionnant de la prégabaline (ou de la gabapentine) en association à des opioïdes ou à des benzodiazépines et substances apparentées.

Les substances apparentées aux benzodiazépines correspondent au zolpidem et à la zopiclone. Dans ce manuscrit, elles sont parfois désignées par l'expression « z-drugs ».

2.2 Identification des OSIAP d'intérêt

Les OSIAP d'intérêt ont été repérées à partir des codes ATC des médicaments enregistrés dans la base de données OSIAP. La classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique), gérée par l'OMS, permet de classer tous les médicaments du monde en fonction de leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Le premier niveau de classification ATC (première lettre du code) est en rapport avec l'organe ou le système sur lequel le médicament agit. Le tableau 1 regroupe l'intitulé et la lettre correspondante des 14 groupes organes ou systèmes de la classification ATC.

Tableau 1 : Organe ou système sur lequel le médicament agit d'après la classification ATC

	Intitulé
A	Voies digestives et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations hormonales à usage systémique, à l'exclusion des hormones sexuelles et insuline
J	Anti-infectieux à usage systémique
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides et révulsifs
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Le deuxième niveau de classification correspond au groupe thérapeutique principal, représenté par deux chiffres. Par exemple, le code « N03 » regroupe les médicaments antiépileptiques. Le code « N05 » désigne quant à lui les médicaments psycholeptiques. La suite du code ATC (3^{ème} niveau) est constitué d'une lettre qui désigne le sous-groupe thérapeutique ou pharmacologique. Ainsi, le code « N02A » regroupe les médicaments opioïdes. Le 4^{ème} niveau de classification, représenté par une autre lettre, correspond à un sous-groupe chimique, thérapeutique, pharmacologique. Pour exemple, les codes « N05BA », « N05CD » et « N05AE » correspondent aux benzodiazépines. Un code ATC complet se termine par deux chiffres : ces derniers correspondent au sous-groupe de la substance

chimique. Le code ATC de la prégabaline est N03AX16, celui du zolpidem, N05CF02 et de la zopiclone, N05CF01.

Dans notre étude, nous avons identifié la prégabaline, la gabapentine, le zolpidem et la zopiclone par leur code ATC unique. Les médicaments opioïdes ont été identifiés par le code ATC N02A, Les benzodiazépines ont été identifiées en utilisant les codes N05BA, N05CD et N05AE.

2.3 Analyse statistique des résultats

Les données ont fait l'objet d'une analyse statistique à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la moyenne (et son écart-type), la médiane (avec les interquartiles Q1=25% et Q3=75%) et l'étendue. Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de pourcentages.

Les différentes variables analysées étaient : l'âge, le genre, le fait que le patient soit connu ou non de la pharmacie, le type d'ordonnance, les critères de suspicion rapportés par le pharmacien déclarant, ainsi que la zone géographique de présentation des OSIAP d'intérêt. Les médicaments d'intérêt mentionnés sur les OSIAP sélectionnées ont fait l'objet d'une description spécifique.

3. Résultats

3.1 Vision d'ensemble

La prégabaline, seule ou en association, a été citée sur 1 406 OSIAP différentes entre 2001 et 2020, dont 377 OSIAP d'intérêt. Ces 377 OSIAP comprenaient au total 385 citations de prégabaline. La gabapentine était retrouvée sur 13 OSIAP pendant la même période, dont 8 en association avec des médicaments d'intérêt.

La prégabaline a été citée pour la première fois dans l'enquête OSIAP en 2007. La première association de la prégabaline a été enregistrée en 2008, avec une substance apparentée aux benzodiazépines : le zolpidem.

L'association majoritairement présente était l'association de la prégabaline avec les benzodiazépines et/ou substances apparentées qui représentait 49,6% des associations d'intérêt (187/377). Au sein de cette association, les benzodiazépines étaient majoritaires et représentaient 93,6% des associations (175/187), alors que les Z-drugs représentaient 2,7% des associations (5/187). L'association des opioïdes à la prégabaline était quant à elle présente dans 31,3% des cas (n=118). Enfin, l'association de la prégabaline à un opioïde et à une benzodiazépine ou à une substance apparentée était retrouvée dans 19,1% des OSIAP d'intérêt (72/377).

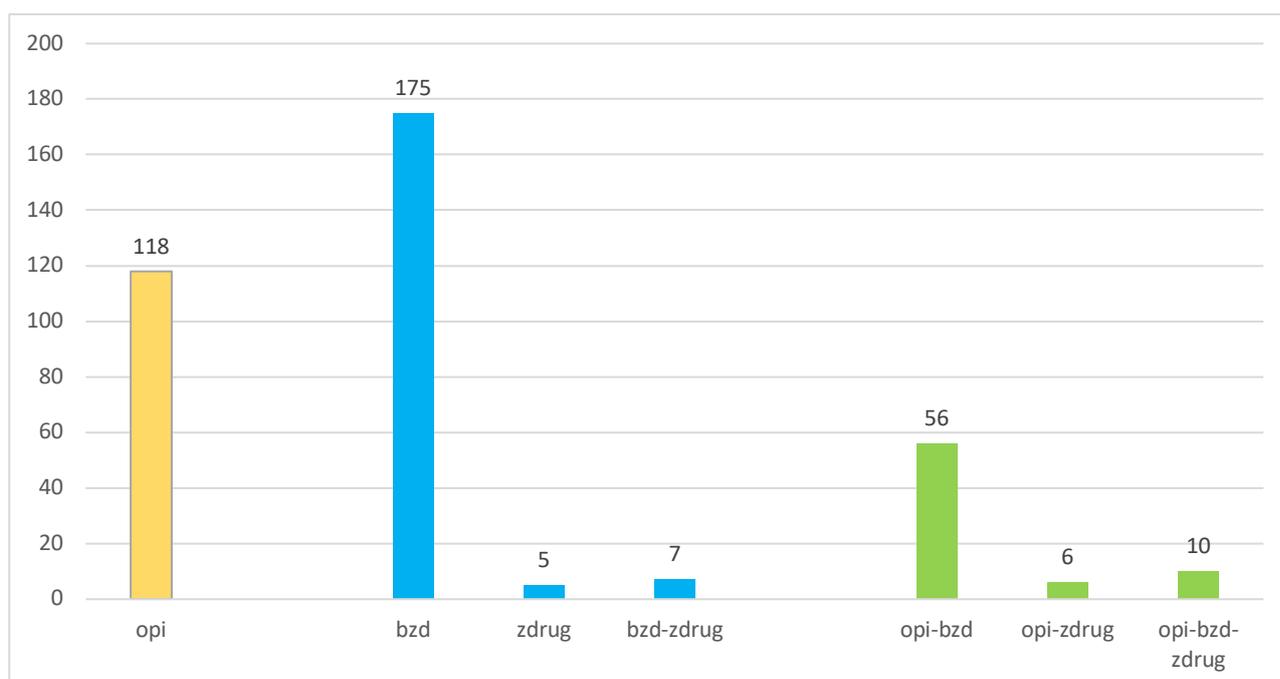


Figure 5 : Nombre d'OSIAP mentionnant la prégabaline en association avec des opioïdes (jaune), des benzodiazépines et/ou des substances apparentées (bleu), ou l'ensemble de ces médicaments (vert). bzd : benzodiazépines, opi : opioïdes.

De 2008 à 2017, ces associations restaient peu nombreuses, avec entre 1 et 11 associations chaque année et un total de 47 OSIAP mentionnant la prégabaline en association aux médicaments d'intérêt, représentant 12,5% du nombre total de ces OSIAP (47/377). Le nombre d'OSIAP d'intérêt a augmenté significativement à partir de 2018, avec 330 ordonnances, soit 87,5% (330/377) des OSIAP d'intérêt.

L'association majoritaire en 2018 et 2020 était celle de la prégabaline aux benzodiazépines et/ou aux substances apparentées, avec 55,8% des associations d'intérêt enregistrées en 2018 (24/43) et 56,0% en 2020 (103/184), tandis que l'association de la prégabaline aux opioïdes représentait respectivement 18,6% (8/43) et 29,3% (54/184) des associations d'intérêt en 2018 et 2020. En 2019, la prégabaline était à peu près aussi souvent associée aux opioïdes (41,7%, 43/103) qu'aux benzodiazépines et substances apparentées (39,8%, 41/103). L'association de la prégabaline aux opioïdes et aux benzodiazépine et/ou z-drug représentait 25,6% des associations (11/43) en 2018, 18,4% (19/103) en 2019, et 14,7% (27/184) en 2020. (Figure 6).

Les caractéristiques détaillées des OSIAP d'intérêt sont synthétisées dans le Tableau 2. On constate dans ce tableau de synthèse que l'âge moyen des demandeurs pour les différentes associations diffère peu. Globalement, les OSIAP d'intérêt étaient des ordonnances simples, présentées par des hommes non connus à la pharmacie, et qui présentaient les critères de suspicion suivants : falsification (c'est-à-dire les ordonnances fabriquées sur ordinateur, photocopiées ou scannées), et le contexte de la demande (par exemple, refus de présenter la carte vitale). La part d'ordonnances sécurisées représentait 12,7% pour les associations de la prégabaline à des opioïdes, 17,6% pour celles de la prégabaline à des benzodiazépines et substances apparentées, et enfin de 25,0% pour les OSIAP associant l'ensemble de ces médicaments.

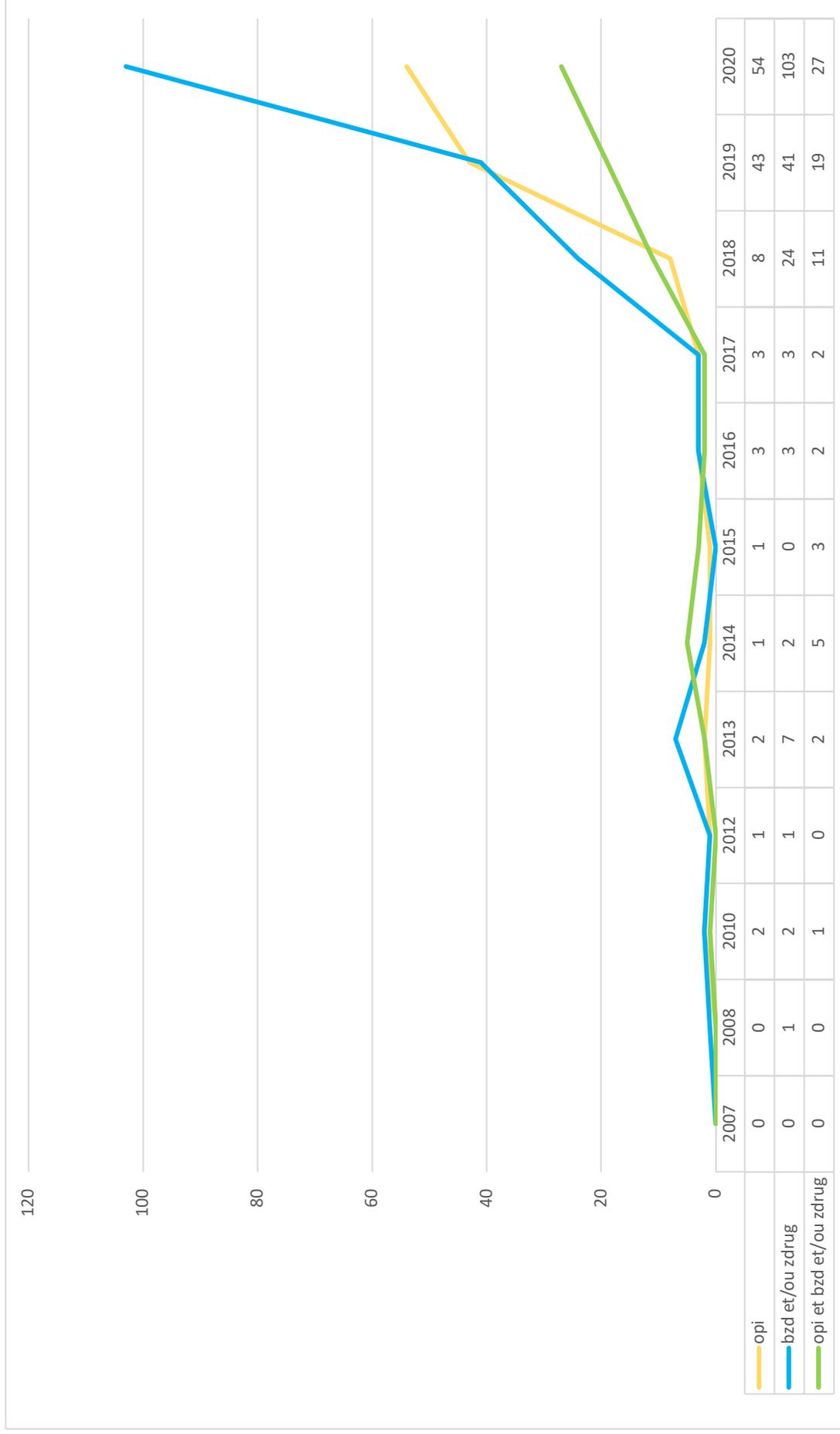


Figure 6 : Évolution du nombre d’OSIAP mentionnant la prégabaline en association aux médicaments d’intérêts entre 2001 et 2020, en fonction du type d’association. bzd : benzodiazépines, opi : opioïdes.

3.2 Ensemble des OSIAP d'intérêt (n=377)

Sur les 377 ordonnances d'intérêt, l'âge des demandeurs était connu dans 189 cas. L'âge moyen était de 34,5 ans (écart-type =12,6). L'âge médian était de 32 (1^{er} quartile= 25 ans, 3^{ème} quartile= 40 ans). L'étendue était de 17 à 81 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 25-31 ans, correspondant à 13,8% des demandeurs (n=52/377) (Figure 7).

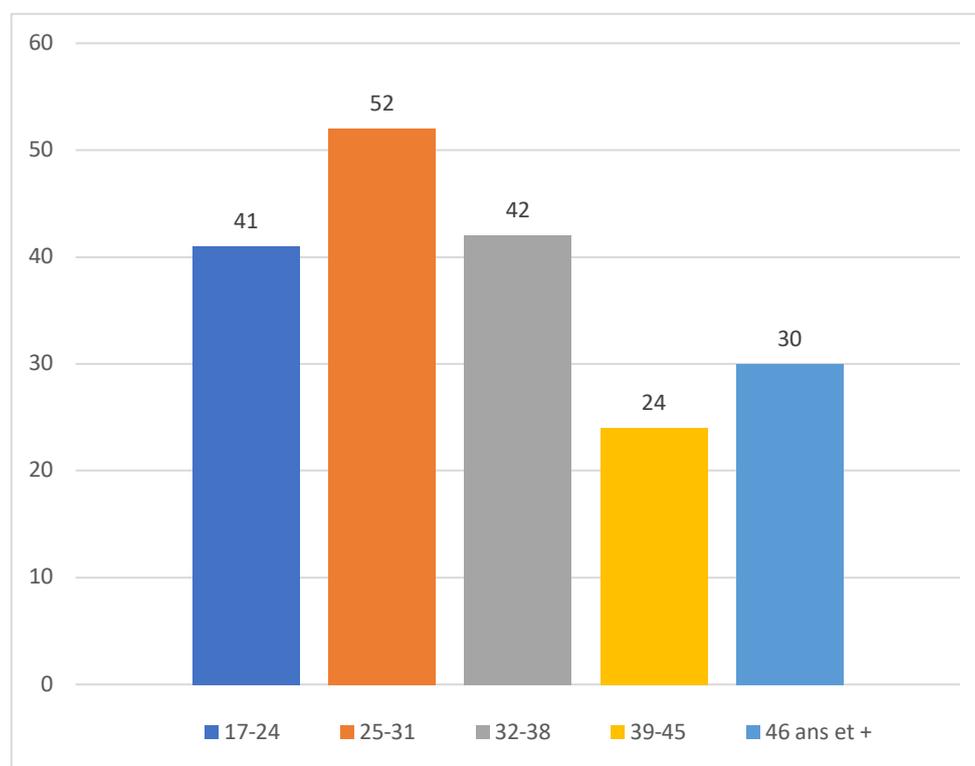


Figure 7 : Effectifs par tranche d'âge des demandeurs pour les OSIAP d'intérêt

Les demandeurs étaient majoritairement des hommes (80,1%, n=302/377), et on comptait également 13,0% de femmes (n=49/377). Le sexe n'était pas connu dans 6,9% des cas. Par ailleurs, les demandeurs n'étaient majoritairement pas connus de la pharmacie (58/377, soit 15,4%), tandis qu'ils étaient connus dans 32 cas/377 (soit 8,5%).

Les supports d'ordonnances étaient simples (n=176, 46,7%), sécurisés (n=66, 17,5%), hospitaliers (n=30, 8,0%) ou bizones (n=58, 15,4%). Les critères de suspicion des 377 OSIAP d'intérêt sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Fréquence des critères de suspicion des OSIAP d'intérêt de 2001 à 2020

CRITERES DE SUSPICION	% (n)
Falsification (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée)	80,4% (303)
Le contexte de la demande et les autres critères	30,8% (116)
Ordonnances de complaisance	11,9% (45)
Faute d'orthographe	11,4% (43)
Calligraphie du prescripteur suspecte	7,2% (27)
Vol d'ordonnances	5,6% (21)
Modification de la posologie, du nombre de boîtes ou de la durée de traitement	3,7% (14)
Posologie anormale	3,7% (14)
Chevauchement	1,9% (7)
Rajout de médicament	1,1% (4)
Incohérence de la prescription	0,8% (3)

Les OSIAP d'intérêt ont été présentées dans des pharmacies d'officine localisées dans le sud-ouest (n=121, 32,1%), le grand est (n=71, 18,8%), le nord-ouest (n=73, 19,4%), le sud-est (n=69,18,3%) et enfin dans le nord (n=25,6,6%) et le centre (n=18,4,8%) de la France.

3.3 Association de la prégabaline à des médicaments opioïdes (n=118)

Sur les 118 ordonnances d'intérêt, l'âge des demandeurs était connu dans 60 cas. L'âge moyen était de 35,6 ans (écart-type = 13,3). L'âge médian était de 33,5 (1^{er} quartile= 26,5 ans, 3^{ème} quartile= 39 ans). L'étendue était de 18 à 81 ans.

Les demandeurs étaient majoritairement des hommes (81,4%, n=96/118) et on comptait également 11,9% de femmes (n=14/118). Le sexe n'était pas connu dans 6,8% des cas. Par ailleurs, la majorité des demandeurs n'étaient pas connus de la pharmacie (18/118, soit 15,3%), tandis qu'ils étaient déjà connus dans 10 cas sur 118 soit 8,5%.

Les supports d'ordonnances étaient simples dans 59 cas (50,0%), sécurisés dans 15 cas (12,7%), hospitaliers dans 12 cas (10,2%) et bizones dans 16 cas (13,6%). On ne connaît pas le type de support dans 23 cas (19,5%). Les critères de suspicion sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Fréquence des critères de suspicion des OSIAP comportant l'association prégabaline et opioïde de 2001 à 2020

CRITERES DE SUSPICION	% (n)
Falsification (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée)	80,5% (n=95)
Le contexte de la demande et les autres critères	26,3% (n=31)
Faute d'orthographe	18,6% (n=22)
Ordonnances de complaisance	10,2% (n=12)
Calligraphie du prescripteur suspecte	9,3% (n=11)
Modification de la posologie, du nombre de boîtes ou de la durée de traitement	5,9% (n=7)
Vol d'ordonnances	5,1% (n=6)
Posologie anormale	2,5% (n=3)
Chevauchement	1,7% (n=2)
Rajout de médicament	1,7% (n=2)
Incohérence de la prescription	0,8% (n=1)

Les OSIAP d'intérêt ont été présentées dans des pharmacies d'officine localisées dans le sud-ouest (n=37 soit 31,4%), le grand est (n=36 soit 30,5%), le nord-ouest (n=20 soit 16,9%), le sud-est (n=11 soit 9,3%) et enfin dans le nord (n=8 soit 6,8%) et le centre (n=6 soit 5,1%).

3.4 Caractéristiques des OSIAP associant la prégabaline à des benzodiazépines ou substances apparentées (n=187)

Sur les 187 ordonnances d'intérêt, l'âge des demandeurs était connu dans 97 cas. L'âge moyen était de 33,2 ans (écart-type = 11,8). L'âge médian était de 30 (1^{er} quartile= 24 ans, 3^{ème} quartile= 40 ans). L'étendue était de 17 à 69 ans.

Les demandeurs étaient majoritairement des hommes (81,8%, n=153) et on comptait également 10,7% de femmes (n=20). Le sexe n'était pas connu dans 7,5% des cas. Par ailleurs, les demandeurs étaient majoritairement non connus de la pharmacie (33/187, soit 17,6%), tandis qu'ils étaient déjà connus dans 17 cas/187 soit 9,1%.

Les supports d'ordonnances étaient simples dans 87 cas (46,5%), sécurisés dans 33 cas (17,6%), hospitaliers dans 13 cas (7,0%) et bizones dans 31 cas (16,6%). On ne connaît pas le type de support dans 38 cas (20,3%). Les critères de suspicion sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Fréquence des critères de suspicion des OSIAP comportant l'association de la prégabaline à des benzodiazépines ou substances apparentées

CRITERES DE SUSPICION	POURCENTAGE
Falsification (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée)	78,6% (n=147)
Le contexte de la demande et les autres critères	35,8% (n=67)
Ordonnances de complaisance	14,4% (n=27)
Faute d'orthographe	9,1% (n=17)
Calligraphie du prescripteur suspecte	6,4% (n=12)
Vol d'ordonnances	6,4% (n=12)
Posologie anormale	4,8% (n=9)
Modification de la posologie, du nombre de boîtes ou de la durée de traitement	2,7% (n=5)
Chevauchement	1,6% (n=3)
Incohérence de la prescription	1,1% (n=2)
Rajout de médicament	1,1% (n=2)

Les OSIAP d'intérêt ont été présentées dans des pharmacies d'officine localisées dans le sud-ouest (n=66 soit 35,3%), le grand est (n=27 soit 14,4%), le nord-ouest (n=37 soit 19,8%), le sud-est (n=35 soit 18,7%) et enfin dans le nord (n=15 soit 8,0%) et le centre (n=7 soit 3,7%).

3.5 Caractéristiques des OSIAP associant la prégabaline à des médicaments opioïdes et des benzodiazépines ou substances apparentées (n=72)

L'âge des demandeurs était connu dans 32 cas. L'âge moyen était de 36,6 ans (écart-type = 13,4). L'étendue était de 20 à 80 ans. L'âge médian était de 34,5 ans (1^{er} quartile= 26 ans, 3^{ème} quartile= 40 ans).

Les demandeurs étaient majoritairement des hommes (73,6%, n=53/72) et on comptait également 20,8% de femmes (n=15/72). Le sexe n'était pas connu dans 5,6% des cas. Par ailleurs, en majorité, les demandeurs n'étaient pas connus de la pharmacie (7/72, soit 9,7%), tandis qu'ils étaient déjà connus dans 5 cas soit 6,9% (5/72).

Les supports d'ordonnances étaient simples dans 30 cas (41,7%), sécurisés dans 18 cas (25,0%), hospitaliers dans 5 cas (6,9%) et bizones dans 11 cas (15,3%). On ne connaît pas le type de support dans 20 cas (27,8%). Les critères de suspicion sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Fréquence des critères de suspicion des OSIAP comportant l'association de la prégabaline à des opioïdes et benzodiazépines et/ou substances apparentées

CRITERES DE SUSPICION	POURCENTAGE
Falsification (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée)	84,7% (n=61)
Le contexte de la demande et les autres critères	25,0% (n=18)
Ordonnances de complaisance	8,3% (n=6)
Faute d'orthographe	5,6% (n=4)
Calligraphie du prescripteur suspecte	5,6% (n=4)
Vol d'ordonnances	4,2% (n=3)
Modification de la posologie, du nombre de boîtes ou de la durée ce traitement	2,8% (n=2)
Chevauchement	2,8% (n=2)
Posologie anormale	2,8% (n=2)
Rajout de médicament	1,4% (n=1)
Incohérence de la prescription	0% (n=0)

Les OSIAP d'intérêt ont été présentées dans des pharmacies d'officine localisées dans le sud-ouest (n=18 soit 38,0%), le grand est (n=8 soit 11,1%), le nord-ouest (n=16 soit 22,2%), le sud-est (n=23 soit 31,9%) et enfin dans le nord (n=2 soit 2,8%) et le centre (n=5 soit 6,4%).

3.6 Description des citations médicamenteuses

Au total, les 377 OSIAP d'intérêt comportaient 1 186 citations médicamenteuses, dont 385 citations de prégabaline et 512 citations de médicaments d'intérêt (201 citations d'opioïdes, 283 de benzodiazépines, 28 citations de « Z-drugs »). De plus, les OSIAP d'intérêt mentionnaient également 289 citations d'autres médicaments (Tableau 7).

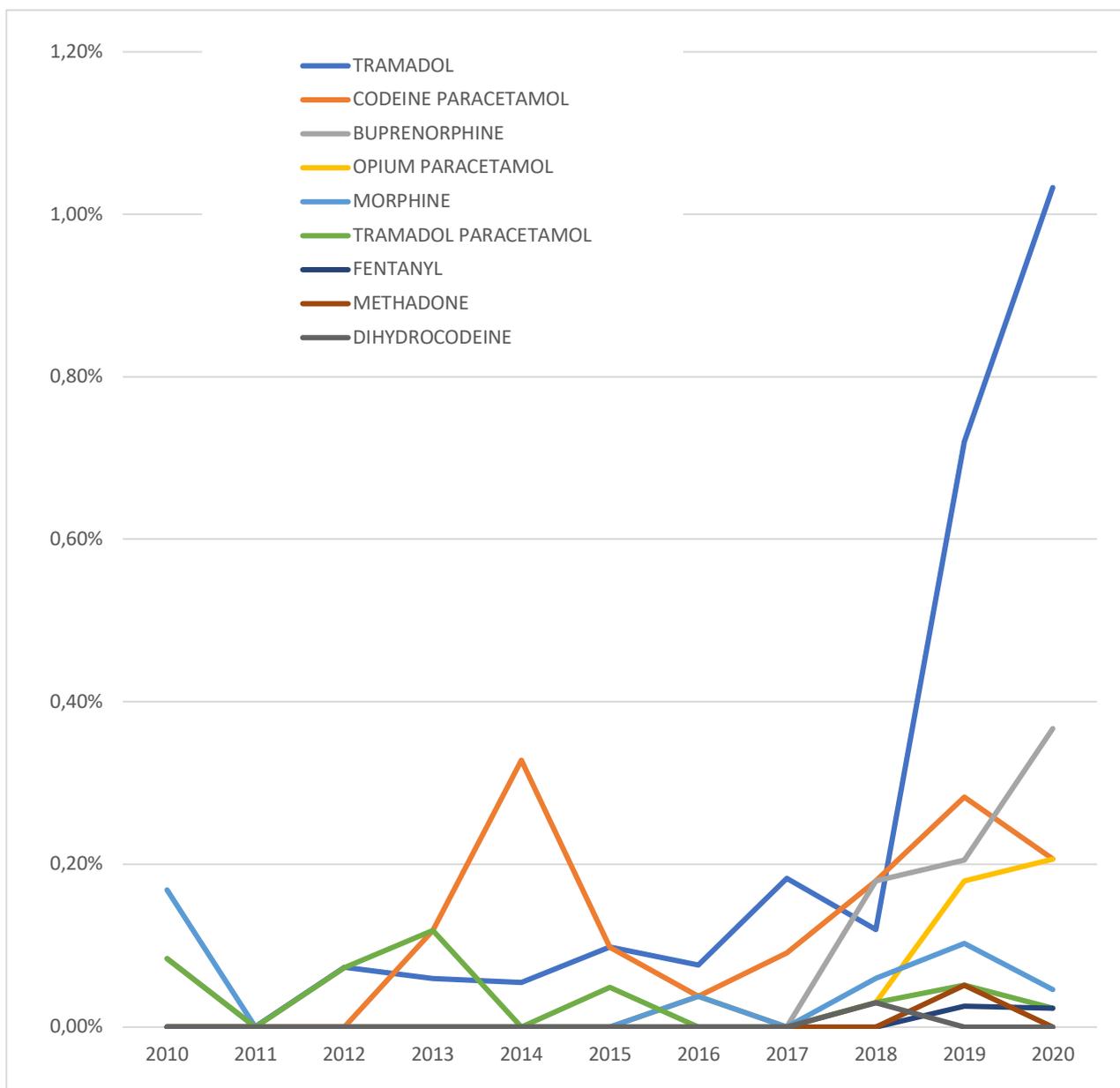
Les 377 ordonnances d'intérêt comportaient en moyenne 3,1 médicaments/ordonnance (écart-type = 1,5). La médiane du nombre de médicaments par ordonnance était de 3 (1^{er} quartile = 2 ; 3^{ème} quartile=4). Il y avait un minimum de deux médicaments (correspondant au critère principal de sélection des OSIAP d'intérêt). L'ordonnance avec le plus de citations médicamenteuses comportait 12 médicaments.

Nous avons identifié six ordonnances présentant deux citations concomitantes de prégabaline et une ordonnance présentant trois citations de ce médicament. Les différentes posologies de prégabaline associées étaient :

- 25mg et 50mg
- 50mg et 100mg
- 100mg et 200mg
- 150mg et 200mg
- 150mg et 300mg
- 200mg et 300mg
- 100mg, 200mg et 300mg

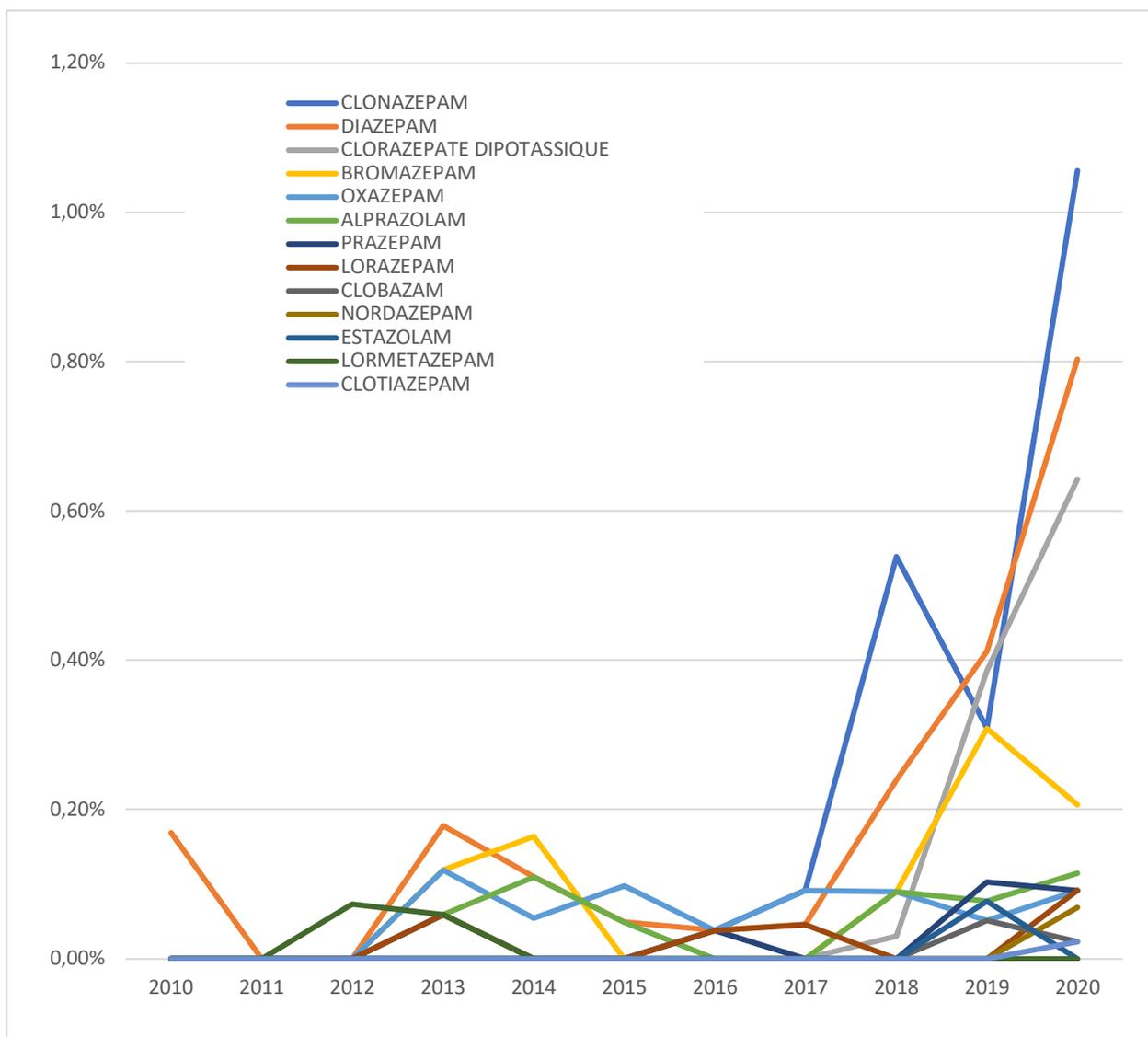
Au total, 11 OSIAP d'intérêt associaient la prégabaline à deux opioïdes, 33 OSIAP à deux benzodiazépines et 1 OSIAP à trois benzodiazépines.

Les opioïdes les plus cités étaient le tramadol seul (n=88/201, 43,8%), la codéine en association au paracétamol (n=39/201, 19,4%) et la buprenorphine (n=31/201, 15,4%) (Figure 8). La benzodiazépine la plus fréquemment citée était le clonazépam (n=79/283, 27,9%), le diazépam (n=69/283, 24,4%), suivie par le clorazépate dipotassique (n=45/283, 15,9%) et le bromazépam (n=29/283, 10,2%) (Figure 9). Les z-drugs étaient majoritairement représentées par la zopiclone (n=17/28, 60,7%). Le zolpidem était cité 11 fois (n=11/28, 39,3%) (Figure 10).



Médicament	Nombre de citations sur des ordonnances mentionnant la prégabaline (2001-2020)
TRAMADOL	88
CODEINE PARACETAMOL	39
BUPRENORPHINE	31
OPIUM PARACETAMOL	18
MORPHINE	11
TRAMADOL PARACETAMOL	9
FENTANYL	2
METHADONE	2
DIHYDROCODEINE	1
Total	201

Figure 8 : Distribution temporelle et nombre de citations des opioïdes dans les OSIAP d'intérêt



Médicament	Nombre de citations sur des ordonnances mentionnant la prégabaline (2001-2020)
CLONAZEPAM	79
DIAZEPAM	69
CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	45
BROMAZEPAM	29
OXAZEPAM	17
ALPRAZOLAM	15
PRAZEPAM	10
LORAZEPAM	7
CLOBAZAM	3
NORDAZEPAM	3
ESTAZOLAM	3
LORMETAZEPAM	2
CLOTIAZEPAM	1
Total	283

Figure 9 : Distribution temporelle et citations des benzodiazépines dans les OSIAP d'intérêt

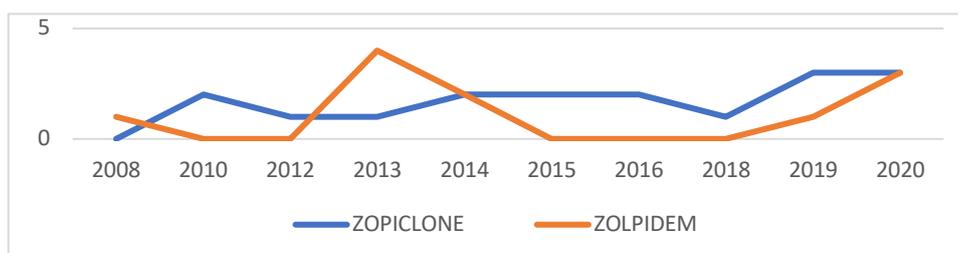


Figure 10 : Distribution temporelle des substances apparentées aux benzodiazépines dans les OSIAP d'intérêt

Le tableau 7 liste les médicaments mentionnés sur les OSIAP d'intérêt en association aux médicaments d'intérêt mais n'étant pas eux-mêmes des médicaments d'intérêt (n=289). Au total, ces 289 citations correspondaient à 100 principes actifs différents. Parmi ces autres médicaments, le paracétamol était le plus fréquent : il représentait 20,8% du nombre total de citations des autres médicaments (n=60/289).

Tableau 7 : Fréquence de citations des médicaments mentionnés en association aux médicaments d'intérêt

Médicament	Nombre de citations
PARACETAMOL	60
ANTIACIDES AVEC BICARBONATE DE SODIUM	14
DICLOFENAC	14
KETOPROFENE	11
PANTOPRAZOLE	11
OMEPRAZOLE	9
ESOMEPRAZOLE	9
VENLAFAXINE	8
AMITRIPTYLINE	8
SALBUTAMOL	7
ESCITALOPRAM	5
LEVOMEPRMAZINE	4
PAROXETINE	4
ALIMEMAZINE	4
HYDROXYZINE	4
CALCIPOTRIOL EN ASSOCIATION	3
NEFOPAM	3
PHLOROGLUCINOL	3
IBUPROFENE	3
TROPICAMIDE	3

4. Discussion

4.1 Principaux résultats

Au total, 377 OSIAP associaient la prégabaline et au moins un médicament d'intérêt (opioïdes ou benzodiazépines et substances apparentées) entre 2001 et 2020, correspondant à 385 citations de prégabaline. La majeure partie de ces OSIAP a été enregistrée à partir de 2018, avec 330 ordonnances en 2018-2020 (87,5%, 330/377). Depuis 2001, la gabapentine était retrouvée sur 13 OSIAP, dont 8 dans lesquelles elle était associée à un opioïde, une benzodiazépine ou une substance apparentée. Ces OSIAP ont été présentées majoritairement par des hommes âgés de 34 ans en moyenne, non connus à la pharmacie, présentant une ordonnance simple qui avait été falsifiée (c'est-à-dire fabriquée à partir d'un ordinateur, photocopiée ou scannée) et dans un contexte qui a interpellé le pharmacien (par exemple, refus de présenter la carte vitale).

La forte augmentation du nombre d'OSIAP d'intérêt en 2018-2020 est à rapprocher de l'augmentation globale des citations individuelles de prégabaline. En effet, les OSIAP mentionnant la prégabaline représentaient 2,6% (n=34/1295) des OSIAP en 2017 alors qu'en 2020, cette proportion était de 26,1% (n=597/2285). De plus, pendant la même période, les citations de médicaments opioïdes ou de z-drugs ont diminué, tandis que celles de benzodiazépines ont légèrement augmenté (Figure 11).

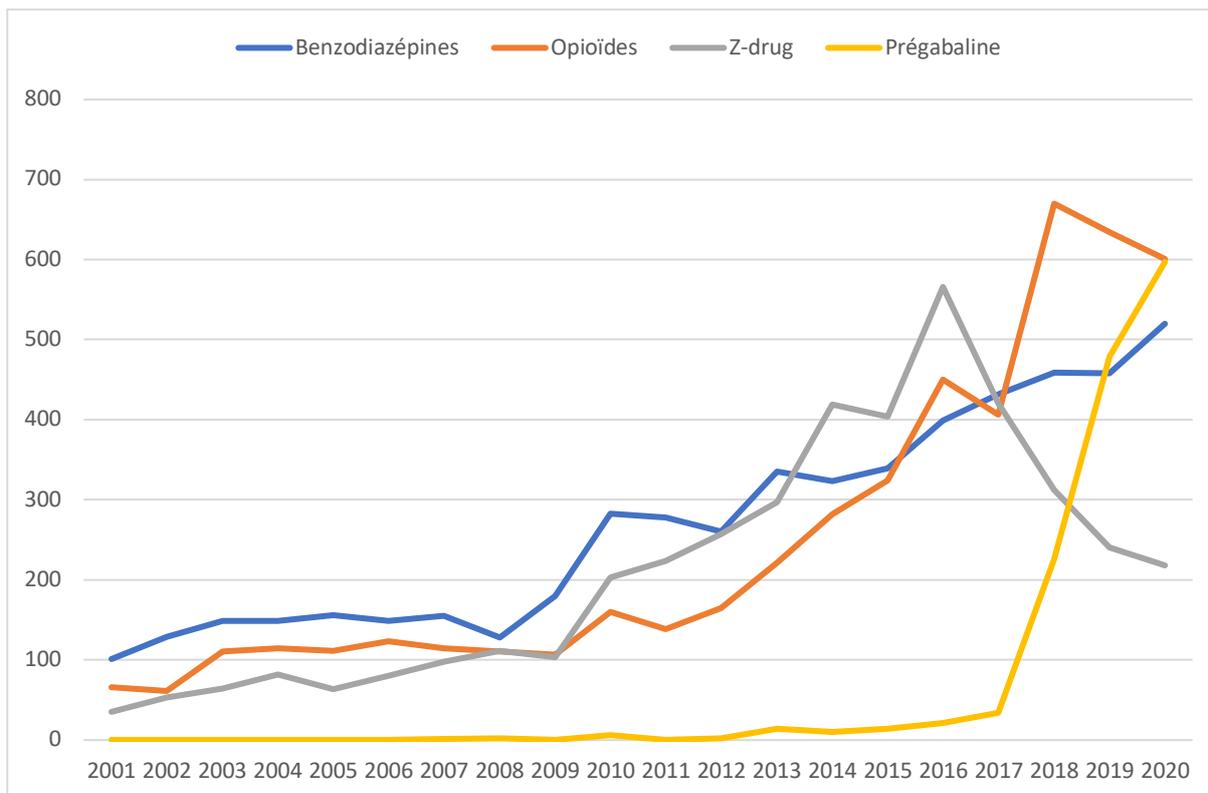


Figure 11 : Nombres d’OSIAP enregistrées entre 2001 et 2020 mentionnant au moins une benzodiazépine ou substances apparentées (z-drug), un opioïde, ou la prégabaline

La prégabaline était majoritairement associée à des benzodiazépines et/ou à des substances apparentées dans notre étude. En effet, cette association était retrouvée sur 187 des 1 406 OSIAP mentionnant de la prégabaline (soit 13,3%) tandis que l’association aux opioïdes était retrouvée sur 118 OSIAP (soit 8,4%). Enfin, 72 OSIAP mentionnaient à la fois des opioïdes et des benzodiazépines et/ou des substance apparentées (soit 5,1%, 72/1 406). Une étude australienne s’est intéressée aux pratiques de prescription de la prégabaline en médecine générale, et particulièrement à l’association de la prégabaline à des opioïdes ou à des benzodiazépines, en réalisant une étude transversale pendant la période 2012-2018. Parmi les 64 461 patients traités par la prégabaline, 24 554 avaient eu, le jour de leur prescription de prégabaline, une prescription concomitante d’opioïde (soit 38,1%), 8 435 une prescription de benzodiazépine (soit 13,1%), et 2 834 une prescription d’opioïde et de benzodiazépine (soit 4,4%) (92). À la différence des résultats obtenus dans ce travail, cette étude axée sur les pratiques de prescription des médecins généralistes décrit donc une nette prépondérance de l’association de la prégabaline à des opioïdes, en sachant que ce médicament n’est pas indiqué dans les troubles anxieux généralisés en Australie. De façon intéressante, une autre étude a

été conduite dans le contexte australien, mais sous la perspective d'un usage détourné de la prégabaline, se rapprochant ainsi du cadre de l'enquête OSIAP (77). Cette étude a inclus environ 400 patients s'étant présentés dans des services de toxicologie entre 2014 et 2019, dont 121 s'inscrivaient dans un contexte d'usage récréatif. Dans la plupart des cas (88%), la prégabaline avait été utilisée avec une autre substance, principalement des opioïdes (41% des cas) ou des benzodiazépines (36%).

4.2 Description des OSIAP d'intérêt

Les effets indésirables des médicaments gabapentinoïdes comportent notamment des troubles neuropsychiatriques (93). Bien que les tableaux cliniques de surdosage de prégabaline rapportés par l'étude réalisée dans des centres de toxicologie en Australie étaient « non graves » pour la plupart, un coma était observé dans 18% des cas (77). Les effets d'une surdose de prégabaline sont amplifiés par l'utilisation concomitante d'autres médicaments, et inversement. Ainsi, en majorité, les décès par surdose de gabapentinoïdes sont également associés à une surdose d'autres substances, principalement des opioïdes ou plus largement des dépresseurs du système nerveux central, dont les benzodiazépines (94-95).

Plusieurs publications rapportent que l'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) augmente le risque de complications morbides et même de décès par surdosage (96-97). Ces observations cliniques ont été complétées par des expériences chez l'animal qui ont montré que des souris devenues tolérantes à l'oxycodone présentaient une dépression respiratoire après administration de prégabaline (98). La conclusion des auteurs était que la prégabaline réverse la tolérance induite par l'administration répétée d'opioïdes. Ainsi, certains décès par surdosage d'opioïdes (survenus aux Etats-Unis ou ailleurs) pourraient en réalité s'expliquer par des expositions concomitantes de prégabaline (ou de gabapentine) et d'opioïdes. Dans notre analyse, les médicaments opioïdes les plus souvent associés à la prégabaline étaient le tramadol, la codéine, la buprénorphine et la morphine. Les troubles de l'usage du tramadol et les conséquences sanitaires associées sont décrits et font l'objet d'un suivi renforcé (99). La majorité des opioïdes consommés en France sur la période 2004-2017 sont des opioïdes faibles (codéine, tramadol et opium) (100). Cette consommation représentait en 2017, 17,1% de la population étudiée contre seulement 1,1% pour les opioïdes forts (morphine, oxycodone et fentanyl)

(100). Parmi les résultats issus de ce travail, l'augmentation des OSIAP associant la prégabaline au tramadol est particulièrement marquante, avec 45 citations de tramadol (seul) uniquement pendant l'année 2020 (et 28 en 2019), ceci dans un contexte de diminution des citations de médicaments opioïdes dans l'enquête OSIAP entre 2018 et 2020.

Les benzodiazépines les plus fréquemment citées avec la prégabaline sur les OSIAP d'intérêt étaient le clonazépam, le diazépam le clorzépate dipotassique et le bromazépam. Le détournement d'usage du clonazépam est largement décrit depuis de nombreuses années (101-102-103). Il a conduit à la modification des conditions de prescription et de délivrance dès 2011 (prescription réservée aux neurologues et pédiatres, sur support d'ordonnance sécurisée, limitée à 12 semaines) (104). Les benzodiazépines, en premier lieu desquelles celles ayant une demi-vie longue, sont utilisées afin de limiter les symptômes de sevrage, notamment de l'alcool. Dans le cas d'un abus de prégabaline, l'utilisation du diazépam est notamment décrite comme permettant de réduire les symptômes du manque ou les insomnies de rebond (105). Un mésusage de prégabaline est décrit chez des patients ayant des troubles du sommeil en échec des thérapies usuelles, qui recherchent un effet hypnotique de la prégabaline (105). Dans notre étude, la prégabaline était associée au zolpidem ou à la zopiclone dans 28 OSIAP au total, dont 6 avec des opioïdes, 7 avec des benzodiazépines et 10 avec ces deux groupes de médicaments. Les z-drugs étaient donc associées, seules, à la prégabaline, dans 5 OSIAP.

Le faible nombre d'OSIAP associant la prégabaline au zolpidem ou à la zopiclone (relativement au nombre des OSIAP associant la prégabaline aux opioïdes, ou à celui des associations de prégabaline et des benzodiazépines) doit être rapproché du changement des règles de prescription et de dispensation du zolpidem en 2017. Ainsi, depuis le 10 avril 2017, le zolpidem doit obligatoirement être prescrit sur une ordonnance sécurisée, ce qui implique que le nombre d'unités par prise, la fréquence des prises et le dosage doivent être rédigés en toutes lettres, avec une interdiction des chevauchements sauf mention expresse portée sur l'ordonnance (106). La conséquence a été une réduction drastique des citations de ce médicament dans l'enquête OSIAP, qui sont passées de 42,7% des ordonnances en 2016 à 32,5% en 2017 puis à 16% en 2018. Les OSIAP mentionnant la prégabaline ayant émergé à partir de 2017, il n'est pas surprenant de ne voir qu'un nombre relativement faible de mentions concomitantes de prégabaline et zolpidem (ou zopiclone). L'instauration de règles de prescription similaires pour la prégabaline le 24 mai 2021 qui durcissent les conditions

d'accès au médicament (prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire et durée de traitement réduite à 6 mois) peut laisser attendre les mêmes résultats sur le détournement de la prégabaline. En effet, il existe moins d'ordonnances sécurisées suspectes de falsification que d'ordonnances simples du fait de la difficulté (voire de l'impossibilité) à falsifier des ordonnances sécurisées.

4.3 Forces et limites

Un médicament fréquemment cité dans l'enquête OSIAP est plus à même d'être retrouvé lorsqu'une analyse focalisée est réalisée au sein de cette même base de données, comme nous l'avons fait dans ce travail de thèse. Or, les médicaments opioïdes, comme les benzodiazépines ou les z-drugs, sont parmi les groupes de médicaments les plus cités dans OSIAP. Ainsi, quatre des huit benzodiazépines retrouvées sur les OSIAP d'intérêt, ainsi que les deux z-drugs, comptent parmi les médicaments les plus souvent cités globalement dans l'enquête OSIAP entre 2001 et 2012 (zolpidem, bromazépam, zopiclone, alprazolam, clonazépam, lorazépam, clorzébate) (107). De même, trois des neuf médicaments opioïdes identifiés sur les OSIAP d'intérêt étaient également parmi les médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP (buprénorphine, morphine, codéine en association au paracétamol). OSIAP monte en puissance année après année, avec de plus en plus d'ordonnances enregistrées chaque année, passant par exemple de 995 OSIAP en 2015 à 2 285 en 2020. Les nombres d'OSIAP et de citations présentées dans ce travail doivent être interprétés au regard de cette augmentation de fond globale. Nous avons pris cette augmentation en compte en lissant les nombres de citations annuelles des médicaments d'intérêt par rapport au nombre total de citations médicamenteuses enregistrées chaque année (taux de citations).

De plus, les résultats obtenus en 2020 doivent être remis en perspective avec le contexte particulier de la pandémie de COVID-19 et de la situation de confinement strict à compter de mars 2020 (annulation de la période de recueil systématique – « enquête » – du mois de mai, suivi spécifique renforcé à l'échelle nationale au printemps), qui ont impacté l'enquête OSIAP sans toutefois réduire le nombre d'ordonnances recueillies.

L'enquête OSIAP est basée sur le postulat que le recours à la falsification d'ordonnances est un indicateur d'abus médicamenteux. Bien que n'ayant pas accès aux raisons qui ont motivé

cette falsification, dans ce travail, nous avons fait, de même, l'hypothèse que des personnes qui falsifient une prescription médicale initialement conforme, ou qui créent de toutes pièces une fausse ordonnance, cherchent à se procurer les médicaments cités sur cette ordonnance afin de les consommer ou pour alimenter un trafic, et que ce comportement signe une problématique de « troubles de l'usage » au sens large. Les résultats issus de ce travail de thèse pourraient être confrontés aux données enregistrées dans les autres programmes nationaux d'Addictovigilance afin de les confirmer ou non.

La base de données OSIAP est un réel outil permettant d'observer des comportements de recherche de médicaments, et donc, de repérer des problématiques d'abus/dépendance. Répétée dans le temps, cette enquête permet de voir apparaître certains phénomènes émergents comme ça a été le cas récemment avec la prégabaline, mais aussi d'évaluer l'impact des mesures mises en place pour réduire l'accès à des médicaments dont l'usage pose des problèmes de santé publique, comme par exemple l'obligation de prescrire le zolpidem ou plus récemment la prégabaline sur des supports d'ordonnance sécurisée. Il faudra évaluer, lors des prochaines éditions de l'enquête OSIAP, l'impact des modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments gabapentinoïdes mises en œuvre en 2021 sur les caractéristiques des ordonnances mentionnant ces médicaments avec des opioïdes ou des benzodiazépines et substances apparentées.

Cependant, cette base de données possède également des limites. La déclaration des ordonnances suspectes de falsification par les pharmaciens d'officine est la seule entrée possible dans la base de données. Or, ces déclarations ne sont pas systématiques par les pharmaciens, ce qui entraîne une perte d'information. Les pharmaciens d'officine ont la difficulté de parvenir à détecter les ordonnances falsifiées. On observe dans nos résultats que l'un des critères principaux de suspicion et de détection des ordonnances suspectes de falsification est le critère lié au contexte de la demande. Il est donc primordial que le pharmacien, dont le rôle est essentiel et même indispensable à la réalisation de l'enquête OSIAP à l'échelle nationale, maintienne sa vigilance lors de la présentation d'ordonnance mentionnant des médicaments susceptibles d'être détournés de leur usage médicamenteux.

Conclusion

Un total de 377 ordonnances suspectes de falsification mentionnant une association de prégabaline à un médicament opioïde et/ou à une benzodiazépine et substances apparentées (OSIAP d'intérêt) a été identifié en France depuis 2001 dans le cadre du programme national d'Addictovigilance OSIAP. L'émergence rapide des problématiques en lien avec les troubles de l'usage de médicaments gabapentinoïdes et de la prégabaline en particulier ainsi que leur très forte augmentation ces dernières années ont conduit les autorités sanitaires à modifier, en 2021, les conditions d'accès à ces médicaments.

Les ordonnances suspectes de falsification d'intérêt dans ce travail de thèse sont majoritairement présentées par des hommes jeunes non connus de la pharmacie, présentant une ordonnance simple falsifiée (c'est-à-dire créée sur un ordinateur, photocopiée ou scannée). Les médicaments les plus fréquemment retrouvés sur ces ordonnances à l'exception de la prégabaline sont le tramadol, le clonazépam, le diazépam et le clorzébate dipotassique. Ces quatre médicaments se distinguent très nettement des autres médicaments opioïdes ou benzodiazépines (et apparentées) décrits dans notre analyse, avec une augmentation exponentielle particulièrement entre 2018 et 2020 (citations de tramadol multipliées par 11 pendant cette période ; citations de clonazépam multipliées par 2,5 entre 2018 et 2020 et par 23 entre 2017 et 2020 ; citations de diazépam multipliées par 4 entre 2018 et 2020 et citations de clorzébate multipliées par 28 entre 2018 et 2020). Il faudra donc surveiller leur évolution très attentivement lors des prochaines éditions de l'enquête. En effet, ces associations avec la prégabaline (ou la gabapentine) représentent un risque sanitaire réel pour les personnes qui les consomment car elles peuvent précipiter des comas et/ou entraîner des détresses respiratoires. Il faudra évaluer, lors des prochaines éditions de l'enquête OSIAP, l'impact des modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments gabapentinoïdes mises en œuvre en 2021 sur les caractéristiques des ordonnances mentionnant ces médicaments avec des opioïdes ou des benzodiazépines et substances apparentées.

L'évaluation et le suivi des ordonnances suspectes enregistrées dans le cadre de l'enquête OSIAP est rendue possible grâce au travail conjoint des pharmaciens d'officine, acteurs centraux indispensables, et des 13 Centres d'Addictovigilance. Ces derniers analysent les

données collectées sur le terrain par les pharmaciens d'officine, de même qu'ils analysent celles issues d'autres professionnels impliqués dans la prise en charge et l'accompagnement des patients (qu'ils soient « dépendants » ou exposés à des médicaments ou substances à potentiel d'abus et de dépendance), leur permettant d'identifier des problématiques d'Addictovigilance émergentes et de décrire les risques sanitaires associés (71).

Références bibliographiques

1. Code de la santé publique - Article R4127-34. Code de la santé publique.
2. Code de la santé publique - Article R5132-3. Code de la santé publique.
3. Code de la santé publique - Article L5121-1-2. Code de la santé publique.
4. Droits de prescription | ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 22 févr 2021].
Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/droits-prescription>
5. Code de la santé publique - Article R5121-90. Code de la santé publique.
6. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-reservee-a-certains-medecins-specialistes/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
7. Code de la santé publique - Article R5121-87. Code de la santé publique.
8. Code de la santé publique - Article R5121-84. Code de la santé publique.
9. Code de la santé publique - Article R4127-204. Code de la santé publique.
10. Code de la santé publique - Article R4127-238. Code de la santé publique.
11. Code de la santé publique - Article L4141-2. Code de la santé publique.
12. Code de la santé publique - Article L4151-4. Code de la santé publique.
13. Arrêté du 12 octobre 2011 fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes et portant abrogation de dispositions réglementaires - Article Annexe I.
14. Arrêté du 9 janvier 2006 fixant la liste des dispositifs médicaux que les masseurs-kinésithérapeutes sont autorisés à prescrire.
15. Arrêté du 30 juillet 2008 fixant la liste des topiques à usage externe pouvant être prescrits et appliqués par les pédicures-podologues et la liste des pansements pouvant être prescrits et posés par les pédicures-podologues.
16. Arrêté du 20 mars 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux que les infirmiers sont autorisés à prescrire.
17. Code de la santé publique - Article L4311-1. Code de la santé publique.
18. Code de la santé publique - Article L5143-4. Code de la santé publique.
19. Code de la santé publique - Article L5132-6. Code de la santé publique.
20. Ordonnances sécurisées | Conseil départemental de la ville de Paris de l'Ordre des

médecins [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur:

<https://conseil75.ordre.medecin.fr/content/ordonnances-s%C3%A9curis%C3%A9es>

21. Code de la santé publique - Article R5132-29. Code de la santé publique.
22. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription>
23. Code de la santé publique - Article R5132-33. Code de la santé publique.
24. Décret n° 2011-77 du 19 janvier 2011 portant actualisation de la liste et des critères médicaux utilisés pour la définition des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré. 2011-77 janv 19, 2011.
25. Code de la sécurité sociale - Article R322-6. Code de la sécurité sociale.
26. Définition de l'ALD [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
27. Ordonnance bizone [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/ordonnance-bizone>
28. Code de la sécurité sociale - Article R163-2. Code de la sécurité sociale.
29. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
30. Arrêté du 12 avril 2016 portant modification des modalités de prise en charge de dispositifs médicaux de perfusion à domicile et prestations associées visées sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
31. Code pénal - Article 441-1. Code pénal.
32. Faux (Pénal) | Fiches d'orientation | Dalloz Avocats [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.dalloz-avocats.fr/documentation/Document?id=DZ%2FOASIS%2F000472>
33. Code pénal - Article 441-7. Code pénal.
34. Code de la santé publique - Article R4127-28. Code de la santé publique.
35. INSERM. Médicaments psychotropes consommations et pharmacodépendances. (Expertise collective).
36. Contrefaçon : la facture - Février 2006 - Pharmaceutiques [Internet]. [cité 4 mars

2021]. Disponible sur: http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_908.html

37. La responsabilité civile du pharmacien d'officine à raison d'un suicide médicamenteux - LE MONDE DU DROIT : le magazine des professions juridiques [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <http://lemondedudroit.tv/droit-civil/294-personnes/37169-la-responsabilite-civile-du-pharmacien-dofficine-a-raison-dun-suicide-medicamenteux.html>

38. Article R5132-97 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039659171?isSuggest=true

39. Universalis E. PHARMACODÉPENDANCE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/>

40. Association Nationale de Prévention en alcoologie et Addictologie. Classification des conduites addictives [Internet]. 2019 [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Fiche-Reperes-Classifications-conduites-addictives.pdf>

41. Code pénal - Article 313-1. Code pénal.

42. Code pénal - Article 311-3. Code pénal.

43. Code pénal - Article 433-17. Code pénal.

44. Code pénal - Article 222-37. Code pénal.

45. Code de la sécurité sociale - Article R147-11. Code de la sécurité sociale.

46. Code de la sécurité sociale - Article R147-11-1. Code de la sécurité sociale.

47. Arrêté du 2 décembre 2019 portant fixation du plafond de la sécurité sociale pour 2020 | Legifrance [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039440180>

48. Code de la santé publique - Article R4235-2. Code de la santé publique.

49. Code de la santé publique - Article R4235-3. Code de la santé publique.

50. Code de la santé publique - Article R4235-10. Code de la santé publique.

51. Code de la santé publique - Article R4235-12. Code de la santé publique.

52. Article R4235-20 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913672

53. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.

54. Code de la santé publique - Article R4235-61. Code de la santé publique.
55. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
56. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. [Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health]. *Therapie*. 2019;74(6):579-90.
57. Code de la santé publique - Article R5132-99. Code de la santé publique.
58. Code de la santé publique - Article R5132-99. Code de la santé publique.
59. ANSM. COMPTE-RENDU COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT PSYCHOTROPES, STUPÉFIANTS ET ADDICTIONS N°1 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/052eea97b3341c982b55ff44942c71b1.pdf
60. Authier N. LE SYSTÈME FRANÇAIS D'ÉVALUATION DE LA PHARMACODÉPENDANCE. *Addictologie*. 2011.
61. Code de la santé publique - Article R5132-114. Code de la santé publique.
62. Organisation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
63. OSIAP [Internet]. Addictovigilance. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
64. Weiss N, Waard MD. Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(4):396-404.
65. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-9.
66. Piyapolrunroj N, Li C, Bockbrader H, Liu G, Fleisher D. Mucosal Uptake of Gabapentin (Neurontin) vs. Pregabalin in the Small Intestine. 2001:5.
67. VIDAL - LYRICA 100 mg gél - Interactions [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/lyrica-69629-interactions.htm>

68. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1260-9.
69. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(6):1335-42.
70. Dufau M. Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes. Université de Bordeaux; 2020.
71. Tambon M, Ponté C, Jouanjus E, Fouilhé N, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, et al. Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Front Psychiatry*. 2021;12:639780.
72. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Mésusage [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
73. Lutter contre l'usage détourné des médicaments | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/best-practice/briefings/addressing-misuse-medicines_fr
74. Schifano F. Misuse and Abuse of Pregabalin and Gabapentin: Cause for Concern? *CNS Drugs*. 2014;28(6):491-6.
75. Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, Kidd B, Bannister J. Substance misuse of gabapentin. *Br J Gen Pract*. 2012;62(601):406-7.
76. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2016;30(1):9-25.
77. Isoardi KZ, Polkinghorne G, Harris K, Isbister GK. Pregabalin poisoning and rising recreational use: a retrospective observational series. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2435-40.
78. VIDAL - LYRICA 100 mg gél - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/lyrica-69629-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
79. Daly C, Griffin E, Ashcroft DM, Webb RT, Perry IJ, Arensman E. Intentional Drug Overdose Involving Pregabalin and Gabapentin: Findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007–2015. *Clin Drug Investig*. 2018;38(4):373-80.

80. *Opiacées : Les points essentiels [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiacees-les-points-essentiels>
81. Les médicaments des douleurs modérées à sévères [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleur-moderee-severe.html>
82. Les médicaments des douleurs intenses [Internet]. VIDAL. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleurs-intenses.html>
83. Résumé des caractéristiques du produit - EUPHON, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63283736&typedoc=R#RcpEffetsInDesirables>
84. Résumé des caractéristiques du produit - OXYCONTIN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66424640&typedoc=R>
85. Benzodiazépines [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
86. Présentation des troubles anxieux - Troubles mentaux [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/pr%C3%A9sentation-des-troubles-anxieux>
87. Daniel PIC. Syndrome de sevrage alcoolique et délirium trémens. Urgences SFMU. :9.
88. Résumé des caractéristiques du produit - VALIUM 10 mg/2 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67959261&typedoc=R>
89. STILNOX 10 mg cp pellic séc [Internet]. VIDAL. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/stilnox-10-mg-cp-pellic-sec-15568.html>
90. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction*. 2017;112(9):1580-9.

91. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nation-wide register-based open cohort study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017;174:58-64.
92. Schaffer AL, Busingye D, Chidwick K, Brett J, Blogg S. Pregabalin prescribing patterns in Australian general practice, 2012–2018: a cross-sectional study. *BJGP Open*. 5(1):bjgpopen20X101120.
93. Fuzier R, Serres I, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, The French Network of Pharmacovigilance Centres. Adverse Drug Reactions to Gabapentin and Pregabalin. *Drug Saf*. 2013;36(1):55-62.
94. Krikku P, Ojanpera I. Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths. *Forensic Science International*. 2021;324:110830.
95. Darke S, Duflou J, Peacock A, Farrell M, Lappin J. Characteristics of fatal gabapentinoid-related poisoning in Australia, 2000–2020. *null*. 2022;60(3):304-10.
96. Evoy KE, Peckham AM, Covvey JR, Tidgewell KJ. Gabapentinoid Pharmacology in the Context of Emerging Misuse Liability. *J Clin Pharmacol*. 2021;61 Suppl 2:S89-99.
97. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002396.
98. Hill R, Dewey WL, Kelly E, Henderson G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition: Ethanol and pregabalin reverse oxycodone tolerance. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175(12):2492-503.
99. Roussin A, Soeiro T, Fouque C, Jouanjus E, Frauger E, Fouilhé N, et al. Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022
100. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124-34.
101. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using « doctor shopping » as an indicator. *CNS Drugs*. 2010;24(7):611-20.

102. Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, et al. Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):229-36.
103. Høiseth G, Middelkoop G, Mørland J, Gjerde H. Has Previous Abuse of Flunitrazepam Been Replaced by Clonazepam? *Eur Addict Res*. 2015;21(4):217-21.
104. Rivotril® (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information>
105. Papanna B, Lazzari C, Kulkarni K, Perumal S, Nusair A. Pregabalin abuse and dependence during insomnia and protocol for short-term withdrawal management with diazepam: examples from case reports. *Sleep Sci*. 2021;14(Spec 2):193-7.
106. Zolpidem : nouvelles conditions de prescription et de délivrance depuis le 10 avril - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Zolpidem-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-depuis-le-10-avril>
107. Jouanjus E, Guernec G, Lapeyre-Mestre M, the French Addictovigilance Network. Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(3):306-22.

TITLE: Pregabalin in combination with opioids or benzodiazepines and related substances:
Analysis of prescriptions suspected of falsification in France since 2001

ABSTRACT

Some people forge their medical prescriptions to obtain prescription medicines without consulting with a health professional authorised to prescribe them. Such behaviour is fraudulent and punishable by law; it may be part of use disorders with the concerned medicines. Pharmacists play an essential role in detecting forged prescriptions. The OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) survey of the French Addictovigilance Network records all forged prescriptions identified by pharmacists from all over France. This thesis aimed to describe the prescriptions recorded in the OSIAP survey between 2001 and 2020, mentioning both pregabalin and an opioid drug and/or a benzodiazepine (or related substances). Our analysis retrieved a total of 377 OSIAPs of interest. They mainly were "simple", presented by men with an average age of 36 years, not known to the pharmacy, and mentioned tramadol, clonazepam, diazepam, or clorazepate (in addition to pregabalin). The health risks associated with the concomitant use of these drugs with pregabalin are real, increasing morbid complications (comas, respiratory distress in particular) and deaths due to overdose. In future editions of the OSIAP survey, it will be necessary to assess the impact of the changes in the conditions for prescribing and dispensing gabapentinoid drugs implemented in 2021 on the characteristics of prescriptions mentioning these drugs with opioids or benzodiazepines and related substances.

AUTEUR : Maxime MATHEVET

Toulouse, le 16 juin 2022

TITRE : Prégabaline en association aux opioïdes ou benzodiazépines et substances apparentées : Analyse des ordonnances suspectes de falsification identifiées en France depuis 2001

RESUME en français

Certaines personnes falsifient des ordonnances afin d'obtenir des médicaments de prescription médicale obligatoire sans avoir eu de consultation avec un professionnel de santé habilité à prescrire des médicaments. Il s'agit d'un comportement frauduleux puni par la loi, pouvant s'inscrire dans le contexte d'une problématique de troubles de l'usage des médicaments concernés. Le pharmacien possède un rôle important dans la détection des ordonnances falsifiées. L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) du réseau français d'Addictovigilance enregistre à l'échelle nationale l'ensemble des ordonnances suspectes de falsification repérées par les pharmaciens d'officine. L'objectif de cette thèse était de décrire les ordonnances enregistrées dans l'enquête OSIAP entre 2001 et 2020 mentionnant à la fois un médicament gabapentinoïde (la prégabaline) et un médicament opioïde et/ou une benzodiazépine (ou substances apparentées). Au total, 377 OSIAP d'intérêt ont été identifiées. Elles étaient majoritairement simples, présentées par des hommes âgés de 36 ans en moyenne, non connus de la pharmacie et mentionnaient, outre la prégabaline, le tramadol, le clonazépam, le diazépam, ou le clorzépatate dipotassique. Les risques sanitaires associés à l'utilisation concomitante de ces médicaments avec la prégabaline sont réels, avec une augmentation des complications morbides (comas, détresses respiratoires notamment) et des décès par surdosage. Il faudra évaluer, lors des prochaines éditions de l'enquête OSIAP, l'impact des modifications des conditions de prescription et de délivrance des médicaments gabapentinoïdes mises en œuvre en 2021 sur les caractéristiques des ordonnances mentionnant ces médicaments avec des opioïdes ou des benzodiazépines et substances apparentées.

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

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Ordonnance, Falsification, Prégabaline, Opioïde, Benzodiazépine, Addictovigilance, OSIAP

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier, Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 04

Directeur de thèse : Docteur Émilie JOUANJUS