

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Louis-Marie LEEUWS

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2019

**Usages et mésusages des antihistaminiques H1 de première
génération disponibles en vente libre : état des lieux dans les Pays
de la Loire**

Président : Mr PINEAU Alain, Professeur de Toxicologie

**Membres du jury : Mme GUERLAIS Marylène, Docteur en pharmacie, praticien
attaché, CEIP-A de Nantes**

Mr ROUX Philippe, Docteur en pharmacie

Mr SEMELIN Philippe, Docteur en pharmacie

Remerciements

Au Professeur Alain PINEAU, qui me fait l'honneur d'être le président de mon jury.

A Mme Marylène GUERLAIS, pharmacien praticien attaché au CEIP-A de Nantes, qui a accepté de m'encadrer pour ce travail en prenant le temps de l'examiner et de me prodiguer de précieux conseils. Merci pour le temps que vous y avez consacré.

A Mr Philippe ROUX, pharmacien, qui m'a su me donner goût à l'officine lors de mon stage d'initiation

A Mr Philippe SEMELIN, pharmacien, qui m'a su consolider mon goût de l'officine lors de mon stage 6^{ème} année ... sans réussir à me donner goût au groupement !

Aux étudiants des UFR d'Angers et de Nantes pour leur participation à cette étude.

A L'ensemble de l'équipe du CEIP-A de Nantes, pour leur implication

A mes parents Catherine et Jean-Luc, qui m'ont supporté de la PACES à cette thèse, jusqu'à sa relecture... Merci pour tout !

A ma sœur Anne-Claire

A Soizic, qui sut me pousser quand j'en avais besoin aussi bien pendant les révisions des partiels que pour la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir soutenu dans les bons comme les mauvais moments !

A la corpo et au ski pharma, pour avoir rendu la vie d'étudiant plus sympa, et de m'avoir permis de faire de belles rencontres.

A mon binôme, Antoine, désolé d'avoir loupé tant de manip' !

A mes amis des Sables, Alicia, Benjamin, Laureline, Théo pour tous ces trajets et moments partagés ensembles !

A mes amis de fac, Camille, Coline, François, Léopold, Maxime, Melissa, Nicolas, Parweene, Philippine, Victor, Sara ... pour tous les bons moments partagés ensembles !

A Clément mon coloc, bonne continuation à toi !

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	1
SOMMAIRE	2
LISTE DES FIGURES :	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
I. INTRODUCTION	8
II. BIBLIOGRAPHIE : ASPECTS THEORIQUES, REGLEMENTAIRES, CONSOMMATIONS DECRISES.	9
A. Pharmacologie :	9
1. Le système nerveux autonome	9
a) Système Sympathique	11
(1) Terminologie.....	11
(2) Description des différents types de récepteurs	11
b) Système Parasympathique	13
(1) Terminologie.....	13
(2) Généralités	14
(3) Description des différents types de récepteurs	14
(4) Les effets dits « atropiniques »	15
2. Histamine :	17
a) Généralité.....	17
b) Les récepteurs histaminergiques.....	18
c) Utilisation en thérapeutique.....	18
(1) Antihistaminiques anti-H1	18
(a) Première génération	19
(b) Seconde génération	20
(2) Antihistaminiques anti-H2	21
B. Définitions.....	21
1. Troubles de l'usage - DSM-V	21
2. Abus	22
a) DSM-IV	22
b) OMS	23
3. Dépendance.....	23
a) DSM-IV	23
b) OMS	24
4. Mésusage	25
C. Troubles de l'usage à propos des antihistaminiques antiH1.....	25
1. Effets attendus.....	25
a) Usage seul.....	25
b) Utilisation en association.....	26
(1) Le « Purple drank ».....	26
(a) Contexte	26
(b) Composition.....	27
(c) Effets recherchés.....	27
(d) Effets secondaires	27
(e) En France	28
(2) Les autres utilisations en associations.....	29
2. Risques du mésusage	30
3. Législation des anti-H1	31
4. Autres données.....	33
a) Données de la littérature scientifique	33

b)	Données des forums.....	33
III.	ÉTUDE « ECHO ».....	35
A.	<i>ECHO - Evaluation de la Consommation des antiHistaminiques en Officine</i>	35
B.	<i>Justificatif de l'étude</i>	35
C.	<i>Matériels et méthodes</i>	36
1.	CEIP	36
2.	Lieu.....	36
3.	Population étudiée.....	36
a)	Description de la population et recrutement des sujets.....	36
b)	Critères d'inclusion.....	37
c)	Critères de non inclusion	37
4.	Objectifs et critères de jugement.....	37
a)	Objectifs et critère d'évaluation primaire.....	37
b)	Objectifs et critères d'évaluation secondaires	37
5.	Déroulement de l'étude	38
a)	Méthodologie générale de la recherche.....	38
(1)	Coordination et rôle des professionnels impliqués dans l'étude.....	38
(2)	Design de l'étude	39
(3)	Lieu de l'étude	39
b)	Déroulement et passation du questionnaire	40
c)	Calendrier de l'étude.....	41
6.	Questionnaire	41
7.	Data management et statistique.....	42
a)	Recueil et traitement des données de l'étude	42
(1)	Recueil et circuit des données	42
(2)	Codage des données	43
b)	Statistiques	43
(1)	Description des méthodes statistiques et calendrier des analyses.....	43
(2)	Justification statistique du nombre d'inclusion.....	44
(3)	Degré de signification statistique prévu	44
(4)	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisée ou non valides.	44
(5)	Évaluation des doses et des durées.....	45
D.	<i>Résultats</i>	46
1.	Participation	46
a)	Taux de participation.....	46
b)	Antihistaminiques H1 de première génération demandés	47
c)	Analyse des refus de participation	47
(1)	Description des patients.....	47
(2)	Description des causes de refus.....	48
(3)	Description par molécules	48
d)	Analyses des exclus	49
2.	Données sociodémographiques.....	49
3.	Description des molécules demandées	51
a)	Doxylamine.....	51
(1)	Données sociodémographiques.....	51
(2)	Modalités de prise.....	52
(a)	Conseil.....	52
(b)	Motif de prise	53
(c)	Posologie	53
(3)	Effets supplémentaires	55
(a)	Effets ressentis « positifs »	55
(b)	Effets indésirables ressentis.....	55
(4)	Consommation hors RCP	56
(5)	Mise en garde par le pharmacien.....	56
(6)	Identification d'une population non conforme au RCP.....	57

b)	Oxomémazine	60
(1)	Données sociodémographiques	60
(2)	Modalités de prise.....	61
(a)	Conseil.....	61
(b)	Motif de prise	62
(c)	Posologie	63
(3)	Effets supplémentaires.....	64
(a)	Effets ressentis « positifs »	64
(b)	Effets indésirables ressentis.....	64
(c)	Recherche de sédation	65
(4)	Consommation hors RCP	65
(5)	Mise en garde du pharmacien	65
(6)	Identification d'une population non conforme au RCP.....	66
c)	Autres molécules.....	68
(1)	Données sociodémographiques	68
(2)	Modalités de prise.....	69
(a)	Conseil.....	69
(b)	Pathologies prises en charge.....	70
(c)	Posologie	71
(3)	Effets supplémentaires.....	72
(a)	Cyproheptadine	73
(b)	Prométhazine.....	73
(4)	Consommation hors RCP	73
(5)	Implication des professionnels de santé.....	74
4.	Interactions médicamenteuses	75
IV.	DISCUSSION	77
A.	<i>Forces et faiblesses</i>	77
B.	<i>Caractéristiques des demandes</i>	78
C.	<i>Profils selon les antihistaminiques</i>	78
1.	Doxylamine.....	78
2.	Oxomémazine	80
3.	Cyproheptadine	81
4.	Prométhazine.....	81
5.	Les antihistaminiques antiH1 de première génération en globalité	82
D.	<i>Conseil à l'officine</i>	82
E.	<i>Alternative aux antiH1 de première génération</i>	83
F.	<i>Changement de réglementation ?</i>	84
	CONCLUSION	86
	ANNEXES	87
	BIBLIOGRAPHIE	94

Liste des figures :

Figure 1 : Représentation de l'innervation par les systèmes parasympathique et orthosympathique.....	10
Figure 2 : Représentation d'une synapse noradrénergique	13
Figure 3 : Représentation d'une synapse cholinergique	15
Figure 4 : Feuilles et fruit d' <i>Atropa belladonna</i>	15
Figure 5 : Représentation d'une molécule d'histamine	17
Figure 6 : Répartition de la participation par département.....	46
Figure 7 : Répartition des demandes en fonction des molécules	47
Figure 8 : Taux de refus de participation par molécules, exprimés en pourcentage.	48
Figure 9 : Répartition de l'effectif suivant le statut socioprofessionnel, en pourcentage	50
Figure 10 : Répartition de la population par tranche d'âge.....	50
Figure 11 : Répartition de la participation pour la doxylamine en fonction de l'âge.....	51
Figure 12 : Répartition de la participation pour la doxylamine en fonction du conseil effectué.	52
Figure 13 : Répartition des effets indésirables ressentis après traitement par doxylamine, en effectif.	56
Figure 14 : Répartition de la participation pour l'oxomémazine, en fonction de l'âge.....	60
Figure 15 : Répartition de la participation pour l'oxomémazine, en fonction du conseil effectué.	61
Figure 16 : Répartition de la participation pour l'oxomémazine, en fonction des pathologies prises en charges.....	62

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des doses prises pour la doxylamine, en fonction de l'âge. _____	53
Tableau 2 : Répartition de la durée et de la fréquence de traitement par de la doxylamine. _____	54
Tableau 3 : Comparaison des populations avec une consommation conforme ou non au RCP pour la doxylamine. _____	57
Tableau 4 : Répartition des populations avec une consommation conforme ou non au RCP pour la doxylamine. _____	58
Tableau 5 : Estimation par l'analyse du maximum de vraisemblance pour la doxylamine. _____	58
Tableau 6 : Comparaison des classes d'âge, estimation des rapports de côtes pour la doxylamine. _____	59
Tableau 7 : Comparaison de la population consommant hors RCP vs. population avec consommation conforme au RCP, estimation des rapports de côtes pour la doxylamine. _____	59
Tableau 8 : Répartition de la durée et de la fréquence de traitement par oxomémazine. _____	63
Tableau 9 : Comparaison des populations conforme ou non aux RCP pour l'oxomémazine. _____	66
Tableau 10 : Estimation par l'analyse du maximum de vraisemblance pour l'oxomémazine. _____	67
Tableau 11 : Comparaison de la population consommant hors RCP vs. population avec consommation conforme au RCP, estimation des rapports de côtes pour l'oxomémazine. _____	67
Tableau 12 : Données sociodémographiques par molécules. _____	68
Tableau 13 : Conseils de prise des molécules. _____	69
Tableau 14 : Effets recherchés par molécules. _____	70
Tableau 15 : Doses consommées des molécules. _____	71
Tableau 16 : Durées de consommation des molécules. _____	72
Tableau 17 : Effets supplémentaires ressentis par molécules _____	72
Tableau 18 : Consommation hors RCP par molécule. _____	73
Tableau 19 : Place du médecin et du pharmacien en automédication selon les molécules. _____	74
Tableau 20 : Analyse des additions d'effets, antihistaminique, atropinique et sédatif ; population ayant répondu à cet item. _____	75
Tableau 21 : Répartition des interactions en fonction des molécules ; population ayant répondu à cet item. _____	76

Liste des abréviations

5AHU	Cinquième Année d'étude de pharmacie Hospitalo-Universitaire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
CEIP-A	Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendance-Addictovigilance
CIM-10	Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, dixième édition
DP	Dossier Pharmaceutique
DSM-V	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, cinquième édition
HAS	Haute Autorité de Santé
OFDT	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OTC	Over The Counter
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SNC	Système Nerveux Central
UFR	Unité de Formation et de Recherche

I. Introduction

Les antihistaminiques de première génération sont largement utilisés depuis les années 1940 dans de multiples indications (cinétose, prise en charge de l'écoulement nasal clair, toux, troubles du sommeil). Disponibles en officine sans ordonnance, ils constituent une part importante du marché de l'automédication en France. Leur ancienneté sur le marché en fait des médicaments connus et utilisés par une large proportion des patients.

Les pharmaciens d'officine sont quotidiennement sollicités par des patients ayant des demandes spontanées d'antihistaminique antiH1 de première génération. De plus suite aux modifications réglementaires mettant fin aux doses d'exonération de la codéine et autres opiacés en 2017, les demandes en antiH1 de première génération à visée antitussive ont augmenté. Dans les autres indications, il s'agit souvent des seuls médicaments disponibles sans ordonnances (hors phytothérapie, homéopathie et aromathérapie). De cette sollicitation quotidienne, les pharmaciens d'officine, rapportent régulièrement des mésusages ou détournement de ces médicaments. Cependant il existe peu, voire pas, de données de littérature à ce sujet ; la mise en place d'une étude permettant d'évaluer la prévalence des usages hors RCP des antihistaminiques H1 de première génération était nécessaire. C'est pourquoi mon travail de thèse a pour objectif de faire un état des lieux des usages et mésusages des antihistaminiques H1 de première génération, disponible en vente libre, à partir d'une étude menée dans les Pays de la Loire.

Dans un premier temps nous aborderons une partie bibliographique, qui traitera d'abord de pharmacologie, puis des différentes définitions concernant la consommation de substances, et enfin des données actuelles sur la consommation, l'usage et le détournement des antihistaminiques antiH1 de première génération.

Dans un second temps nous décrirons la méthodologie puis les résultats de l'étude ECHO (Evaluation de la Consommation des antiHistaminiques H1 en Officine), menée entre Décembre 2018 et Juin 2019, dans les officines accueillant un étudiant stagiaire de 6^{ème} année officine des UFR d'Angers et de Nantes. Elle a été encadrée par le CEIP-A (Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendance-Addictovigilance) du CHU de Nantes. Son objectif principal était d'évaluer la prévalence des patients présentant une utilisation non-conforme des antihistaminiques H1 de première génération en vente libre lors d'une demande spontanée à l'officine.

Enfin, dans une dernière partie, nous discuterons les résultats de l'étude ECHO avant de conclure.

II. Bibliographie : Aspects théoriques, réglementaires, consommations décrites.

A. Pharmacologie :

Le système nerveux peut être séparé en deux grands sous-systèmes. Le premier, appelé système nerveux somatique, correspond à la part contrôlée par le conscient pour obtenir un mouvement précis. Le second est le système nerveux autonome aussi appelé système nerveux végétatif, il a pour rôle de maintenir les fonctions vitales de l'organisme. Bien qu'autonome il peut subir des variations en fonction de stress ou encore de l'altération du cycle veille sommeil.

Ces 2 sous-systèmes sont chacun constitués de trois éléments. La **branche afférente** sert à acheminer les informations recueillies à la périphérie (température, glycémie, pression artérielle ...) vers les **éléments centraux intégrés**. Ces derniers produisent en retour des décisions qui vont être transmises par la **branche efférente** vers les organes effecteurs périphériques. (1)(2)

1. Le système nerveux autonome (1)

Il est dit autonome car le plus souvent son action n'est pas soumise à un contrôle conscient. Il est en grande partie régulée en fonction de l'activité viscérales (système sanguin, système digestif...) à l'aide d'une boucle de contrôle. Ce système est divisé en 2 types de transmissions, une adrénergique aussi appelée sympathique ou orthosympathique et une cholinergique également nommée parasympathique, ayant toutes deux une activité opposée sur les organes qu'ils innervent.

L'information remonte de l'organe via la branche afférente vers la corne dorsale de la moelle épinière jusqu'à l'hypothalamus, où elle sera globalement traitée. Ensuite des signaux spécifiques de réponses, sont retournés à l'organe effecteur par le biais du neurone efférent. (2)

La partie efférente du système nerveux autonome est répartie en deux grands systèmes :

- Le **système sympathique** (également appelé orthosympathique) ou adrénergique, et il est structuré de la manière suivante :
 - le neurone pré-ganglionnaire se situe dans le SNC
 - la synapse entre les neurones pré et post ganglionnaire, a comme neuromédiateur l'acétylcholine
 - le neurotransmetteur du neurone post ganglionnaire, rejoignant l'organe cible, est la noradrénaline

- Le **système parasympathique** ou cholinergique, il comprend :
 - le neurone pré-ganglionnaire se situe dans le SNC
 - la synapse entre les neurones pré et post ganglionnaire, est cholinergique.
 - l'acétylcholine est le neuromédiateur du neurone post ganglionnaire, rejoignant l'organe cible.

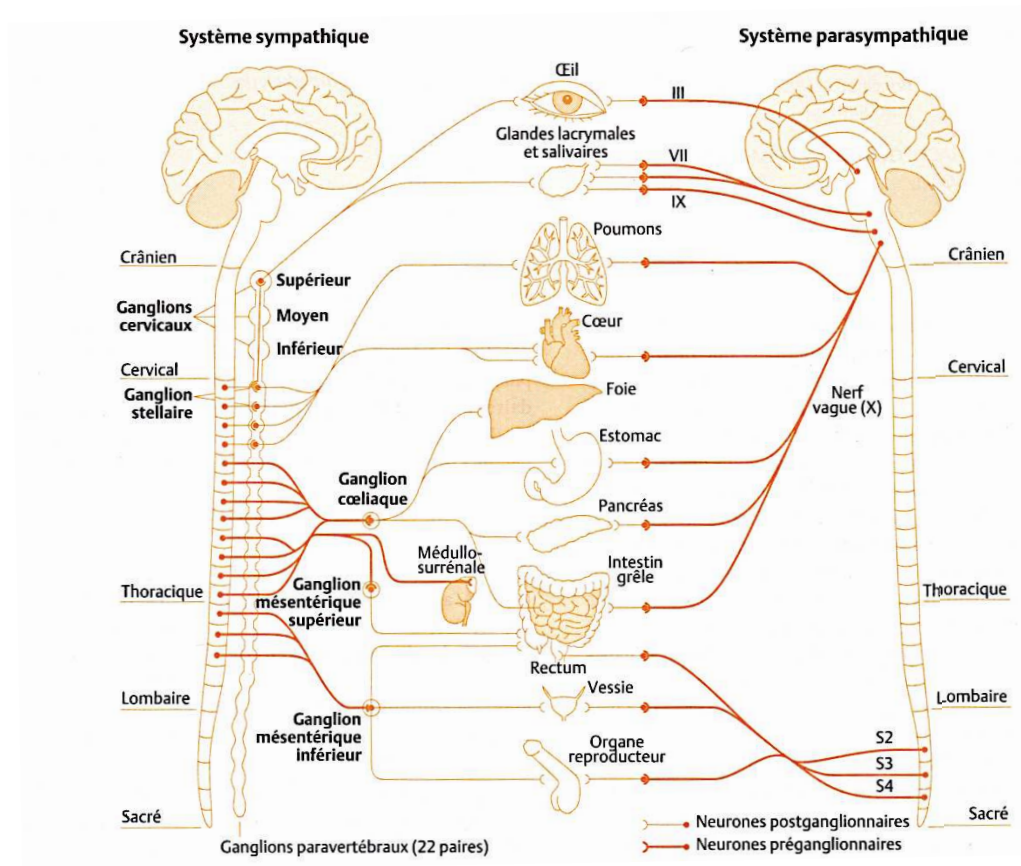


Figure 1 : Représentation de l'innervation par les systèmes parasympathique et orthosympathique(1)

a) *Système Sympathique*

(1) Terminologie

Une substance est dite sympathomimétique lorsqu'elle est dotée d'actions similaires au système orthosympathique. Son action peut soit être due à une stimulation directe des récepteurs de manière spécifique ou non, on parle alors d'agoniste adrénergique, soit à une stimulation de synthèse ou de libération de noradrénaline.

Une activité sympatholytique signifie que la molécule a des effets opposés à ceux du système nerveux sympathique. Son action peut-être soit due au blocage des effets des catécholamines sur les récepteurs, elle est alors appelée antagoniste adrénergique, soit en ayant une action sur la synthèse ou la libération de la noradrénaline.

(2) Description des différents types de récepteurs

Le système sympathique est également appelé système orthosympathique ou thoraco-lombar en raison de sa localisation dans les segments thoraciques et lombaires de la moelle épinière. Les fibres pré-ganglionnaires sont courtes et se projettent soit sur des ganglions pré-vertébraux soit sur des para-vertébraux. Au niveau de ce ganglion la transmission est cholinergique mais le neurotransmetteur du neurone post-ganglionnaire est la noradrénaline.

L'adrénaline, « hormone de la fuite », permet de maintenir le corps dans un état d'alerte en ayant par exemple pour effet une diminution de l'activité au niveau intestinal, et une action stimulante au niveau cardio-respiratoire.

La diversité des actions du système sympathique réside dans les différents types de récepteurs à l'adrénaline qui existent, avec des localisations et des effets largement décrits dans la littérature :

- **alpha 1** : on trouve ces récepteurs sur les muscles lisses où ils vont produire une contraction. Au niveau vasculaire ils sont donc responsable de l'effet vasoconstricteur, au niveau de la vessie, ils entraînent la constriction des sphincters et donc une rétention urinaire. Ils sont aussi localisés au niveau du tractus digestif, du pénis. Ils sont également présents sur certaines glandes par exemples les glandes bronchiques, les glandes salivaires, glandes sudoripares et lacrymales avec une action inhibitrice. Enfin au niveau du locus coeruleus, où de tels récepteurs sont impliqués dans le cycle veille/sommeil et dans la vigilance.

Ces propriétés sont à l'origine d'indications thérapeutiques diverses. Dans la prise en charge de la narcolepsie, avec le modafinil, bien que le mécanisme précis du maintien de l'éveil soit inconnu, il inhiberait la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.

Dans la prise en charge d'hypotension orthostatique en milieu hospitalier (*ex.* : midodrine...).

On utilise également des antagonistes des récepteurs alpha 1 pour la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate (*ex.* : tamsulosine), dans le traitement de l'hypertension ou encore comme vasodilatateur dans les pathologies circulatoires comme la maladie de Raynaud (*ex.* : prazosine). (2)(3)(4)

- **alpha 2** : ces récepteurs sont présents au niveau de la terminaison nerveuse pré-synaptique et ont pour rôle d'inhiber la sécrétion de noradrénaline. Ils sont aussi retrouvés au niveau des îlots de Langerhans où ils diminuent la sécrétion d'insuline.

En thérapeutique on utilise les agoniste alpha 2 comme anti-hypertenseurs centraux (*ex.* : rilménidine), ils sont également utilisés pour la prise en charge des glaucomes sous forme de collyres (*ex.* : brimonidine)

- **béta 1** : ces récepteurs sont localisés au niveau cardiaque principalement, ils sont à l'origine de la stimulation cardiaque en augmentant la fréquence cardiaque, la contractilité et la conduction. Ils sont également présents sur l'appareil juxta-glomérulaire où ils stimulent la sécrétion de la rénine.

Les antagonistes des récepteurs béta 1, pouvant être plus ou moins sélectifs, sont utilisés en cardiologie comme anti-arythmiques, anti-hypertenseurs, traitement de l'insuffisance cardiaque, traitement de l'insuffisance coronarienne (*ex.* : bisoprolol). Ils sont également utilisés en ophtalmologie dans la prise en charge des glaucomes (*ex.* : timolol). De manière plus anecdotiques, on les retrouve dans la prise en charge des algies de la face, dans le traitement de fond des migraines (*ex.* : propranolol), et dans la prise en charge des hémorragies digestives.

- **béta 2** : ils ont une implantation sur les muscles lisses notamment sur les bronches, la vessie et les veine où leur stimulation induit une myorelaxation.

Les agonistes des récepteurs béta 2 sont utilisés en pneumologie, pour la prise en charge de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, ainsi qu'en gynécologie pour arrêter un travail prématuré (*ex.* : salbutamol).

- **béta 3** : restreints aux adipocytes, ces récepteurs entraînent une lipolyse.

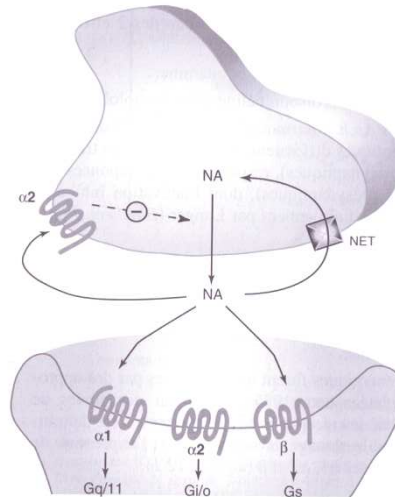


Figure 2 : Représentation d'une synapse noradrénergique (2) (NA : noradrénaline ; NET : transporteur membranaire sélectif présynaptique spécifique à la noradrénaline ; α_1 , α_2 , β récepteurs noradrénergiques ; Gq/11, Gi/o , Gs protéines de couplages des récepteurs)

b) Système Parasymphatique

(1) Terminologie

Une substance est dite parasymphathomimétique lorsque ses effets ressemblent à ceux de l'acétylcholine, ayant ainsi une action similaire au système parasymphatique. Son action peut soit être due à une stimulation directe des récepteurs, on parle d'agoniste cholinergique, soit les actions sont dues à une stimulation de la libération ou une diminution de la dégradation de l'acétylcholine.

Une activité parasymphatholytique signifie que la molécule a des effets opposés à ceux du système nerveux parasymphatique. Elle interfère soit en bloquant les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs, elle est alors appelée antagoniste cholinergique, soit en ayant une action sur la synthèse ou la libération de l'acétylcholine. Cette activité parasymphatholytique est aussi appelée effets ou propriétés anticholinergiques, ou encore atropiniques.

(2) Généralités

Le parasympathique est appelé également système crânio-sacré. En effet ses fibres pré-ganglionnaires sont localisées dans ces deux régions vertébrales. Il se compose dans sa partie haute :

- Des nerfs crâniens III ou oculomoteurs qui innervent l'œil
- Des nerfs VII et IX, respectivement nerf facial et glossopharygien innervent tous deux les glandes salivaires et lacrymales
- Du nerf X également nommé nerf vague, innervant les poumons, le cœur, le foie, l'estomac, le pancréas, l'intestin grêle.

Dans sa partie caudale le système parasympathique se compose des nerfs sacrés S2, S3, et S4 innervant le rectum, la vessie et les organes reproducteurs.

Contrairement au système sympathique, ici les ganglions sont proches des viscères et par conséquent, le neurone pré-ganglionnaire est plus long. De plus le neurotransmetteur post-ganglionnaire tout comme le pré-ganglionnaire est l'acétylcholine.

(3) Description des différents types de récepteurs

Il existe deux grands types de récepteurs à l'acétylcholine, les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques.

Les nicotiniques sont situés au niveau des ganglions et assurent la transmission entre les fibres pré-ganglionnaires et les fibres post-ganglionnaires.

Les récepteurs muscariniques sont divisibles en 5 sous-types et se retrouvent au niveau de l'organe effecteur.

- Le sous-type M1 se trouve également au niveau des ganglions et de la médullosurrénale.
- Les M2 sont ciblés au niveau du cœur.
- Les M3 se retrouve sur les muscles lisses et les glandes.
- Les sous-types M4 et M5 ont une localisation dans le système nerveux central et on respectivement une action d'inhibition neuronale et d'excitation neuronale.

Les effets de ce système opposé au système sympathique tendent donc vers une attitude de repos, avec une stimulation du tractus digestifs ainsi que des diverses sécrétions accompagnées d'un ralentissement cardiaque.

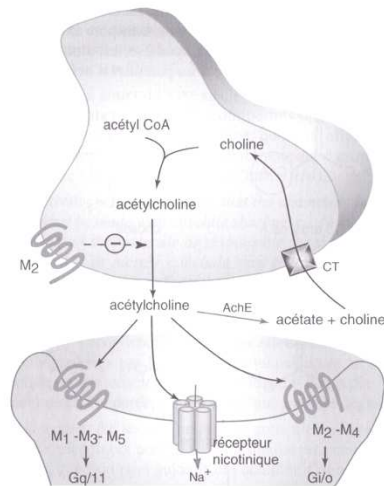


Figure 3 : Représentation d'une synapse cholinergique (2) (CT : transporteur assurant la recapture de la choline ; AChE : acétylcholinestérase ; M1 à M5 récepteurs muscariniques ; Gq/11, Gi/o protéines de couplages des récepteurs)

(4) Les effets dits « atropiniques »

L'atropine est une molécule ayant une action antagoniste des récepteurs muscariniques, elle est naturellement présente dans la flore, notamment dans la famille des *Solanacées*, avec particulièrement l'espèce *Atropa belladonna*, ou belladone.



Figure 4 : Feuilles et fruit d'*Atropa belladonna* (5)

L'inhibition de l'acétylcholine entraîne divers effets aussi bien au niveau central que périphérique, certains de ces effets peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou à des fins récréatives, tandis que d'autres sont dans tous les cas des effets indésirables.

Au niveau périphérique, l'effet parasympholytique se traduit par :

- Une élévation de la fréquence cardiaque : le cœur humain est constamment ralenti par le nerf vague, en bloquant son action ; Une substance aux propriétés parasympholytiques produira donc une tachycardie.
- Une dilatation des pupilles : la stimulation des récepteurs muscariniques est responsable d'une contraction du muscle ciliaire et une extension des muscles de l'iris, entraînant un myosis. Une substance aux propriétés parasympholytiques produira donc l'effet inverse, une mydriase.
- Une rétention urinaire : les récepteurs M3 présents au niveau des muscles lisses de la vessie et de l'urètre sont responsables de leur contraction, et du relâchement du sphincter. En présence d'un antagoniste muscarinique, les effets seront inverses : relaxation des muscles de la vessie, contraction de ceux sphincter ayant pour conséquence une rétention urinaire.
- Une constipation : le tractus gastro-intestinal est normalement stimulé par l'acétylcholine entraînant une contraction des muscles lisses permettant ainsi d'une part une meilleure motilité du tractus et d'autre part un relâchement des sphincters. Une substance aux propriétés parasympholytiques produira donc l'effet inverse.
- Les sécheresses oculaires, buccales, bronchiques et de la peau : l'acétylcholine stimule les sécrétions, le blocage des récepteurs muscariniques présents sur les différentes glandes provoquera une diminution de leurs sécrétions.

Au niveau central, l'effet parasympholytique se traduit par (1):

- Une confusion
- Une désorientation
- Une perte de mémoire
- Des hallucinations
- Une paranoïa

2. Histamine (2):

a) Généralité

L'histamine comme les catécholamines et la sérotonine est une amine biogène. Elle dérive de l'histidine par décarboxylation, sous l'action de l'histidine décarboxylase (HDC). On la retrouve dans tous les tissus animaux (« histos » signifiant tissus en grec), plus particulièrement dans les poumons, et le foie. Elle est également présente dans des plantes urticantes et des venins(6). Elle est stockée dans les cellules de l'immunité tel que les polynucléaires basophiles et les mastocytes sous formes de granules intra-cytoplasmique. Au cours d'une réaction inflammatoire ou allergique, l'histamine est libérée par les mastocytes. Les effets de cette amine sont dus à l'activation de récepteurs présents au niveau de différents sites tel que les muscles lisses, les monocytes, les cellules immunocompétentes ou inflammatoires, les cellules endothéliales ou épithéliales et les fibres nerveuses. Selon le type de récepteurs, les effets pourront être pro- ou anti-inflammatoires.

Son action périphérique, dans les réactions allergiques, est connue depuis le début du XXème siècle. Puis, dans les années 1970, est mis en avant un rôle dans la sécrétion d'acide gastrique, avec sa présence dans les cellules enterochromaffin-like (ECL). En 1983 son rôle d'un point de vue central commence à être étudié, après la mise en évidence de neurones histaminergiques localisés principalement dans l'hypothalamus postérieur et plus particulièrement au niveau du noyau tubéromamillaire. Ces axones innervent l'ensemble du cerveau, du tronc et de la moelle épinière(2).

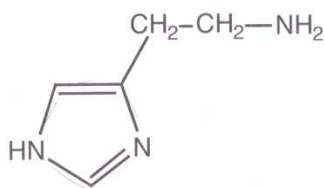


Figure 5 : Représentation d'une molécule d'histamine (2)

b) Les récepteurs histaminergiques

Il existe quatre types de récepteurs à l'histamine qui diffèrent par leurs localisations et leurs rôles.

Les premiers récepteurs sont dits H1. Ils sont principalement impliqués dans deux grandes fonctions :

- Les phénomènes allergiques avec une vasodilatation de l'endothélium et une contraction des muscles lisses.
- Au niveau central, il s'agit du maintien de l'éveil.

Ils interviennent également dans le contrôle de l'activité des macrophages et lymphocytes.

Les récepteurs H2 sont eux-aussi impliqués dans le contrôle de l'activité des macrophages et lymphocytes T. Ils sont surtout impliqués dans la régulation de la sécrétion d'acide gastrique et dans la vasodilatation.

Présents au niveau central et périphérique, les récepteurs H3 ont une localisation présynaptique, contrôlant ainsi la libération neuronale d'histamine et d'autres neuromédiateurs(2).

Identifiés au début des années 2000, et ayant une structure proche des récepteurs H3, les récepteurs H4, seraient localisés au niveau des cellules hématopoïétiques périphériques et de la moelle épinière sur différentes cellules telles que les polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, et les lymphocytes T CD4+(2).

c) Utilisation en thérapeutique

(1) Antihistaminiques anti-H1

Pour les récepteurs H1, seuls les antagonistes ont une utilisation en médecine. Les antihistaminiques décrit pour la première fois en 1937, sont depuis les années 1940 très largement utilisés pour la prise en charge des allergies, symptômes dus à la libération d'histamine. (2)

Ils peuvent être classés en 2 familles : les antihistaminiques de première génération et ceux de deuxième génération.

(a) *Première génération*

Premiers antiallergiques mis sur le marché, ils ont la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique, mais également une affinité pour les récepteurs dopaminergiques et muscariniques qu'ils inhibent. De ces propriétés découlent des indications cliniques variées pour lesquelles ces médicaments sont commercialisés : antiallergiques, sédatif, antiémétique/antinaupathique, mais également d'effets indésirables(6).

Ainsi en 1943 est synthétisée la diphenhydramine (Nautamine® ou Bénédryl®) dont les effets de somnolence et surtout antinaupathiques sont mis à profits dans la prise en charge du mal des transports, élargissant ainsi le spectre d'action de cette famille, au-delà des phénomènes allergiques. Si les effets de somnolence sont liés au blocage des récepteur H1, les effets antinaupathiques sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques et muscariniques, comme le sont par exemple respectivement la métopimazine (Vogalène® - ayant également une composante anti-H1-) et la scopolamine, médicaments utilisés pour le premier en antiémétique et le second en antinaupathique. La prométhazine (Phénergan®) est commercialisée à partir de 1947, il s'agit d'une molécule à noyau phénothiazine, ayant une forte propriété sédative. Elle sera à l'origine du développement du premier neuroleptique, également à noyaux phénothiazine, la chlorpromazine(1).

De façon générale, toutes les molécules de cette génération, par leurs propriétés antagonistes muscariniques, ont des effets atropiniques.

Ces molécules possèdent donc des propriétés psychoactives en lien avec leurs effets anti-histaminergique central (sédation) et atropinique (confusion, hallucinations).

Sont actuellement commercialisées en France les molécules suivantes (7):

Sans ordonnance :

- Bromphéniramine
- Chlorphéniramine
- Chlorphénnamine
- Cyproheptadine
- Diménhydrinate
- Diphénhydramine
- Dexchlorphéniramine
- Doxylamine
- Méclozine
- Oxoméazine
- Phéniramine

Sur prescription :

- Alimémazine
- Hydroxyzine
- Méquitazine
- Piméthixène
- Prométhazine

- Prométhazine

La diphényldramine (Nautamine®) et le diménhydrinate (Mercalm®, Nausicalm®) ayant fait l'objet de nombreuses déclarations d'abus, de pharmacodépendance et d'usages détournés, ont été supprimés de la liste des médicaments de médication officinale en octobre 2015, sur avis de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes paru le 12 février 2015. (8)(9). Ils ne sont donc plus disponibles en OTC (over the counter).

Le 31 décembre 2018 le laboratoire fabriquant le Phénergan® sirop, a demandé son arrêt de commercialisation, il rejoint ainsi le Polaramine® sirop, dont la déclaration d'arrêt de commercialisation date du 15 avril 2014. (10)(11)

(b) Seconde génération

Arrivés plus tardivement, ces molécules ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, et ont une sélectivité améliorée vis-à-vis des récepteurs H1, elles sont donc dépourvues d'effet sédatif et ne sont utilisées que contre les allergies et les prurits(1).

Sont actuellement commercialisées en France les molécules suivantes (7):

Sans ordonnance :

- Cétirizine
- Lévocabastine
- Loratadine

Sur prescription :

- Bilastine
- Cétirizine
- Desloratadine
- Ebastine
- Fexofénadine
- Lévocabastine
- Lévocétirizine
- Loratadine
- Mizolastine
- Rupatadine
- Kétotifène

Cette seconde génération, dénuée d'effets psychoactifs ne sera pas étudiée dans la suite de ce travail.

(2) Antihistaminiques anti-H2 (2)

Tout comme les anti-H1 seuls les antagonistes sont utilisés pour ces récepteurs. En effet les cellules entérochromaffin-like, localisées dans la paroi de l'estomac contiennent de l'histamine qui va être relarguée après fixation de la gastrine sécrétée par les cellules G suite à des stimuli digestifs. L'histamine va ensuite aller se fixer aux récepteurs H2 situés sur les cellules pariétales de l'estomac où elle va stimuler la pompe à protons, entraînant ainsi la sécrétion d'acide au niveau gastrique.

Les anti-H2 sont les premiers antisécrétoires à avoir été mis sur le marché dans les années 1970. Bien qu'ils aient révolutionné la prise en charge des ulcères gastroduodénaux, leur prescription est aujourd'hui rare, les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) étant le traitement de référence dans cette indication. (12)

Cette famille, dénuée d'effets psychoactifs ne sera pas étudiée dans la suite de ce travail.

B. Définitions

Jusqu'en 2015 et la parution du cinquième manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), les termes abus et dépendance étaient définis séparément. Depuis la dernière édition, le DSM-V, ces deux termes sont regroupés sous l'intitulé « troubles de l'usage ». L'OMS définit également ces termes dans la classification internationale des maladies (CIM), nous décrirons ici ceux de la CIM-10, les définitions de la CIM-11 parue en juin 2018, n'étant toujours pas disponibles. .

1. Troubles de l'usage - DSM-V

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, définit le trouble de l'usage comme un « mode d'usage problématique d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative ». « Cette caractérisation se fait par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes :

1. Prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Présence de désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'usage de la substance.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser, ou récupérer de la substance.
4. Présence d'une envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant de consommer le produit.
5. Usage répété du toxique conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison

6. Usage persistant malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.
7. Abandon ou réduction d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'usage du produit.
8. Usage répété du toxique dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. Poursuite de l'usage du produit bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique, persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par ce produit.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a) Besoin d'une quantité notablement plus fortes du toxique pour obtenir l'effet recherché.
 - b) Effet notablement diminué en cas d'usage continu d'une même quantité de produit.
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a) Présence de symptôme caractéristique de la substance à son arrêt.
 - b) Le produit ou une substance proche est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. » (13)

2. Abus

a) *DSM-IV (14)*

« L'abus est défini comme un mode d'utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence au cours des douze derniers mois d'au moins une manifestation suivante :

1. Une utilisation répétée d'une substance conduisant à une incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou au domicile.
2. Une utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation du produit.
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de cette substance. »

Il ne faut toutes fois pas que pour cette substance, les symptômes aient atteint les critères de la dépendance.

b) OMS

La définition de la CIM-10, concernant l'utilisation nocive pour la santé, remplace celle d'« abus de drogues chez une personne non dépendante ». Il s'agit de l'équivalent le plus proche de celle du DSM-IV : « abus de substances psychoactives ».

Il s'agit d'un mode de consommation d'une substance psychoactive, préjudiciable à la santé, avec des complications physiques et/ou psychiques.

« L'utilisation nocive est décrite par les critères diagnostics suivants : (15)

- Preuves manifestes que l'utilisation d'une substance psychoactive a entraîné (ou a contribué de façon significative à) la survenue de troubles psychologiques ou physiques, y compris une altération du jugement ou des troubles du comportement, pouvant être à l'origine d'une incapacité ou d'une altération des relations interpersonnelles.
- La nature des conséquences nocives doit être clairement identifiée (et précisée).
- Utilisation continue de substances psychoactives pendant au moins un mois ou de façon répétée au cours des 12 derniers mois.
- Le trouble ne répond pas aux critères d'un autre trouble mental ou d'un autre trouble du comportement, lié à la même substance pendant la même période (à l'exception d'une intoxication aiguë). »

3. Dépendance

a) DSM-IV (14)

La dépendance à une substance correspond à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence à un moment quelconque sur une période continue de douze mois, d'au moins trois des manifestations suivantes :

1. Apparition d'une tolérance, manifestée par :
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir l'effet recherché.
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
2. Signes de sevrage, caractérisés par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndromes de sevrage caractéristique de la substance.
 - b. La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
3. Prise d'une quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
4. Présence d'un désir persistant, ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation.

5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser, ou récupérer de la substance.
6. Abandon ou réduction d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'usage du produit.
7. Poursuite de l'utilisation de la substance, bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique, persistant ou récurrent, susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

On peut la spécifier avec dépendance physique s'il y a présence d'une tolérance (item 1) ou de sevrage (item 2).

b) OMS

Selon la CIM-10, le syndrome de dépendance, « consiste en un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif vis-à-vis des autres activités. » La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir de consommer une autre substance psychoactive.

« Le diagnostic est posé lorsqu'au moins trois des troubles suivants ont été présents lors des 12 derniers mois :

1. 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 témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
4. 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 de ses effets
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives. »

4. Méusage

Selon l'AFSSAPS le méusage se définit par l'« utilisation non conforme aux conditions d'utilisation recommandées du produit de santé » (16). Il peut s'agir d'une utilisation d'un médicament à des doses supérieures à celles recommandées, pendant une durée excessive ou par une autre voie d'administration, pour un effet recherché non conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), et ce pour raison médicale ou non, intentionnel ou non.

L'usage détourné d'un médicament est un méusage avec la particularité d'être intentionnel. Ce terme regroupe diverses pratiques telles que l'usage par une autre voie, des effets recherchés autres que ceux de l'AMM mais également l'usage à des fins de dopage, ou encore de soumission chimique. Il s'agit d'une utilisation intentionnelle, non conforme à l'AMM (autorisation de Mise sur le Marché) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations des bonnes pratiques.(17). Dans ce travail, c'est cette forme intentionnelle de méusage que nous explorerons.

C. Troubles de l'usage à propos des antihistaminiques antiH1

1. Effets attendus

Les troubles de l'usage et usages détournés sont décrits pour les antihistaminiques H1 de première génération et sont liés à leurs propriétés pharmacodynamiques, antihistaminiques et atropiniques telles que nous les avons décrits dans les paragraphes précédents, et pharmacocinétiques puisque ces antihistaminiques passent la barrière hémato-encéphalique contrairement à ceux de la seconde génération. Ces substances peuvent être consommées seules ou en association et à diverses fins.

a) Usage seul

Les principaux effets recherchés par les consommateurs sont centraux : soit une sédation, soit des hallucinations, qui sont dues à leurs propriétés atropiniques, soit un effet paradoxal, dont le ressenti est proche de celui dû à la consommation de cocaïne (18) (19). Cette consommation correspond à une utilisation volontaire à visées hypnotiques ou récréatives. Il existe également une utilisation à des fins de soumission chimique avec notamment des conduites criminelles, délictuelles, mais également des situations de sédation d'enfants. (20)(21). C'est dans cette dernière situation de soumission chimique que l'on retrouve l'utilisation des antihistaminiques de première génération seuls, dans les deux autres cas de soumission chimique ce sont plus fréquemment des associations de substances psychoactives qui sont rapportées. (22)(23)(24)

L'utilisation connue de ces molécules a conduit en France à une enquête officielle d'addictovigilance rétrospective sur la période de Janvier 2003 à Mai 2014. Sur cette période 65 cas ont été rapportés aux laboratoires et Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Le Mercalm® (diménhydrinate) était retrouvé de manière prédominante, 35 cas. Sur les 65 cas, 4 concernaient une association de ces antinaupathiques. La population était majoritairement masculine, avec une consommation variant de 6 mois à 20 ans, avec une utilisation par voie orale. Lors de cette enquête, 4 cas de soumission chimique ont été rapportés. La commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM met en avant la sous-notification aux CEIP et les inquiétants cas de soumission chimique. (25) . Suite à cette enquête le dimenhydrinate et la diphenhydramine ont été retiré de la liste des médicaments disponibles en accès libre (cf. paragraphe II-A-2-1-a) (8)(9)

b) Utilisation en association

(1) Le « Purple drank »

(a) Contexte

Ce cocktail, également retrouvé sous le nom de « Lean » ou de « Sizzurp », est constitué d'un mélange d'opiacé, d'anti-histaminique de première génération et de soda. Son nom vient d'ailleurs d'un sirop vendu aux États-Unis sans ordonnance, associant de la Prométhazine et de la codéine, qui est de couleur violette.

Ce mélange est apparu durant les années 1960 et médiatisé dans les années 1990 aux États-Unis, notamment dans le milieu du rap, *a fortiori* par DJ Screw qui en a fait son éloge, en inventant un nouveau style de musique le « Screwed and Chopped ». Aujourd'hui ce mélange est encore mis en avant par des rappeurs avec des gobelets contenant une boisson violette, comme par exemple Asap Rocky avec son titre Purple Swag sorti en 2013.

Il est tristement remis en avant avec les décès de différents rappeurs tel DJ Screw et Pimp C en 2007, A\$AP Yams en 2015 ou encore Mac Miller en Mars 2018. (26) (27) (28) (29)

(b) Composition

Le « cocktail » original contenait de la prométhazine et de la codéine, aujourd'hui sur les forums chacun propose sa « recette » mais la base est toujours un dérivé opioïde et un anti-histaminique anti-H1 première génération.

Les opiacés les plus retrouvés sont le dextrométorphan ou la codéine, retrouvés seuls dans des sirops ou comprimés indiqués dans la toux sèche (ex : Euphon®, Néocodion®). Les antihistaminiques de premières générations sont également retrouvés sous forme de comprimés et de sirop, sur les forums d'utilisateurs (www.psychosatif.org) l'utilisation de la prométhazine (Phénergan®) semble être majoritaire. Le tout est mélangé avec du soda.

Les antihistaminiques étaient initialement ajoutés dans la composition pour limiter les effets secondaires des dérivés codéinés, tel que les nausées et le prurit, mais désormais les utilisateurs recherchent leurs effets psychosatifs. Sur le site www.psychosatif.org, certains usagers conseillent d'utiliser les anti-histaminiques anti-H1 de première génération car ceux-ci contrairement à la seconde génération passent la barrière hémato-encéphalique et possèdent des effets psychosatifs, alors que ceux de seconde génération permettent seulement d'éviter le prurit lié à la codéine. (27)

(c) Effets recherchés

Le purple drank est utilisé de manière récréative en contexte festif. Selon les « tendances récentes » de l'OFDT, certains usagers recherchaient des effets proches de ceux du cannabis, pour « planer » mais avec une sensation de détente supérieure et la sensation de « ralentissement du rythme cardiaque ». On retrouve également une sensation d'ivresse semblable à l'alcool selon d'autres usagers. (30)

(d) Effets secondaires

Comme tout opioïde, la codéine retrouvée dans ce cocktail peut entraîner divers effets secondaires dose-dépendants. Aux doses thérapeutiques, il est possible d'observer une constipation, des somnolences, un état vertigineux, des nausées et vomissements, un bronchospasme, des réactions cutanées allergiques où encore une dépression respiratoire. À des doses supra-thérapeutiques il est rapporté un risque de dépendance et de symptômes de sevrage à l'arrêt brutal. (31)

Les anti-H1, comme la prométhazine, sont également sources de nombreux effets secondaires. Tout d'abord les effets anti-cholinergiques, entraînant une sécheresse de muqueuse, une rétention urinaire avec un risque de globe vésical, une constipation, une mydriase et des troubles de l'accommodation ou encore des palpitations cardiaques. S'ajoutent la sédation, les somnolences, les confusions mentales et hallucinations, les incoordinations motrices et tremblements, une hypotension orthostatique, des troubles de l'équilibre, les vertiges et les baisses de mémoire. À noter qu'il existe également un risque de réaction de sensibilisation et un risque hématologique. Un surdosage en anti-histaminique peut entraîner des convulsions, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. (32)

Dans le thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, l'association entre ces deux familles de molécules est à prendre en compte, en effet il y a un risque cumulatif d'effet dépressur du système nerveux central, contribuant à une diminution de la vigilance. De plus cette association combinée avec de l'alcool, entraîne une augmentation de l'effet sédatif, cette association est déconseillée. L'association entre les dérivés morphiniques et les médicaments atropiniques, est également à prendre en compte car elle entraîne un risque majoré d'akinésie colique, avec constipation sévère. (33)

Ces associations peuvent conduire à des décès.

(e) En France

Les molécules présentent dans ce mélange étaient avant Juillet 2017 en vente libre à l'officine, sans ordonnance.

Avant le changement de réglementation, dans les synthèses de résultats du dispositif TREND, on notait que les populations les plus impactées par cette consommation étaient celles des adolescents et des jeunes adultes (15-25 ans), plutôt de sexe masculin, non usagers de drogues illicites hormis le cannabis, consommant de l'alcool. Ce cocktail était facile d'accès (répartition géographique des officines, faible coût) et moins dangereux (sans l'intervention de « dealer », excipients connus et contrôlés pharmaceutiquement, notion de sirop antitussif peu dangereux car consommé depuis l'enfance). Ce mélange n'était pas retrouvé en milieu festifs alternatifs. (27) (34)(35) (36)

Les pharmaciens notaient que dans la majorité des cas le demandeur de médicament, n'était pas connu de la pharmacie, qu'il ne demandait que des médicaments entrant dans la composition du purple drank, et que de manière générale, l'échange entre le pharmacien et le jeune semblait impossible. Les jeunes se présentaient seuls ou tour à tour au comptoir.(27)

Les premières déclarations aux centres d'addictovigilance datent de 2013 avec ensuite une croissance constante du nombre de déclaration. Suite à cette hausse des déclarations d'addictovigilance concernant la consommation de ce mélange chez les adolescents et les jeunes adultes, l'ANSM publie en Mars 2016 une mise en garde à propos de l' « usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes ». Par la suite en juillet 2017 Agnès BUZYN, Ministre des Solidarités et de la Santé, signe un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance. (30)(34)

Depuis la fin de l'exonération de la codéine en juillet 2017, alors que les signalements concernant le Purple drunk sont en diminution, ils ne sont en effet presque plus observés dans par le dispositif TREND (Tendances REcentes et Nouvelles Drogues). En revanche, les déclarations, notamment les ordonnances falsifiées, concernant les sirops à la codéine tel que l'euphon® sont en hausses, et elles concernent une population jeune. Par ailleurs, les anti-histaminiques anti-H1 sont toujours disponibles sans ordonnance.(23)

(2) Les autres utilisations en associations

Les antihistaminiques antiH1 de première génération sont également utilisés en mélange lors de soumissions chimiques, où il s'agit de la deuxième classe pharmacologique la plus retrouvée derrière les benzodiazépines avec une utilisation moins fréquente. Les deux les plus retrouvés sont l'hydroxyzine et la doxylamine avec deux cas chacun en 2015, en 2016 l'hydroxyzine est l'antihistaminique H1 le plus retrouvé, il est également retrouvé en 2017. (22)(37)(38)

2. Risques du mésusage

Les antihistaminiques de première génération utilisés à des fins récréatives ne sont pas dénués de risques. En effet, comme tout médicament, ils possèdent des effets indésirables, ces derniers sont dose-dépendant.

A des doses thérapeutiques, conformes aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) les effets indésirables sont liés aux propriétés antihistaminiques, aux propriétés atropiniques et pour certains, à leurs propriétés adrénolytiques (alpha1-bloquant). Les principaux effets indésirables sont (32)(39) :

- Effets anticholinergiques : constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles visuels (troubles de l'accommodation, vision floue, déficience visuelle), tachycardie, confusion, hallucinations
- Somnolence
- Incoordination motrice, tremblements, hypotension orthostatique
- Troubles de l'équilibre, vertiges
- Baisse de la mémoire ou de la concentration, plus fréquents chez le sujet âgé

Lors de surdosages, les premiers signes sont une somnolence et des signes anticholinergiques : agitation, mydriase, troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Les délires, hallucinations et mouvements athétosiques sont le plus souvent relevés dans la population pédiatrique, annonçant parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives ou même d'un coma. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par un antihistaminique H1 de première génération, est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. (36)

3. Législation des anti-H1

En France, le circuit du médicament fait intervenir un pharmacien de la production à la délivrance au patient, assurant un niveau de sécurité élevé.

Il existe quatre listes de médicaments, renseignant sur le mode d'obtention du médicament, sur prescription ou non, renouvelable ou non.

- Les médicaments sur liste I portent sur leurs boîtes : un cadre rouge, les mentions « Respecter les doses prescrites » et « liste I - sur ordonnance uniquement ». Leur délivrance est possible uniquement sur ordonnance (docteur en médecine, chirurgien-dentiste, sage-femme, vétérinaire) et leur renouvellement est interdit sauf mention contraire du prescripteur sur l'ordonnance.
- Les médicaments sur liste II portent sur leurs boîtes : un cadre vert, les mentions « Respecter les doses prescrites » et « liste II - sur ordonnance uniquement ». Leur délivrance ne se fait que sur prescription. Le renouvellement est possible sauf mention contraire du prescripteur sur l'ordonnance.
- Les médicaments classés comme stupéfiants, ont sur leurs boîtes : un cadre rouge, les mentions « Respecter les doses prescrites » et « uniquement sur ordonnance – stupéfiant : prescription sur ordonnance sécurisée limitée à ... jours ». Le renouvellement est interdit et la durée maximale de prescription des médicaments de cette liste est de 28 jours.
- Les médicaments non listés, ne contiennent pas de substance vénéneuse ou stupéfiante, ou à des doses dites « d'exonération » c'est-à-dire que la quantité totale de principe actif délivrée ainsi que la dose par prise sont inférieures à des limites fixées par parution au Journal Officiel. Ils sont à prescription facultative.

Un médicament non listé peut être en « accès libre » si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en fait la demande à l'ANSM et après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché. Les médicaments dits de « médication officinale » répondent à divers critères définis par décret, dans le but de garantir une sécurité du patient. Ils doivent pouvoir être utilisés sans intervention du médecin pour le diagnostic, l'initiation et la surveillance du traitement. Ils ont une présentation comprenant une notice d'information, et contiennent un conditionnement adapté à la posologie et à la durée du traitement défini dans l'AMM. Sont exclus de cette liste les médicaments avec des contre-indications majeures, des risques d'interactions médicamenteuses ainsi que les médicaments pédiatriques dont le niveau de sécurité n'est pas jugé suffisant pour une utilisation en automédication. (40)

Il y a, actuellement en France, deux possibilités d'obtenir les antihistaminiques H1 de première génération, selon leur classement sur la liste des substances vénéneuses : ceux disponibles sur ordonnance (*listés au paragraphe II.A.2.c.1.b*) et ceux ne nécessitant pas de prescription pour être délivrés, dits OTC (« Over The Counter ») ou en « vente libre ». Ces antihistaminiques H1 de première génération en

vente libre sont délivrés soit lors d'un conseil du pharmacien, soit sur demande du patient. Dans ce dernier cas, la délivrance se fait sous le contrôle du pharmacien qui doit s'assurer que le traitement demandé correspond aux symptômes du patient et à son terrain. De plus, comme cela est indiqué dans le code de santé publique à l'article R. 4235-61, « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser un médicament ». Les antihistaminiques H1 de première génération disponibles en OTC peuvent également être vendus sur des sites de ventes en lignes agréées par le ministère de la santé et l'ARS. Dans ce cas, l'application de l'article R. 4235-61 à propos du refus de délivrance semble plus compliquée. (41)

Par ailleurs, parmi les médicaments disponibles à prescription médicale facultative, certains sont disponibles en « accès libre ». En ce qui concerne les antihistaminiques H1 de première génération, deux d'entre eux, la diphenhydramine (Nautamine®) et le dimenhhydrinate (Mercalm®, Nausicalm®) étaient en accès libre jusqu'en octobre 2015. Ces deux molécules sont indiquées dans la prise en charge de la cinétose, et dans les nausées et vomissement passagers pour la spécialité Nausicalm®. Cependant, compte-tenu de leur potentiel d'abus et d'usage détourné souligné lors de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes de février 2015, en octobre 2015 ces deux molécules ont été radiées de la liste des médicaments de médication officinale et ne sont plus disponibles en accès libre.

En décembre 2018, l'ANSM a mis à jour la liste des médicaments de médication officinale en allopathie, homéopathie et à base de plantes. Sur cette liste seulement 2 molécules sont encore référencées : la chlorphéniramine et la phéniramine, toutes deux dans l'unique indication de prise en charge des troubles ORL (rhume). (9) (42)(43)

4. Autres données

a) Données de la littérature scientifique

A partir de la base de données Pubmed, nous avons recherché les usages détournés, abus et dépendance des anti-histaminiques avec les mots clés suivants :

- « **histamine H1 antagonist** » AND « **Substance related disorder** » : 20 résultats au 8 août 2019. A l'exclusion des articles traitant du « purple drank », 3 articles concernent une problématique d'addictovigilance et rapportent des overdoses ou d'usage détourné de diphényldramine et de diménhydrate, le plus récent date de 2014 (44)(45)(46)
- « **histamine H1** » AND « **misuse** » : 12 résultats au 8 août 2019. A l'exclusion des articles traitant du « purple drank » 5 articles sont en lien avec l'addictovigilance. Ils rapportent des usages seuls d'antihistaminiques antiH1 de première génération. Un article australien à propos de l'utilisation des médicaments OTC chez les enfants de moins de 5ans, mentionne leur utilisation à des fins sédatives. Un autre article traite de la prise de médicaments OTC à base de doxylamine et de diphényldramine par les adultes à visée hypnotique.(47)(48)
- **Oxomemazine** : 16 résultats au 8 août 2019, aucun ne traite de troubles de l'usage ou d'usage détourné.

Au final peu d'informations sur les usages de ces médicaments sont disponibles dans la littérature. Nous retrouvons principalement les antihistaminiques de première génération dans les articles concernant le « purple-drunk », et la soumission chimique.

b) Données des forums

Néanmoins nous pouvons remarquer sur les forums soit d'utilisateurs de substances (ex : www.psychoactif.org) soit généralistes (www.jeuxvideo.com) une utilisation connue et décrite des antihistaminiques H1 de première génération. On trouve différents commentaires d'usagers à propos des dosages à utiliser pour avoir des effets récréatifs, avec les molécules antihistaminiques antiH1 de première génération. Avec des doses supérieures à celles des résumés des caractéristiques des produits comme par exemple ce commentaire laissé sur le site Psychoactif à propos du dimenhydrinate (Nausicalm®, Mercalm®) : « *personnellement, avec le dimenhydrinate 400-450mg me suffisent pour un trip avec des hallus qui commencent à être consistantes, 8000mg pour un plus gros trip* », or la posologie du RCP est de 50

à 100 mg par prise espacées de 6 à 8 heures avec une posologie maximale de 400mg/24h.

En parallèle, les pharmaciens rapportent régulièrement l'utilisation à des fins hypnotiques et sédatives des antihistaminiques de première génération non indiqués pour cet usage, en particulier l'oxomémazine. Avant leur arrêt de commercialisation, des détournements à visée sédative de Phénergan sirop (prométhazine) et de la Polaramine sirop (dexchlorphéniramine) étaient également rapportés occasionnellement. L'utilisation détournée des antihistaminiques à visée sédative semble concerner actuellement l'oxomémazine, prescrite ou non, par les adultes qui avouent facilement l'usage recherché au comptoir. En ce qui concerne spécifiquement cette molécule, certains commentaires laissés sur des forums sur internet mettent en avant les effets positifs du Toplexil® à visée hypnotique comme par exemple « *Toplexil = super somnifère* » posté sur le site jeuxvideo.com. Néanmoins, d'après les informations figurant sur les forums, l'utilisation à visée sédative chez les enfants, (soumission chimique), semble diminuer : des parents remettent en question des prescriptions de sirop à base d'oxomémazine à leurs enfants, sur des forums comme par exemple www.bebe.aufeminin.com. Cependant, cette utilisation détournée chez l'enfant est encore régulièrement rapportée par les médias lors d'utilisation par des assistantes maternelles à des fins sédatives.(49)

Bien que peu décrite dans la littérature, l'utilisation prolongée de doxylamine (Donormyl®) bien au-delà des 5 jours préconisés avec parfois des doses au delà des RCP est quotidiennement observé à l'officine(21).

III. Étude « ECHO »

A. ECHO - Evaluation de la Consommation des antiHistaminiques en Officine

Le projet de cette étude vise à mesurer la prévalence de patients présentant un usage non conforme au RCP des antihistaminiques H1 de première génération disponible en vente libre dans une population de patients avec une demande spontanée à l'officine.

Cette étude respecte l'anonymat des patients participant à l'enquête et le contenu de celle-ci ne relève que de questions qui doivent être habituellement posées au comptoir. Ce travail repose sur l'échange et le rôle du pharmacien pour connaître les réponses à nos questions.

Cette étude a pour finalité d'évaluer la prévalence des consommations d'antihistaminiques H1 de première génération non-conformes au RCP, de décrire les substances faisant l'objet d'une demande spontanée à l'officine et leurs modalités de consommation dans la population d'âge majeur.

B. Justificatif de l'étude

Les antihistaminiques H1 de première génération sont des médicaments commercialisés depuis les années 1940, dans de nombreuses indications et pour la plupart ils sont disponibles sans ordonnance en pharmacie d'officine. Leurs effets pharmacologiques sont connus et décrits. Leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont responsables d'effets psychoactifs ressentis ou recherchés avec ces traitements, c'est-à-dire la sédation et à forte dose, la confusion et les hallucinations. Ces dernières années, des utilisations non conformes au résumé des caractéristiques du produit (RCP) ont été rapportées, en particulier dans une population jeune, adolescent ou jeunes adultes, à visée récréative ayant abouti à des modifications réglementaires pour certains médicaments. En parallèle, les pharmaciens rapportent régulièrement des utilisations non-conformes aux RCP de ces médicaments, en termes d'effet recherché, de doses consommées ou de durée de prise, et les forums de discussion sur internet abordent fréquemment ce type d'utilisation. A ce jour, à notre connaissance il n'existe pas de données évaluant la prévalence de patients avec des consommations non-conformes au RCP, et pas ou peu de données permettant de décrire les molécules les plus concernées et leurs modalités de consommation.

C. Matériels et méthodes

1. CEIP

Cette étude est portée par le service d'addictovigilance de Nantes, au sein duquel j'ai réalisé un stage lors de ma 5^{ème} AHU ainsi que cette thèse. Le CEIP de Nantes fait partie du réseau français dédié à l'addictovigilance, constitue une aide à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Ce système français existe depuis les années 1990 et ses objectifs sont définis dans le code de la santé publique depuis 1999 par les articles R.5132-97 à R.5137-117.

Cette structure a divers objectifs, parmi lesquels on retrouve des missions directement en lien avec les pratiques officinales, comme l'information des risques pour la santé publique concernant l'abus de drogues ou de médicaments, ou encore le recueil des cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives (licites et illicites).

2. Lieu

Cette étude a été conduite en Pays de la Loire sur la période du stage des étudiants de 6^{ème} année des UFR de Sciences Pharmaceutiques d'Angers et de Nantes, entre Novembre 2018 et Juin 2019.

3. Population étudiée

a) Description de la population et recrutement des sujets

La population étudiée comprend tous les patients majeurs se présentant à l'officine avec une demande spontanée d'antihistaminique H1 de première génération en vente libre.

Le recrutement s'est effectué au comptoir, par les étudiants en 6^{ème} année filière officine inscrits aux UFR de Sciences Pharmaceutiques d'Angers et de Nantes, effectuant leur stage de fin d'étude en officine durant 6 mois entre Décembre 2018 et Juin 2019.

b) Critères d'inclusion

Tous les patients majeurs se présentant à l'officine avec une demande spontanée de médicaments antihistaminique H1 de première génération, maîtrisant la langue française, et acceptant de répondre au questionnaire.

c) Critères de non inclusion

Les patients mineurs, les patients n'étant pas en mesure de répondre aux questions ou refusant que leurs données soient utilisées à des fins de recherche n'ont pas été inclus dans l'étude.

4. Objectifs et critères de jugement

a) Objectifs et critère d'évaluation primaire

Objectif principal

Évaluer la prévalence des patients présentant une utilisation non-conforme des antihistaminiques H1 de première génération en vente libre lors d'une demande spontanée à l'officine.

Critère d'évaluation principal

Prévalence de patients se présentant à l'officine avec une demande spontanée d'antihistaminique H1 de première génération en vente libre présentant une utilisation non-conforme du médicament.

b) Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Objectifs secondaires

- Décrire les types d'usage non-conformes des antihistaminiques H1 de première génération disponibles en vente libre
- Évaluer la prévalence des patients déclarant un effet indésirable ressenti comme positif, sans mésusage recherché.
- Décrire les usages des antihistaminiques H1 de première génération
- Évaluer les interactions possibles avec d'autres traitements, notamment l'addition d'effets atropiniques
- Comparer les populations de patients ayant une utilisation conforme aux RCP avec ceux présentant une utilisation non conforme

Critères d'évaluation secondaires

- Description des types de non-conformité des antihistaminiques H1 de première génération disponibles en vente libre. Une non-conformité sera définie par la présence d'une des situations ci-dessous :
 - Recherche d'effet psychoactif non-conforme au RCP
 - Dose consommée par prise ou par jour, supérieure à celle définie dans le RCP mais avec un effet recherché conforme au RCP.
 - Durée de consommation supérieure à celle indiquée dans le RCP mais avec un effet recherché conforme au RCP.
- Prévalence des patients déclarant un effet indésirable ressenti comme positif, sans mésusage recherché.
- Description des usages des antihistaminiques H1 de première génération incluant :
 - L'indication, l'effet recherché
 - Les doses, par jour et par prise
 - La durée de consommation en fonction de l'indication
- Prévalence du nombre de sujet présentant une interaction incluant une addition d'effets atropiniques, d'effets anti-histaminiques ou d'effets sédatifs.
- Significativité de la p-valeur, afin de rejeter l'hypothèse H0 d'égalité de distribution entre les groupes « patients avec une utilisation conforme au RCP » et « patients présentant au moins un mésusage ».

5. Déroulement de l'étude

a) Méthodologie générale de la recherche

(1) Coordination et rôle des professionnels impliqués dans l'étude

Un comité de pilotage pluridisciplinaire, réunissant pharmacologues, méthodologiste, attaché de recherche clinique et l'étudiant en thèse a été constitué afin d'assurer la construction, la mise en place et le suivi du projet.

La coordination scientifique et opérationnelle de l'étude a été assurée par les professionnels du CEIP-A du CHU de Nantes. Ils ont eu pour mission de diriger et surveiller le bon déroulement de l'étude.

Ce sont les étudiants en 6^{ème} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers effectuant leur stage en officine qui ont été chargés de recueillir les données de l'étude. Pour ce faire, tous les étudiants :

- ont été sensibilisés à la problématique et informés de la mise en place de l'étude
- ont bénéficié d'une formation portant sur le questionnaire et la manière dont il doit être renseigné avec le patient, et réalisée lors des séances d'enseignement dirigé inhérentes à leur formation et organisées par les professionnels du CEIP-A impliqués dans cette étude.

Les étudiants ont été régulièrement en contact avec les coordinateurs de la recherche afin d'assurer la qualité du recueil des données tout au long de la période d'étude.

(2) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive multicentrique. Les données sont recueillies de manière transversale (consommation d'antihistaminique H1 actuelle) et rétrospective (consommation(s) d'antihistaminiques H1 antérieure(s)).

(3) Lieu de l'étude

L'ensemble des officines accueillant un étudiant de 6^{ème} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers en stage a été sollicité pour participer l'étude.

b) Déroulement et passation du questionnaire

Il s'agit d'une évaluation unique pour chaque patient inclus sous forme d'hétéro questionnaire encadré par un étudiant de 6^{ème} année sensibilisé et formé comme décrit ci-dessus (cf. paragraphe III.C.5.a.1).

Les étapes suivantes ont été effectuées par l'étudiant de 6^{ème} année dans toutes les officines accueillant un stagiaire. L'étudiant devait mener ce travail que si les conditions de discrétion et de confidentialité de l'entretien pouvaient être assurées comme exigé pour toute délivrance habituelle de médicament :

- Accueil au comptoir des patients venant avec une demande spontanée de médicament antihistaminique H1 de première génération disponible en vente libre.
- Identification des sujets à inclure après vérification des critères d'inclusion.
- Une information orale et écrite complète et précise a été prodiguée à chaque patient. Cette information comprenait la possibilité pour le patient de refuser la recherche, l'anonymat et la confidentialité des données recueillies et le fait que les données ne modifiaient en rien la prise en charge du patient à l'officine. Le patient pouvait à tout moment refuser de participer, bien qu'ils s'agissent d'informations habituellement demandées par le pharmacien dans le cadre de la prise en charge d'un patient avec une demande spontanée de médicament antihistaminique H1 de première génération disponible en vente libre.
- Recueil de l'accord oral de participation du patient. Le fait qu'il accepte de répondre au questionnaire tenait lieu de consentement. La participation du patient a été notifiée dans son dossier pharmaceutique le cas échéant.
- Invitation à s'isoler du comptoir pour assurer la confidentialité des données recueillies.
- Passation du questionnaire avec le stagiaire. Ni le nom, prénom ou la date de naissance n'ont été renseignés sur le questionnaire afin de garantir l'anonymat des données recueillies. Aucune donnée nominative ou permettant d'identifier le patient n'a été inscrite sur le recueil de données ni sur le cahier d'observation.
- Lorsque l'étudiant a complété les questionnaires pour au moins 5 patients avec une demande spontanée d'antihistaminique H1 de première génération, les documents complètement anonymes ont été retournés au CEIP-A chargé du traitement des données.

En cas de refus, seules les raisons de refus ont été collectées de manière strictement anonyme. Le tableau de suivi des motifs de refus figure en annexe (annexe n°3). L'entretien a eu lieu dans un local adapté à la confidentialité pour chaque officine. Le temps de passation du questionnaire a été évalué à 5 min.

c) Calendrier de l'étude

Le calendrier de l'étude est le suivant :

- Septembre à décembre 2018 : élaboration, mise en place de l'étude et démarches réglementaires (soumission au comité d'éthique). Prise de contact avec les pharmacies accueillant les étudiants stagiaires pour les informer des modalités de l'étude.
- Décembre 2018 et janvier 2019 : présentation de l'étude aux étudiants stagiaires en 6^{ème} année de pharmacie dans le cadre de leur formation en addictologie au sein de l'UFR pharmaceutique dont ils dépendent : Nantes et Angers.
- Décembre 2018 à avril 2019 : inclusion des patients par les étudiants formés, complétion des questionnaires, réception des questionnaires complétés.
- D'avril 2019 à juin 2019 : analyse statistique des données, présentation des résultats préliminaires aux étudiants de 6^{ème} année lors d'un ED dédié à la fin de leur stage.
- Juin-décembre 2019 : rédaction de la thèse, diffusion des résultats.

6. Questionnaire

Les informations nécessaires à l'étude ont été recueillies *via* un questionnaire *ad hoc*, construit et validé par un comité de pilotage (questionnaire en Annexe 1). Le patient était sollicité lorsqu'il se présentait à l'officine avec une demande spontanée de médicament contenant un antihistaminique H1 de première génération, disponible en vente libre. L'utilisation des données à des fins de recherche lui a été précisée et l'anonymat de ce questionnaire lui a été expressément spécifié. Une note d'information écrite lui était délivrée. Les données recueillies étant celles habituellement obtenues par le pharmacien dans la prise charge du patient, les informations inscrites sur le questionnaire ne modifiaient en rien la prise en charge du patient au sein de l'officine. Toutefois cela lui était également précisé.

Le questionnaire a permis de recueillir les variables suivantes :

- Données socio-démographiques : âge, sexe, situation professionnelle actuelle.
- Évaluation de l'adhésion : modalités de prise conformes avec le RCP, association de médicaments ou substances à visée potentialisante

- Évaluation des modalités de consommation et d'obtention : substance, posologie, durée de prise, transgression pour l'obtention
- Évaluation du risque iatrogène : effets indésirables ressentis, interactions médicamenteuses (potentialisation des effets indésirables)

L'entretien et les questions ont été adaptés au patient. Une attention toute particulière a été donnée à la bonne compréhension des questions par le patient, celles-ci ayant été reformulées si nécessaire.

Cet entretien, comme de nombreux actes officinaux, nécessite de pouvoir dialoguer au calme et dans la discrétion avec le patient. Il est devenu obligatoire pour le pharmacien de disposer d'un espace de confidentialité.

7. Data management et statistique

a) *Recueil et traitement des données de l'étude*

(1) Recueil et circuit des données

Le recueil des données a été réalisé sur des questionnaires en format papier par un étudiant stagiaire de 6^{ème} année appartenant aux UFR des Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers. Le recueil des informations a été réalisé dans un espace éloigné du comptoir et garantissant la confidentialité des données recueillies. Ils ont été complétés de manière anonyme sans possibilité de remonter à l'identité du patient même indirectement, en effet ni le nom, prénom ou la date de naissance n'ont été renseignés sur le questionnaire.

Lorsque que tous les questionnaires ont été remplis, ils ont été retournés au CEIP de Nantes afin de procéder au traitement des données.

L'ensemble des étapes du traitement des données (création de la base de saisie, saisie et analyse des données) a été réalisé par les membres du CEIP.

Une base de données informatique *ad hoc* type Excel a été créée à l'image du questionnaire. La saisie des données sur la base informatique a eu lieu lorsque le recueil était terminé. Le CEIP-A de Nantes est également responsable du contrôle qualité des données de l'étude.

(2) Codage des données

Les données recueillies dans cette étude, sur les questionnaires comme sur la base de données informatique, sont totalement anonymes. Aucune donnée permettant d'identifier les sujets ayant participé à l'étude, ne figure sur le questionnaire. Aucun codage des données n'a été nécessaire. Les questionnaires n'ont été numérotés que lors de la saisie informatique des données (numéro d'incrémentation selon un ordre arbitraire), afin de pouvoir retourner aux données originales anonymes si besoin lors de l'analyse.

b) Statistiques

(1) Description des méthodes statistiques et calendrier des analyses

Analyse principale

La prévalence des patients présentant une consommation non-conforme au RCP sera décrite en pourcentage et effectif, pour l'ensemble des antihistaminiques H1 de première génération disponible en vente libre ainsi que pour chacune des molécules.

Analyse secondaire

Analyse descriptive de toutes les variables de l'analyse :

- a) Moyennes, écart-type, médiane, IQR pour les variables quantitatives
- b) Effectifs et pourcentages par modalités pour les variables qualitatives.

Analyse comparative univariée des patients avec une demande d'antihistaminiques H1 de première génération en fonction de la molécule ainsi que des patients dont les modalités de prises respectent le RCP et ceux avec une mauvaise adhésion au traitement. Les analyses seront effectuées avec les tests usuels adaptés (tests de comparaison de moyenne paramétriques ou non-paramétriques, tests du chi 2 ou Fisher exact si les effectifs sont insuffisants). Chaque test d'hypothèse sera réalisé avec un risque alpha à 0.05.

(2) Justification statistique du nombre d'inclusion

Du fait de son caractère exploratoire, et pour des raisons de faisabilité, c'est une période d'inclusion (4 mois du stage des étudiants en 6^{ème} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et d'Angers) qui a été choisie et non un nombre de sujets dans ce projet de recherche. Toutefois, afin d'obtenir un nombre de données exploitable sans surcharger le travail du stagiaire, un nombre de 5 questionnaires minimum par étudiant a été fixé. Étant donné la file active potentielle des pharmacies concernées, le nombre de sujets recrutés a été estimé au minimum à 200 personnes.

(3) Degré de signification statistique prévu

Le degré de significativité prévu est de 0.05.

(4) Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisée ou non valides.

Lorsqu'un questionnaire a été rempli de manière incomplète, c'est à dire s'il manquait des données, sans que cela n'altère la fiabilité et la qualité du reste de l'évaluation, les données recueillies ont été traitées pour l'analyse finale. Les données manquantes n'ont pas été remplacées et ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages correspondants.

(5) Évaluation des doses et des durées

Les durées et les posologies prises comme référence dans les résultats si dessous sont ceux des RCP des spécialités. Lorsque la durée maximale d'utilisation n'était pas indiquée, la durée de la pathologie permettant un traitement en automédication ou en conseil officinal a été retenu. Par exemple, pour la toux, le temps d'un traitement en automédication d'une toux aigue est de 3 semaines, au-delà une consultation médicale s'impose, la toux devenant chronique.

Pour les prises de doxylamine dans le traitement des insomnies aigues, la posologie du RCP est défini en quantité (0,5 à 1 comprimé par prise, maximum 2), et en durée (5 jours maximum). En revanche, lorsque les prises sont occasionnelles, même plusieurs fois par semaine, aucune durée n'est indiquée dans le RCP. Il a donc été choisi comme limite de durée pour une utilisation de doxylamine :

- 6 jours pour une utilisation quotidienne (39)
- 86 jours pour une utilisation « plusieurs fois par semaine », en effet une insomnie transitoire se caractérise par des troubles du sommeil sur une « durée de quelques jours à 3 mois », et une insomnie chronique comme des troubles présents « au minimum 1 mois ». Il est dit que « ces durées résultent de conventions et, à moins de 3 mois d'insomnie, ce critère ne peut pas être utilisé pour trancher. » (50).

D. Résultats

1. Participation

a) Taux de participation

Du 1^{er} décembre 2018 au 30 juin 2019, 89 étudiants de 6^{ème} année filière officine des facultés d'Angers et de Nantes ont participé à l'étude ECHO.

L'étude a été présentée à 560 personnes, 110 ont refusé de répondre et ont été compilés dans les tableaux de refus remplis par les étudiants. **Le taux de participation est de 80,36 % en effet le centre d'addictovigilance de Nantes a reçu 450 questionnaires, dont 433 analysés soit plus du double du nombre estimé.**

L'étude a été réalisée sur 6 départements, la Loire-Atlantique, le Maine-et-Loire, l'Ille-et-Vilaine, la Sarthe, Paris et la Vendée, avec une forte prédominance des deux premiers, départements dans lesquels se trouvent les UFR de Pharmacie en Pays de la Loire.

L'ensemble des résultats est présenté dans la figure 6.

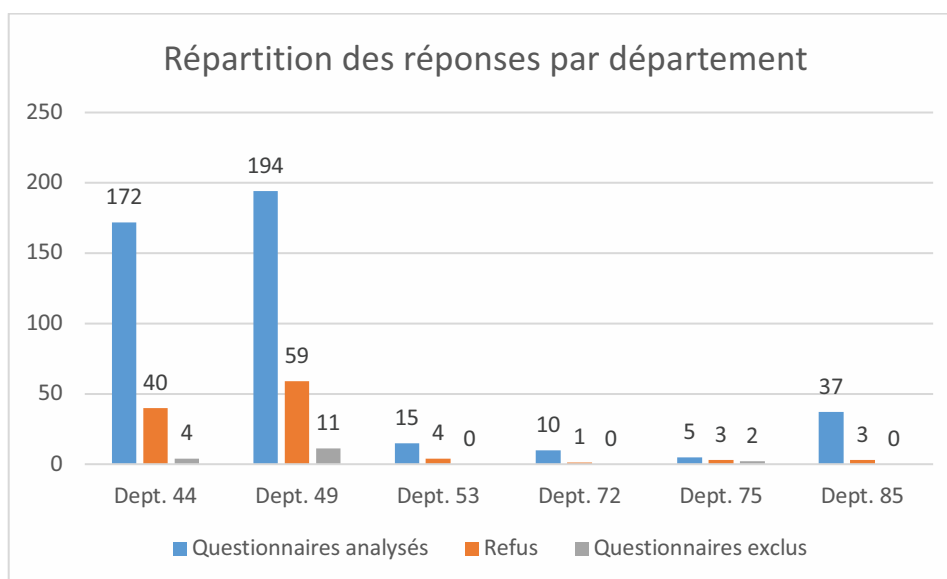


Figure 6 : Répartition de la participation par département.

b) Antihistaminiques H1 de première génération demandés

Les principales molécules demandées durant la période de l'étude sont la doxylamine, qui représente à elle seule plus de la moitié des demandes (51,96% ; n=291), l'oxomémazine qui représente près d'un quart des demandes (22,86% ; n=128) et la phéniramine (13,93% ; n=78). L'ensemble des résultats est présenté dans la figure 7.

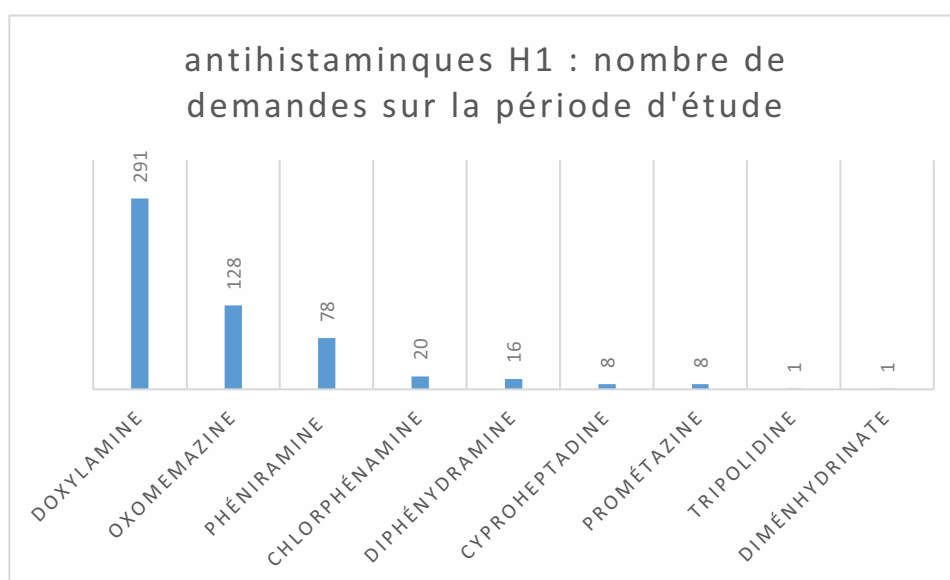


Figure 7 : Répartition des demandes en fonction des molécules

c) Analyse des refus de participation

(1) Description des patients

Dans cette étude, le nombre de refus est de 110, soit 19,64% des patients à qui le questionnaire a été proposé. Ce taux semble plus important chez les hommes (23,60% ; n=38) que chez les femmes (18,51% ; n=69), toutefois cette différence n'est pas significative ($p=0,1500$). Dans 3 cas sur 110 l'information concernant le sexe du patient est manquante.

La moyenne d'âge des patients ayant refusé de répondre au questionnaire est de 47,05 ans avec un écart type de 13,45ans, la plus jeune personne est âgée de 17ans, la plus âgée a 75ans. Cette moyenne est une estimation puisque l'âge pouvait n'être qu'une appréciation lorsque le patient n'était pas connu de l'officine.

(2) Description des causes de refus

Les 110 refus ont été classés en 6 groupes qui sont :

- Le manque de temps (n= 78 ; 70,91%)
- L'achat du médicament pour un tiers (n= 11 ; 10,00%)
- Le refus de participation sans motif (n= 10 ; 9,91%)
- Le refus de participation associé à un manque de temps (n=9 ; 8,18%)
- La barrière de la langue (n=1 ; 0,91%)
- Refus de délivrance par l'étudiant (n=1 ; 0,91%)

(3) Description par molécules

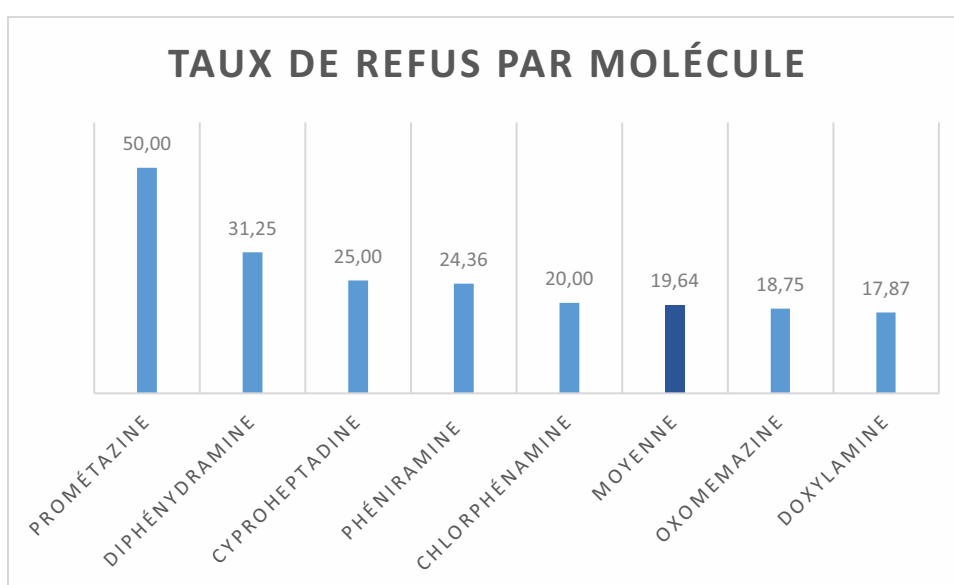


Figure 8 : Taux de refus de participation par molécules, exprimés en pourcentage.

Alors qu'il s'agit des molécules les plus demandées, la doxylamine et l'oxomémazine sont les molécules ayant un taux de refus le plus bas, inférieurs à 20%. Toutefois le nombre de demande est très différent selon les antihistaminiques : 8 demandes pour la cyproheptadine et la prométhazine alors que pour l'oxomémazine les questionnaires ont été proposés à plus de 100 patients et à près de 300 pour la doxylamine. Compte tenu de ces effectifs très disparates, une comparaison statistique n'est pas pertinente. L'ensemble des résultats est présenté dans la figure 8.

La prométhazine est l'antihistaminique faisant le plus l'objet de refus de la part des patients, toutefois avec un petit effectif (n=4). Parmi les patients ayant refusés, 3 étaient jeunes (âges estimés 17, 20 et 30 ans) et de sexe masculin.

d) Analyses des exclus

Parmi les 450 questionnaires reçus, 17 ont été exclus de l'analyse pour les raisons suivantes :

- La demande était faite pour une personne mineure (n=7). Les antihistaminiques demandés étaient : l'oxomémazine (n=4), la phéniramine (n=2), la chlorphénamine (n=1).
- La demande correspondait à un antihistaminique antiH1 de seconde génération : la cétirizine (n=6) et la loratadine(n=2)
- Le médicament demandé était sur ordonnance. Une demande d'hydroxizine, molécule anti-histaminique de première génération mais listée a été faite avec une ancienne ordonnance pour pouvoir acheter une boîte.
- La demande n'était pas spontanée mais faisait suite au conseil du pharmacien de l'officine, pour de l'oxomémazine (n=1).

Parmi les 7 exclus concernant une personne mineure, dans 4 cas un effet agréable ressenti lié aux somnolences est rapporté. Il s'agit principalement de l'oxomémazine (n=3) et de la phéniramine (n=1).

2. Données sociodémographiques

Parmi les 433 questionnaires analysés, la population est majoritairement féminine (71,59% ; n=310).

La population des questionnaires analysés est principalement composée de **personnes en activité (52,19% ; n=226) et de retraités (34,64% ; n=150)**. Les étudiants représentaient 21 cas, les sans-emplois 18 cas, 7 personnes ont coché la case autre et 11 n'ont pas renseigné leur statut. L'ensemble de la répartition est présenté dans la figure 9.

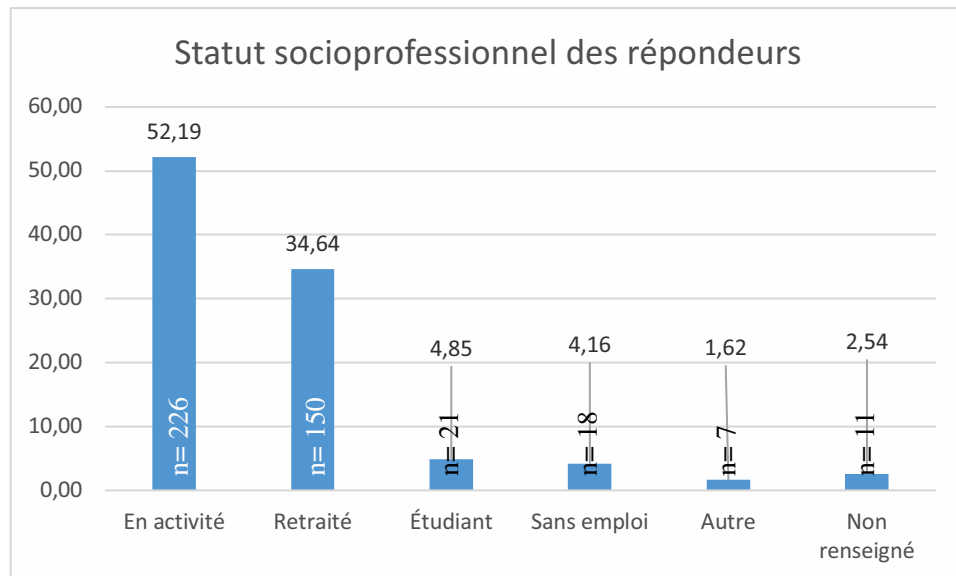


Figure 9 : Répartition de l'effectif suivant le statut socioprofessionnel, en pourcentage.

L'âge moyen des personnes incluses est de 52,9 ans avec un écart-type de 18,0 ans. La médiane est de 55 ans. La personne la plus jeune a 18 ans et la plus âgée a 98 ans. La répartition est représentée dans le diagramme ci-dessous (figure 10).

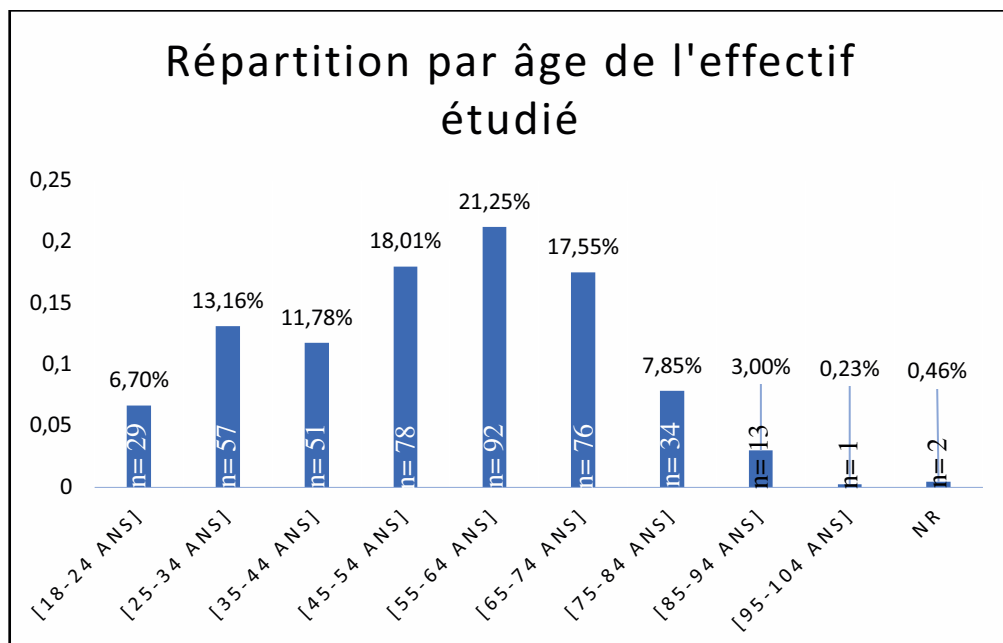


Figure 10 : Répartition de la population par tranche d'âge.

3. Description des molécules demandées

a) Doxylamine

(1) Données sociodémographiques

Parmi les 433 questionnaires reçus et analysés, 239 concernait la doxylamine. Dans 238 cas il s'agissait de Donormyl® ou de la doxylamine en générique. Dans un cas, la demande concernait la spécialité DolirhumePro® : ses indications n'étant pas les mêmes que le Donormyl® et que ses génériques, il ne sera pas traité dans la partie ci-dessous. La personne ayant pris cette spécialité avait une utilisation conforme au RCP. (51)

La population (n=238) venue à l'officine avec une demande d'un médicament contenant de la doxylamine est majoritairement féminine (n=186 ; 78,15%) et a un âge moyen de 58,5 ans (âge médian de 60ans), la personne la plus jeune a 20 ans et la plus âgée a 94ans.

La répartition en fonction de l'âge est présentée dans la figure 11, ci-dessous.

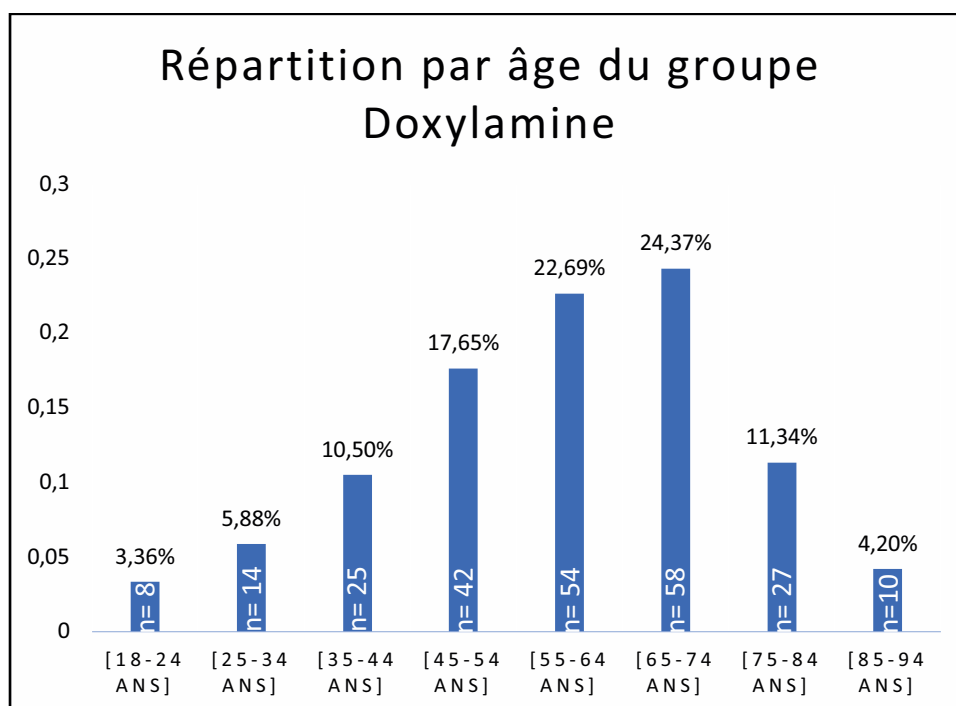


Figure 11 : Répartition de la participation pour la doxylamine en fonction de l'âge

La grande majorité des personnes était soit à la retraite (n=110 ; 46,22%) soit en activité (n=106 ; 44,53%). Les personnes sans emploi représentaient presque 3% (2,94% ; n=7) de l'effectif, les étudiants représentaient eux 2,10% (n=5). Pour 10 cas l'information n'a pas été rapportée.

(2) Modalités de prise

(a) Conseil

La doxylamine est principalement demandé à l'officine suite à un conseil initial (n=197 ; 82,77%), néanmoins dans 38% des conseils, il ne provient pas d'un professionnel de santé mais d'une personne de l'entourage (38,66% ; n=75). A noter qu'un des demandeurs est professionnelle de santé et a pris ce médicament sans autre conseil.

La répartition en fonction des réponses à cette question, est représentée dans le diagramme ci-dessous (figure 12).

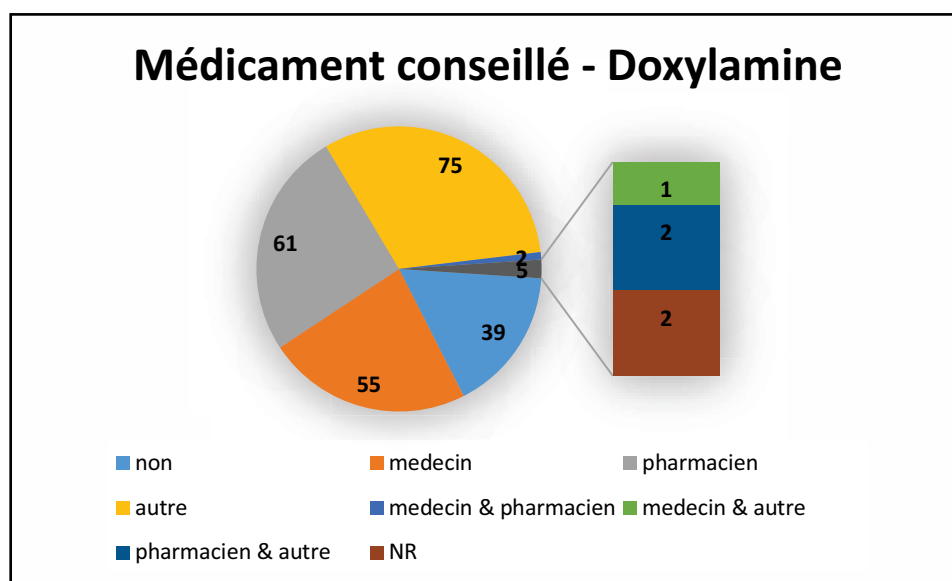


Figure 12 : Répartition de la participation pour la doxylamine en fonction du conseil effectué.

Dans plus d'un tiers des cas les patients déclarent que leur médecin n'est pas informé de leurs prises de doxylamine (35,71% ; n=85).

(b) *Motif de prise*

En France les deux seules indications de la doxylamine sont la prise en charge des symptômes du rhume (écoulement clair) et la prise en charge de l'insomnie occasionnelle chez l'adulte. Au Canada et aux USA, la doxylamine est également indiqué dans la prise en charge des nausées chez la femme enceinte. (39)(52)

Parmi les 238 questionnaires, 3 personnes le prennent hors AMM :

- 1 personne de sexe féminin consommait de la doxylamine pour la prise en charge des nausées, sur conseil de son médecin. La grossesse en cours n'était pas une donnée explorée dans notre questionnaire, par conséquent l'information est manquante.
- 2 personnes prenant cette molécule pour la prise en charge des troubles du sommeil déclarent le prendre également pour soulager des manifestations allergiques.

(c) *Posologie*

(i) *Doses*

Tableau 1 : Répartition des doses prises pour la doxylamine, en fonction de l'âge.

Dose en comprimé	Age < 75 ans	Age ≥ 75 ans	Total
Dose ≤ 0,5	59 (24,79%)	14 (5,88%)	73 (30,67%)
0,5 < dose ≤ 1	121 (50,84%)	19 (7,98%)	140 (58,82%)
1 < dose ≤ 1,5	4 (1,68%)	1 (0,42%)	5 (2,10%)
1,5 < dose ≤ 2	13 (5,46%)	2 (0,84%)	15 (6,30%)
Dose > 2	2 (0,84%)	0	2 (0,84%)
Non renseigné	2 (0,84%)	1 (0,42%)	3 (1,26%)
Total	201 (84,45%)	37 (15,55%)	238

Les doses consommées décrites dans les questionnaires sont majoritairement (89,49% n=141) conformes aux posologies présentes dans les RCP (39).

Toutefois on note que parmi les 22 patients (9,24%) qui le prennent au-delà des doses recommandées (39):

- 2 patients consomment 3 comprimés par jour (supérieure à la dose maximale du RCP).
- 3 personnes de plus de 75 ans prennent plus d'un comprimé par jour, or la posologie doit être diminuée chez ces patients.

Pour ces 5 patient la consommation a commencé il y a plusieurs années.

(ii) *Durée et fréquence des prises*

Dans notre étude, 124 personnes, soit plus de la moitié des demandeurs de doxylamine (52,10%), en prennent quotidiennement ou de façon pluri-hebdomadaire, pour une durée supérieure à 6 jours. **Près d'un tiers des demandeurs de doxylamine (32,77%, n=78) ont rapporté une consommation régulière (quotidienne ou pluri-hebdomadaire) pour une durée supérieure ou égale à 365 jours.**

Tableau 2 : Répartition de la durée et de la fréquence de traitement par de la doxylamine.

Durée de traitement	Quotidien	Pluri-hebdomadaire	Une fois par semaine	Une fois par mois	Autres*	Total
≥ 365 j	54(22,69%)	24 (10,08%)	2 (0,84%)	3 (1,26%)	11(,92%)	94(39,92%)
[185-364j]	6 (25,21%)	3 (1,26%)	--	--	1 (0,42%)	10 (4,20%)
[90-184 j]	8 (28,57%)	2 (0,84%)	--	--	--	10 (4,20%)
[30-89 j]	8 (3,36%)	8 (3,36%)	2 (0,84%)	--	5 (2,10%)	23 (9,96%)
[15-29 j]	2 (0,84%)	3 (1,26%)	--	--	--	5 (2,10%)
[6 - 14 j]	1 (0,42%)	5 (2,10%)	1 (0,42%)	3 (1,26%)	9 (3,78%)	19 (7,98%)
≤ 5 j	1 (0,42%)	12 (5,04%)	3 (1,26%)	7 (2,94%)	48(20,17%)	71(29,83%)
NR	3 (1,26%)	1 (0,42%)	1 (0,42%)	--	6 (2,52%)	6 (2,52%)

Autres* : prises non régulières ou à des fréquences inférieures à une fois par mois.

Chez les personnes ayant une consommation supérieure au RCP ou à la définition de l'insomnie courte ou occasionnelle (n = 108), le médecin est informé dans 78,70% des cas (n=85).

La posologie est retrouvée hors RCP dans 45,38% (n=108) des cas, en effet :

- 106 (44,54%) personnes consomment de la doxylamine sur une période plus longue que celles des RCP ou que de la définition d'insomnie occasionnelle, en ne dépassant pas la dose maximale indiquée dans le RCP (2 comprimés/jour).
- 2 (0,84%) personnes consomment de la doxylamine à des doses et des durées supérieures à celles des RCP, une femme de 74 ans et un homme de 60 ans, consommant 3 comprimés par jours depuis 2 ans.

(3) Effets supplémentaires

Sur les 238 personnes ayant demandé de la doxylamine, 82,91% (n=194) n'ont pas ressenti d'effets supplémentaires et 4 personnes n'ont pas répondu à cet item.

Parmi les 36 personnes ayant ressentis des effets supplémentaire, **9 (3,84%) déclarent ressentir des effets positifs.**

(a) Effets ressentis « positifs »

Dans cette étude 8 personnes reconnaissent ressentir des effets positifs autres que la sédation :

- Diminution des manifestations allergiques (n=4)
- Sensation de détente, de bien-être, d'anxiolyse (n=4).

Une personne de sexe féminin prenant de la doxylamine sur conseil de son médecin pour des nausées ressent comme effet supplémentaire positif les somnolences.

(b) Effets indésirables ressentis

Des effets négatifs sont rapportés par 27 personnes, soit 11,34% des demandeurs. Il s'agit principalement de réveils difficiles et de somnolence dans les heures suivant le réveil. Il est à noter que 9 personnes rapportent des effets secondaires dus aux propriétés anticholinergiques de la doxylamine.

Les effets indésirables ressentis sont détaillés dans la figure 13.

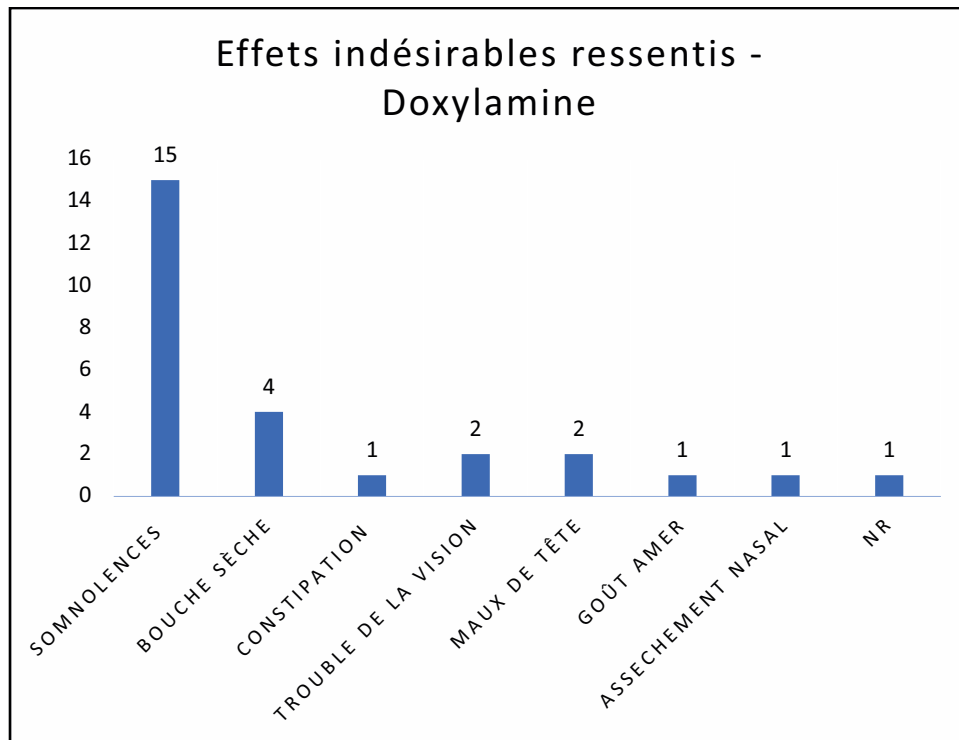


Figure 13 : Répartition des effets indésirables ressentis après traitement par doxylamine, en effectif.

(4) Consommation hors RCP

Qu'il s'agisse de l'indication et/ou du dosage et/ou de la durée du traitement, 108 patients (45,38%) avaient une consommation hors RCP.

Parmi ces personnes, le médecin est informé de la prise de doxylamine dans 87 cas (80,05%).

(5) Mise en garde par le pharmacien

Plus de la moitié des personnes déclarent avoir déjà été mises en garde par leurs pharmaciens à propos de leurs consommations de doxylamine. (51,26% ; n=122). Parmi ces personnes 71 avaient une durée d'utilisation supérieure au RCP.

Le pharmacien a déjà limité la délivrance pour 11 personnes (4,62%), parmi lesquels 3 ont déclaré avoir cherché un autre moyen d'obtention.

(6) Identification d'une population non conforme au RCP

Tableau 3 : Comparaison des populations avec une consommation conforme ou non au RCP pour la doxylamine.

	Consommation de doxylamine :				
	Conforme au RCP (n=130)		Non conforme au RCP (n=108)		p
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Âge moyen	54,3 ans		63,5 ans		<0.001
Sex-ratio	0,287		0,270		0.8501
En activité	71	54,62	35	32,41	<0.001
Retraité	46	35,58	64	59,26	<0.001
Conseillé par un professionnel de santé	57	43,85	64	59,26	0.0144
Médecin informé	68	52,31	84	77,78	<0.001
Mise en garde par le pharmacien	51	39,23	71	65,74	<0.001
Refus de délivrance	3	2,31	12	11,11	0.0054
Effets + ressentis	7	5,38	4	3,70	0.5231
Effets - ressentis	16	12,31	11	10,19	0.5803

D'après cette comparaison, on constate que les patients avec une consommation non conforme au RCP sont significativement plus âgés, retraités et ayant déjà eu une mise en garde par leur pharmacien, voire un refus de délivrance. Pour ces patients, le conseil initial émane plus fréquemment d'un professionnel de santé et le médecin est plus souvent informé que pour ceux ayant une consommation « conforme ».

Afin de préciser le profil des patients avec une consommation non conforme au RCP nous avons réalisé une régression logistique. Pour ce faire, nous avons inclus une variable âge. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des populations avec une consommation conforme ou non au RCP pour la doxylamine.

Classe d'âge	Consommation hors RCP	Consommation conforme au RCP	<i>p-value</i>
20 – 35 ans	19	3	0,0004
35 – 50 ans	26	15	
50 – 65 ans	48	32	
65 – 80 ans	29	44	
+ 80 ans	8	14	

Les résultats de la régression logistique figurent dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 5 : Estimation par l'analyse du maximum de vraisemblance pour la doxylamine.

Paramètre	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-2,5382	0,8666	8,5792	0,0034
35 – 50 ans	1	1,3778	0,8181	2,8365	0,0921
50 – 65 ans	1	1,2800	0,7908	2,6201	0,1055
65 – 80 ans	1	1,8887	0,9025	4,3797	0,0364
+ 80 ans	1	2,0143	0,9992	4,0638	0,0438
En activité	1	-0,6623	0,6695	0,9788	0,3225
Retraité	1	-0,2733	0,7283	0,1409	0,7074
Conseillé par un professionnel de santé	1	0,4387	0,3262	1,8083	0,1787
Médecin informé	1	0,6403	0,3459	3,4278	0,0641
Mise en garde par le pharmacien	1	1,0151	0,3085	10,8265	0,0010
Limitation de dispensation par le pharmacien	1	2,3564	0,9264	6,4698	0,0110

Les patients avec une consommation non conforme au RCP pour la doxylamine sont significativement âgés de plus de 65 ans, ayant déjà fait l'objet de mise en garde par le pharmacien et de refus de délivrance.

Tableau 6 : Comparaison des classes d'âge, estimation des rapports de côtes pour la doxylamine.

	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
[35-50 ans] vs. [20-35 ans]	3,966	0,798	19,710
[50-65 ans] vs. [20-35 ans]	3,597	0,763	16,945
[65-80 ans] vs. [20-35 ans]	6,611	1,127	38,764
[80 ans et +] vs. [20-35 ans]	7,495	1,057	53,124

Tableau 7 : Comparaison de la population consommant hors RCP vs. population avec consommation conforme au RCP, estimation des rapports de côtes pour la doxylamine.

	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
En activité	0,516	0,139	1,915
Retraité	0,761	0,183	3,171
Conseillé par un professionnel de santé	1,551	0,818	2,939
Médecin informé	1,897	0,963	3,737
Mise en garde par le pharmacien	2,760	1,507	5,052
Limitation délivrance par le pharmacien	10,553	1,717	64,859

Dans les tableaux 6 et 7, les **profils des patients ayant une consommation non conforme aux données du RCP** peuvent être caractérisés comme cela :

- Les patients entre 65 ans et 80 ans ont 7 fois plus de risque d'avoir une consommation non conforme aux données du RCP.
- Les patients de 80 ans et plus ont 7,5 fois plus de risque d'avoir une consommation non conforme aux données du RCP.
- Lorsque le patient a eu une mise en garde par le pharmacien il a une probabilité 3 fois plus grande d'avoir une consommation non conforme au RCP.
- Le patient à 10,5 fois plus de risque d'avoir une consommation non conforme au RCP lorsque le patient a eu un refus de délivrance.

b) Oxoméazine

(1) Données sociodémographiques

Au cours de l'étude 99 cas ont été rapportés de personnes consommant de l'oxoméazine. L'âge moyen est de 50,4 ans avec un écart-type de 18,7 ans, l'âge médian est de 52 ans. La personne la plus jeune a 19 ans et la personne la plus âgée a 91 ans.

La répartition en fonction de l'âge est présentée dans la figure ci-dessous (figure 14.)

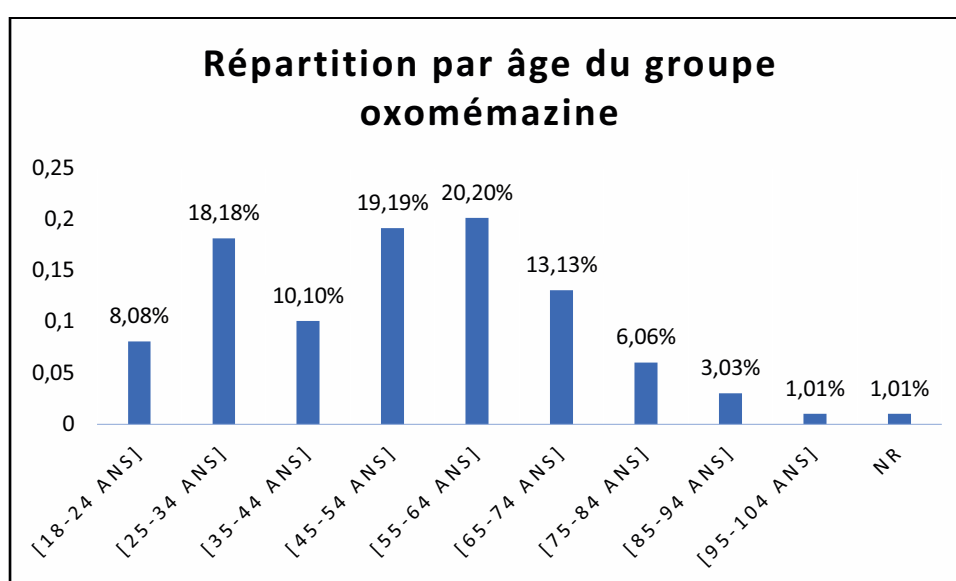


Figure 14 : Répartition de la participation pour l'oxoméazine, en fonction de l'âge (n=99).

La population est composée majoritairement de femme (n=74 ; 74,74%).

Les personnes en activité représentent la majorité des cas (n=54 ; 54,54%), suivies de personnes à la retraite (n=30 ; 30,30%). Les étudiants et les personnes sans emplois représentent chacune 6,06% des cas (n=6).

(2) Modalités de prise

(a) Conseil

L'oxomémazine a été initialement consommé dans près de deux tiers des cas après conseil d'un professionnel de santé (n=65 ; 65,65%), soit par un médecin (n=33 ; 33,33%) soit par un pharmacien (n=32 ; 32,32%). Dans 11 cas le médicament a été déclaré conseillé par l'entourage.

A noter qu'un des demandeurs est professionnelle de santé et a pris ce médicament sans autre conseil.

La répartition en fonction des réponses à ces questions, est représentée dans le diagramme ci-dessous (figure 15).

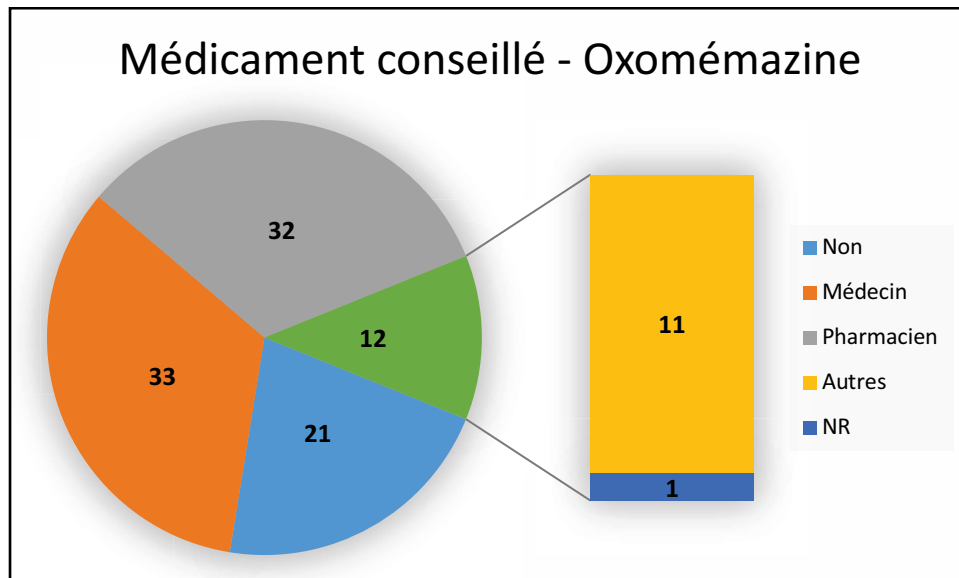


Figure 15 : Répartition de la participation pour l'oxomémazine, en fonction du conseil effectué.

Dans plus de la moitié des cas les patients déclarent que leur médecin n'est pas informé de leurs prises d'oxomémazine (58,58% ; n=58).

(b) *Motif de prise*

Dans près de $\frac{3}{4}$ des cas (74,74% ; n=74) cas l'effet recherché était conforme au RCP, avec la prise en charge d'une toux. (53)

Dans 17 cas (17,17%) un effet supplémentaire est recherché :

- Soulagement des symptômes du rhume (n=1 ; 1,01%)
- Soulagement des symptômes des allergies (n=2 ; 2,02%)
- Soulagement des symptômes des troubles du sommeil (n=15 ; 15,15%)

Dans 8 cas (8,08%) le patient ne recherche que le soulagement des symptômes troubles du sommeil.

Au total dans près de 25% des cas le patient recherche le soulagement des symptômes des troubles du sommeil.

La répartition en fonction des pathologies prises en charges est représentée dans le diagramme ci-dessous (figure 16).

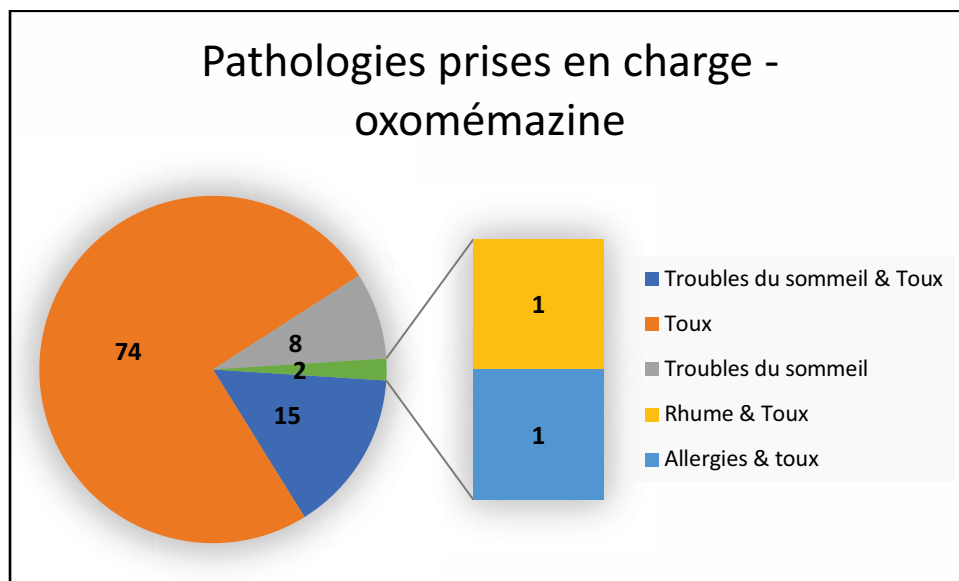


Figure 16 : Répartition de la participation pour l'oxomémazine, en fonction des pathologies prises en charges.

(c) Posologie

Pour 7 personnes il s'agissait d'une première prise, les données ne sont pas analysées dans les données ci-dessous.

(i) Doses

La posologie pour un adulte indiquée dans le RCP est de 10ml par prise, maximum 4 fois par jour. Pour cela un gobelet doseur est fourni avec le sirop. L'oxomémazine ayant des effets sédatifs, il est également recommandé de privilégier les prises vespérales. (53)

Pour 20 personnes (21,74%) la dose est supérieure au RCP :

- 7 (7,61%) ont une consommation par prise supérieure aux RCP
- 12 (13,04%) ont une consommation par prise et par jour supérieure aux RCP
- 1 (1,09%) a une consommation par jour supérieure aux RCP

(ii) Durée

Cinq personnes (5,05%) des personnes n'ont pas répondu à cette question.

Parmi les personnes ayant une consommation actuelle débuté il y a plus d'un an, 8 (8,7%) l'utilise régulièrement :

- 4 (4,3%) de manière quotidienne
- 2 (2,2%) de manière pluri hebdomadaire
- 1 (1,1%) de manière mensuelle

Tableau 8 : Répartition de la durée et de la fréquence de traitement par oxomémazine.

Durée de traitement	Quotidien	Pluri-hebdomadaire	Une fois par semaine	Une fois par mois	Autres*	Total
≥ 365 j	4 (4,04%)	2 (2,02%)	1 (1,01%)	1 (1,01%)	2 (2,02%)	10(10,10%)
[90-184 j]	1 (1,01%)	--	--	--	1 (1,01%)	2 (2,02%)
[22-89 j]	--	--	--	--	1 (1,01%)	1 (1,01%)
[0 - 21 j]	2 (2,02%)	3 (3,03%)	5 (5,05%)	1 (1,01%)	69(69,69%)	81(81,81%)
NR	--	--	1 (0,42%)	--	4 (4,04%)	5 (5,05%)

Autres* : prises non régulières ou à des fréquences inférieures à une fois par mois.

Parmi les 10 personnes prenant de l'oxomémazine **depuis plus d'un an, 8 en prennent à visée sédatrice :**

- 5 patients uniquement contre les troubles du sommeil
- 2 personnes contre la toux et les troubles du sommeil
- 1 patient a déclaré prendre de l'oxomémazine contre la toux mais il mentionne ensuite avoir déjà recherché les effets sédatifs d'oxomémazine avec des prises uniquement pour cela.

(3) Effets supplémentaires

Les 7 personnes ayant déclaré n'avoir jamais pris de l'oxomémazine auparavant, ne seront pas incluses dans les analyses ci-dessous. Toutefois il est à noter que parmi ces 7 personnes 2 connaissent les somnolences induites par la molécule et le considère comme un effet agréable.

Chez les personnes prenant de l'oxomémazine au moins pour soulager une toux (n=84), des effets supplémentaires ont été rapportés dans 56 cas (66,67%).

(a) Effets ressentis « positifs »

Parmi ces 84 patients, la moitié (50,00% ; n=42) ressentent des effets supplémentaires uniquement positifs :

- Pour 1 personne (1,2%), il s'agit d'un effet antiallergique. Cet effet décrit comme agréable est recherché, avec des prises déjà pris dans ce but.
- Pour 41 personnes (48,81%), l'effet positif est la sédation. Elle est recherchée dans 22 cas (26,19%), dont 15 personnes (17,86%) ont déjà consommé de l'oxomémazine uniquement pour cet effet. (cf. paragraphe motif de prise)

La somnolence est perçue comme un effet agréable mais également désagréable pour 6 personnes (7,14%), en fonction des activités ou moment de la journée. Ils recherchaient quand même cet effet pour 4 d'entre eux (4,76%). Trois l'ont déjà pris pour cet effet (3,57%).

(b) Effets indésirables ressentis

Le seul effet indésirable rapporté pendant l'étude est la sédation qui a été perçue comme indésirable dans 8 cas (9,52%). Pour 1 personne (1,2%) cet effet bien qu'indésirable est recherché.

(c) Recherche de sédation

Dans un tiers des cas (n=33) la personne reconnaît avoir déjà pris l'oxomémazine au moins une fois spécifiquement dans la recherche de sédation.

(4) Consommation hors RCP

Qu'il s'agisse de l'indication et/ou du dosage et/ou de la durée du traitement, 40 patients (40,40%) avaient une consommation hors RCP.

Le médecin était informé de la consommation d'oxomémazine dans 16 cas.

(5) Mise en garde du pharmacien

Dans plus d'un tiers des cas, les personnes déclarent avoir déjà été mises en garde par leurs pharmaciens à propos de leurs consommations d'oxomémazine (37,37% ; n=37).

Le pharmacien a déjà limité la délivrance pour 2 personnes, qui ont déclaré ne pas avoir cherché d'autre moyen d'obtention.

(6) Identification d'une population non conforme au RCP

Tableau 9 : Comparaison des populations conforme ou non aux RCP pour l'oxomémazine.

	Consommation d'oxomémazine :				
	Conforme au RCP (n=59)		Non conforme au RCP (n=40)		p
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	
Âge moyen	51,0 ans		50,8 ans		0.9525
Âge médian	52 ans		50 ans		----
Sex-ratio	0,37		0,29		0.6037
En activité	32	54,24	22	55,00	0.9042
Retraité	18	30,51	12	30,00	0.9569
Conseillé par un professionnel de santé	42	71,19	23	57,50	0.2105
Médecin informé	24	40,68	16	40,00	0.8914
Mise en garde par le pharmacien	17	28,81	20	50,00	0.0325
Refus de délivrance	2	3,39	0	--	0.5119
Effets + ressentis	28	47,46	32	80,00	0.0027
Effets - ressentis	7	11,86	9	22,5	0.2022

Parmi les 2 refus de délivrance dans un cas, la personne dit avoir déjà eu des prises à visée sédatrice, mais pour cet épisode, il s'agit d'une prise afin de soulager une toux. Les doses, la durée (5 jours) et l'indication sont donc conformes aux RCP pour cet épisode. La seconde personne ayant déjà eu un refus de délivrance, a également une prise conforme au RCP que l'on parle de l'indication, de la dose ou de la durée, néanmoins elle fait mention d'effet agréable ressenti sans précision (la sédation étant considérée comme désagréable).

Afin de préciser le profil des patients avec une consommation non conforme au RCP nous avons réalisé une régression logistique. Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants (Tableau 10 et 11).

Tableau 10 : Estimation par l'analyse du maximum de vraisemblance pour l'oxomémazine.

	DDL	Estimation	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Intercept	1	-1,6542	0,4748	12,1400	0,0005
Mise en garde par le pharmacien	1	0,9496	0.4630	4,2070	0,0403
Effets supplémentaires ressenti comme agréable	1	1,4024	0,5089	7,5944	0,0059

Les données du tableau 10 mettent en avant que les patients ayant une consommation non conforme au RCP pour l'oxomemazine, ont significativement déjà fait l'objet de mise en garde par le pharmacien, et ont déjà ressenti des effets supplémentaires considérés comme agréables.

Tableau 11 : Comparaison de la population consommant hors RCP vs. population avec consommation conforme au RCP, estimation des rapports de côtes pour l'oxomémazine.

	Valeur estimée du point	95% Intervalle de confiance de Wald	
Mise en garde par le pharmacien	2,585	1,043	6,405
Effets supplémentaires agréables	4,065	1,499	11,021

Dans le tableau 11, les profils des patients ayant une consommation non conforme aux données du RCP peuvent être caractérisés comme cela :

- Les patients ont 2,5 fois plus de risque d'avoir une consommation non conforme aux données du RCP lorsque le patient a eu une mise en garde par le pharmacien.
- Les patients ont 4 fois plus de risque d'avoir une consommation non conforme aux données du RCP lorsque le patient a ressenti un effet positif.

c) Autres molécules

Le dimenhhydrinate ainsi que le tripolidine n'ont été demandés qu'une seule fois chacun au cours de cette étude, ils ne seront pas détaillés ci-dessous.

La personne prenant du tripolidine respectait les doses mais en prenait depuis 3 semaine, durée supérieure au RCP (54).

La diphenhydramine, est une molécule indiquée *per os* dans la prise en charge des signes du rhume (écoulement nasal clair) et également dans la prévention de la cinétose. Au cours de l'étude, une seule personne a fait une demande de spécialité indiquée pour le mal des transports : elle avait une consommation conforme au RCP, ressentait comme effet supplémentaire agréable de la somnolence, sans recherche de celle-ci. Elle ne sera pas incluse dans les données suivantes.(55)(56)

(1) Données sociodémographiques

Tableau 12 : Données sociodémographiques par molécules.

Molécule	Sex-ratio (H/F)	Age moyen (année)	En Activité	Retraité	Sans emploi	Étudiant	Autre	Total (n=)
Phéniramine	0,78	40	39 (68%)	6 (11%)	2 (4%)	7 (12%)	3 (5%)	57
Chlorphénamine	1,14	47	11 (73%)	2 (13%)	1 (6,6%)	1 (6,6%)	--	15
Diphenhydramine	1,5	41	8 (80%)	1 (10%)	--	1 (10%)	--	10
Cyproheptadine	0,5	36	3 (50%)	--	2 (33%)	--	1 (7%)	6
Prométhazine	1	46	3 (75%)	--	--	1 (25%)	--	4

Dans le groupe « prométhazine », l'âge moyen est de 46 ans, à noter que 3 personnes ont 49 ans et plus alors qu'une personne est âgée de 20 ans. Pour rappel, parmi les 4 patients demandeurs de prométhazine ayant refusé de répondre au questionnaire, 3 étaient jeunes (âges estimés 17, 20 et 30 ans) et de sexe masculin.

Les consommateurs de cyproheptadine étaient majoritairement de sexe féminin (4 cas sur 6).

(2) Modalités de prise

(a) Conseil

Tableau 13 : Conseils de prise des molécules.

	Ce médicament vous a-t-il été conseillé ?					Si oui par qui ?	
	<i>Non</i>	<i>Non en %</i>	<i>Oui</i>	<i>Oui en %</i>	<i>NR</i>	<i>Professionnel de santé</i>	<i>Autre</i>
Phéniramine	14	24,6%	42	73,7%	1	17	26
Chlorphénamine	7	46,6%	8	53,4%	--	4	4
Diphenhydramine	5	50%	4	40%	1	--	--
Cyproheptadine	3	50%	3	50%	--	0	3
Prométhazine	2	50%	2	50%	--	2	2

Dans le groupe phéniramine, ce médicament est pris suite à un « conseil » lié à la publicité présente dans les médias pour 5 personnes.

Pour les personnes consommant de la chlorphénamine, (7 femmes, 8 hommes) ce médicament est pris sans que celui-ci ne soit conseillé par une forte proportion d'homme (sex-ratio H/F = 6)

La cyproheptadine, molécule très peu utilisée, n'a jamais été prise sur conseil d'un professionnel de santé au cours de cette étude, il ne s'agit que de conseil de personne de l'entourage.

Connue pour son usage détourné, et tombé en désuétude, la prométhazine n'a été conseillée que dans 50% des cas, le jeune homme de 20 ans la consomme sans que celle-ci ne lui ait-été conseillé ni par un professionnel de santé ni par quelqu'un d'autre.

Tableau 14 : Effets recherchés par molécules.

	Effets recherchés conforme aux RCP		Effets recherchés non conforme aux RCP - partiellement -		Effets recherchés non conforme aux RCP - totalement -	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Phéniramine	51	89,47%	5	10,53%	1	1,75%
Chlorphénamine	12	80%	3	20%	--	--
Diphenhydramine	8	80%	2	20%	--	--
Cyproheptadine	0	--	0	--	6	100%
Prométhazine	4	100%	--	--	--	--

Au cours de l'étude ECHO, les six personnes consommant de la cyproheptadine la prenaient toutes dans des indications hors RCP (1 personne a cité les deux effets) (57):

- **5 recherchaient un effet orexigène (66,7%)**
- **2 personnes le prenaient pour des troubles du sommeil**

Pour les autres molécules, à chaque fois qu'un autre effet était recherché, il s'agissait principalement d'une prise dans le cadre des troubles du sommeil. Au total cela représente 11 cas, soit 64,71 % des autres effets recherchés :

- Pour la phéniramine 1 personne l'utilisait pour la toux, 2 personnes pour prendre en charge un rhume et une toux et enfin 3 personnes l'utilisaient pour un rhume et pour les troubles du sommeil. (58)
- Pour la chlorphénamine 2 personnes l'utilisaient pour un rhume et pour des troubles du sommeil et 1 personne le prenait pour un rhume et une toux. (59)
- La diphenhydramine était toujours utilisé afin de prendre en charge un rhume, mais pour une personne il servait également pour la prise en charge de troubles du sommeil et pour une autre personne pour les allergies.(56)

(c) Posologie

Il s'agissait d'une première prise chez 4 personnes, pour qui les doses prises ne sont pas exploitables ainsi que les effets ressentis.

Lorsqu'il s'agissait d'une première prise, les données suivantes ont été analysées sans les prendre en compte dans l'effectif. Les néo-consommateurs représentent :

- 4 cas dans le groupe de la phéniramine soit 7% de l'effectif initial.
- 3 cas dans le groupe de la chlorphénamine soit 20% de l'effectif initial.
- 1 cas dans le groupe de la diphenhydramine soit 10% de l'effectif initial.
- 2 cas dans le groupe de la cyproheptadine soit 33,3% de l'effectif initial.
- 0 cas dans le groupe de la Prométhazine.

Les posologies ont été analysées pour l'ensemble des personnes ayant déjà consommé les molécules que celles-ci soient ou non conformes aux RCP.

(i) Doses

Tableau 15 : Doses consommées des molécules.

	Les doses consommées sont-elles conformes aux RCP ?				
	Oui	Oui en %	Non	Non en %	NR
Phéniramine	48	90,6%	5	9,4%	--
Chlorphénamine	12	100%	--	--	--
Diphenhydramine	10	100%	--	--	--
Cyproheptadine	2	50%	1	25%	1
Prométhazine	3	75%	--	--	1

Chez les utilisateurs de phéniramine, 5 personnes consomment la dose maximale/prise 4 fois/jour au lieu de 3 recommandées. Une personne a cette consommation en déclarant rechercher des effets pour prendre en charge des troubles du sommeil.

Une personne consommant de la cyproheptadine prend 6 comprimés par jours au lieu des 5 maximums recommandés.

Dans le groupe prométhazine, la dose est non renseignée pour le jeune homme de 20ans.

(ii) Durée

Tableau 16 : Durées de consommation des molécules.

	Les durées de consommation sont-elles conformes aux RCP ?				
	Oui	Oui en %	Non	Non en %	NR
Phéniramine	47	90,4%	1	1,9%	5
Chlorphénamine	12	100%	--	--	--
Diphenydramine	10	100%	--	--	--
Cyproheptadine	2	50%	--	--	2
Prométhazine	2	50%	2	50%	--

La personne utilisant de la phéniramine depuis 2 ans, l'utilise pour un rhume et pour les troubles du sommeil, la durée de traitement recommandé étant de 5 jours maximum.

Deux personnes consommant de la prométhazine, le font depuis 31 ans pour l'une et 2 ans pour la seconde, des durée plus longues que celle indiquée dans le RCP (5 jours maximum).

(3) Effets supplémentaires

Tableau 17 : Effets supplémentaires ressentis par molécules

	Effets sup.		Effets agréables		Effets désagréables		Effets désagréables et agréables		Effets recherchés	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Phéniramine (n= 57)	21	36,84	13	22,81	7	12,28	1	1,75	7	12,28
Chlorphénamine (= 15)	5	33,33	3	20,00	2	13,33	0	--	3	20,00
Diphenydramine (n= 10)	4	36,36	4	36,36	0	--	0	--	3	30,00
Cyproheptadine (n= 6)	3	50,00	2	50,00	1	16,67	0	--	2	50,00
Prométhazine (n= 4)	1	25,00	1	25,00	0	--	0	--	1	25,00

Les effets agréables rapportés par les patients demandant ces antihistaminiques antiH1 de première génération au comptoir sont les suivants (détail *cf.* paragraphes suivants) :

- La sédation dans 23 cas
- L'effet antalgique dans 2 cas
- Des hallucinations dans un cas.

(a) *Cyproheptadine*

Toutes les personnes consommant de la cyproheptadine, le faisait pour des effets secondaires connus du produit.

Parmi les personnes le prenant pour des effets orexigènes, 2 personnes, considèrent l'induction du sommeil comme positif, et ont déjà pris de la cyproheptadine dans ce but.

Les somnolences sont considérées comme indésirables pour 1 personne.

(b) *Prométhazine*

Un effet supplémentaire, jugé positif par un patient, a été rapporté au cours de cette étude, il s'agissait d'hallucination. La personne reconnaît avoir déjà pris ce médicament spécifiquement pour cet effet. Il s'agissait d'un homme de 20 ans.

(4) *Consommation hors RCP*

Tableau 18 : *Consommation hors RCP par molécule.*

	Consommation hors RCP (indications et/ou durées et/ou doses)	
	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
Phéniramine (n=57)	18	31,58%
Chlorphénamine (n=15)	3	20,00%
Diphenhydramine (n=10)	2	20,00%
Cyproheptadine (n=6)	6	100%
Prométhazine (n=4)	2	50,00%

Tous les demandeurs de cyproheptadine le prenaient hors RCP, pour un effet orexigène.

La moitié des demandeurs de prométhazine, avait une durée de consommation supérieure au RCP.

Près d'un tiers des consommateurs de phéniramine, avait une consommation hors RCP, pour 5 d'entre eux la dose était supérieure au RCP, pour 1 personne la durée et l'indication était hors des recommandations.

Pour la chlorphénamine 3 personnes qui l'utilisaient pour soulager les signes du rhume, l'utilisaient également dans 2 cas pour les troubles du sommeil et dans 1 cas pour la prise en charge d'une toux

La diphenhydramine était toujours utilisée afin de prendre en charge un rhume, mais pour une personne il servait également pour la prise en charge de troubles du sommeil et pour une autre personne pour les allergies.

(5) Implication des professionnels de santé

Tableau 19 : Place du médecin et du pharmacien en automédication selon les molécules.

	Le médecin est informé		Le pharmacien a mis en garde la consommation		Le pharmacien a limité la dispensation	
	<i>Effectif</i>	<i>%</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
Phéniramine (n=57)	14	89,47%	18	10,53%	1	1,75%
Chlorphénamine (n=15)	1	80%	7	20%	1	--
Diphenhydramine (n=10)	0	--	3	30%	0	--
Cyproheptadine (n=6)	1	16,67%	3	50%	3	50%
Prométhazine (n=4)	1	25%	3	75%	1	25%

Le pharmacien a refusé de délivrer dans un cas de la cyproheptadine et dans un autre cas de la prométhazine, pour ces 2 personnes un autre mode d'obtention a été utilisé pour avoir le produit souhaité.

4. Interactions médicamenteuses

Au cours de l'étude, l'addition d'effet pharmacologique était évaluée à travers une question portant sur les médicaments pris par le patient et ayant des propriétés identiques (antihistaminiques H1 (première ou seconde génération), atropiniques et sédatives). 189 personnes n'avaient pas répondu à cet item (43,65%). Ils ne seront pas inclus dans les données ci-dessous.

Parmi les patients dont les données étaient renseignées (n= 244) :

- 55,33% (n=135) ne prenaient pas d'autres médicaments avec ces propriétés.
- 44,67% des personnes (n=109) consommaient également des molécules avec ses propriétés (antihistaminiques et/ou sédatives et/ou atropiniques) ; elles sont détaillées dans les tableaux suivants (tableau 14 et 15).

Tableau 20 : Analyse des additions d'effets, antihistaminique, atropinique et sédatif ; population ayant répondu à cet item.

Association avec des molécules aux propriétés :	Effectif	Pourcentage
Antihistaminiques seules	18	7,38%
Atropiniques seules	3	1,23%
Sédatives seules	55	22,54%
Antihistaminiques + Sédatives	5	2,05%
Atropiniques + Sédatives	3	1,23%
Antihistaminiques + Atropiniques	0	--
Antihistaminiques + Sédatives + Atropiniques (dont antiH1 1ère génération)	25	10,25%

*Tableau 21 : Répartition des interactions en fonction des molécules ;
population ayant répondu à cet item.*

	Nombre de personnes ayant des interactions	Taux d'interaction par molécule
Doxylamine (n=135)	70	51,85%
Oxomémazine (n= 56)	22	39,29%
Phéniramine (n= 34)	12	35,29%
Chlorphénamine (n= 9)	3	33,33%
Prométhazine (n= 3)	1	33,33%
Tripolidine (n= 1)	1	100%

Les personnes prenant de la doxylamine (n= 135), prennent dans 42,22% des cas (n=57) une ou plusieurs molécules avec des propriétés sédatives :

- 40 cas (29,63%) le patient ne prenait qu'une ou plusieurs molécules sédatives en plus de la doxylamine. Cette (ces) molécule(s) était(ent) prescrite(s) dans 77,50% des cas (n=31)
- 11 cas (8,15%) un autre antihistaminique antiH1 première génération était associé à la doxylamine.

L'oxomémazine (n= 56) était associé dans 28,57% des cas (n=16) avec un ou plusieurs médicaments aux propriétés sédatives. Dont 6 (6,06%) étaient des antihistaminiques antiH1 de première génération.

La phéniramine (n= 34) est associé dans 12 cas (35,29%) avec au moins une autre molécule, dont 6 (17,65%) étaient des antihistaminiques antiH1 de première génération.

Parmi les 9 patients demandeurs de chlorphénamine, 3 (33,33%) d'entre eux ont un traitement concomitant avec au moins une autre molécule, dont 2 (22,22%) étaient des antihistaminiques antiH1 de première génération.

La prométhazine et la tripolidine sont toutes les deux associées avec des molécules aux propriétés sédatives.

IV. Discussion

A. Forces et faiblesses

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 560 personnes majoritairement au sein des Pays de la Loire. Néanmoins le nombre de questionnaires reçus (n=433) est supérieur au nombre de questionnaire attendus (n=200). De plus la région Pays de la Loire comptant 5,8% de la population métropolitaine et 5,2% des officine de métropole, les résultats donnent un certain aperçu de la consommation de ces médicaments en France.(60)(61)

Il s'agissait d'une étude rétrospective dont les données ont été rapportées par les patients. La présence de biais de mémorisation, notamment sur les durées de traitements et les conseils, sont inéluctables. La subjectivité des réponses ne peut également être exclue sur les items concernant les motifs de prises, les effets recherchés, les posologies ou le « nomadisme pharmaceutique ». Il n'y avait pas d'autre possibilité que d'avoir des données déclaratives émanant des patients ; les molécules ne faisant pas intervenir les organismes de remboursement. Cependant les taux de consommation hors RCP obtenu montrent que les patients, malgré leurs possibles réticences déclarent leurs consommations et motifs de prises réels, même s'il s'agit d'un usage détourné.

La période d'inclusion était courte, du 1^{er} Décembre 2018 au 30 Avril 2019, et correspondait à celle des pathologies hivernales et du début des rhinites allergiques. On peut penser que la prises de médicaments contre les cinétoses est plus marqué en période de vacances, notamment estivales, et que les médicaments pour la prise en charges des symptômes du rhume sont moins demandés sur cette même période estivale (62). Dans les données de vente d'OSPHAM®, de janvier 2017 à Décembre 2018, on note une diminution des ventes d'antihistaminiques de mars à septembre. Notre étude a donc été réalisée au moment où les antiH1 sont les plus demandés, nous permettant de pouvoir mieux évaluer la prévalence des usages hors RCP. En effet, on peut imaginer que les patients ayant une consommation non conforme continuent de demander ces médicaments en dehors de la période hivernale de forte demande, la prévalence de ce mésusage serait donc supérieure et moins représentative de la réalité.

La principale force de cette étude est son aspect novateur. A notre connaissance, aucune étude publiée dans la littérature à ce jour n'évalue la prévalence de l'usage hors RCP des antihistaminiques H1 de première génération. De plus, cette étude regroupait tous les antihistaminiques antiH1 de première génération en vente libre à l'officine, sans limite de molécule ou d'indication. De plus, nous avons pu mettre en évidence un profil de patient présentant une utilisation hors RCP de la

consommation de doxylamine et d'oxomémazine, antihistaminiques H1 les plus demandés à l'officine .

B. Caractéristiques des demandes

Selon la DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) en France « les personnes âgées, les femmes et les catégories sociales supérieures sont les premiers consommateurs de médicaments non prescrits » (63). Ce profil de population est retrouvé dans une autre étude française réalisée en officine auprès de patients, afin d'évaluer leurs consommations en benzodiazépines ou d'autres médicaments disponibles sans ordonnance.(64) Dans l'étude ECHO près de 3 personnes sur 4 était de sexe féminin (71,59% ; n=310), l'âge médian était de 55ans. Cependant la répartition en fonction du sexe, de l'âge et de l'activité professionnelle varie suivant les molécules et les indications. Par exemple pour la doxylamine la population est plutôt féminine, âgée et composée de retraité, pour l'oxomémazine la population est composée de quinquagénaires actifs majoritairement féminine alors que pour la diphényldramine il s'agit majoritairement d'hommes âgés d'une quarantaine d'année et en activité. Au cours de notre étude, la catégorie sociale n'était pas renseignée.

La consommation des antihistaminiques antiH1 de première génération est, dans la majorité des cas conforme aux RCP des différents produits dans l'effet recherché. Cependant la prévalence des consommations non conformes aux RCP varie selon les molécules. En effet, la prévalence semble plus élevée pour la cyproheptadine, l'oxomémazine, la chlorphénamine et la diphényldramine, bien que les effectifs soient différents.

C. Profils selon les antihistaminiques

1. Doxylamine

Il s'agit de l'antihistaminique antiH1 de première génération le plus présent dans le top 10 des spécialités contenant des antiH1 de première génération, d'après les données Ospharm® (annexe 4). Le nombre moyen d'unité vendues en Pays de la Loire semble plus important que dans le reste de la France, en effet la quantité moyenne vendue par officine en 2018 en Pays de la Loire est de 702 unités contre 543 en moyenne, dans une officine française, selon les données Ospharm® (annexe 4). Dans notre étude, dans plus d'un tiers des cas, la doxylamine a été prise initialement sur les conseils d'un proche et non sur ceux d'un professionnel de santé. De même, dans un tiers des cas, les patients n'ont pas informé leur médecin de leur prise de doxylamine. Ces différents éléments permettent de penser que ce médicament est

peut-être banalisé dans sa consommation par certains patients, avec notamment une probable méconnaissance ou mésestimation des risques et effets indésirables.

Concernant la consommation de la doxylamine, dans l'étude de Roussin et al. (21), 72,2% (26 sur 36) des patients qui en consomment depuis au moins un mois, le font de manière quotidienne, cette proportion est de 55,5% (76 sur 137) dans l'étude ECHO.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette différence :

- Notre étude est plus récente, il est possible que les habitudes de consommation aient évoluées
- La différence d'effectif puisque le nombre de sujets inclus est près de 4 fois plus important dans notre étude
- La localisation géographique puisque notre étude est régionale, or les pharmacies des Pays de la Loire semblent, d'après les données d'Ospharm® (annexe 4), vendre davantage de doxylamine que la moyenne des officines françaises.

Malgré cette différence de proportion, les deux études semblent assez similaires concernant les populations ayant une consommation non conforme. En effet aux cours de l'étude de Roussin et al., les personnes ayant une consommation hors RCP sont principalement de sexe féminin, comme dans notre étude, et ont un âge moyen de 59,6 ans (écart-type 14,7 ans), qui est de 63,5 ans dans l'étude ECHO. Ces deux études mettent également en évidence des durées de prises supérieures aux 5 jours mentionnés dans le RCP pour une large proportion de patient. Dans notre étude, un tiers des patients prenaient de la doxylamine de façon quotidienne ou plurihebdomadaire depuis plus d'un an.

Au total, notre étude permet de mettre en évidence une consommation non conforme au RCP dans près de la moitié des cas de demandes spontanées de doxylamine (45,4%). Les principales raisons sont la durée de consommation ou la dose prise chez les personnes âgées. En revanche, peu d'effets supplémentaires recherchés sont rapportés (l'anxiolyse principalement dans 4 cas)

Enfin, la régression logistique effectuée dans notre étude a permis d'identifier un profil des patients ayant une consommation non conforme au RCP. Les patients âgés de 65 ans et plus ont un risque multiplié par 7 d'avoir une consommation non conforme au RCP. Cette donnée est cohérente avec la notion de dose évoquée auparavant, puisque la dose chez les patients âgés devrait être diminuée ce qui est rarement observé en pratique. Ces patients avec une consommation non conforme semblent être bien repérés par les pharmaciens puisqu'ils sont 3 fois plus nombreux que ceux avec une consommation « conforme » à avoir eu une mise en garde par leur pharmacien et 10 fois plus nombreux à s'être vu refuser la délivrance de doxylamine.

Sur l'ensemble des demandeurs de doxylamine, plus de la moitié d'entre eux ont déclaré avoir déjà eu une mise en garde par leur pharmacien relative à leur consommation.

2. Oxoméazine

Dans les données d'Ospharm® (annexe 4) on note une évolution de marché au niveau national de +14,07% entre 2017 et 2018, période pendant laquelle les antitussifs dérivés de la codéine ont été listés (Juillet 2017). L'oxoméazine est devenue à cette période un des seuls antitussifs disponibles en vente libre, à l'exception des médicaments de phytothérapie ou homéopathie.

Dans l'étude ECHO, parmi les 99 patients inclus demandeurs d'oxoméazine, la majorité consomme cet antiH1 de manière conforme au RCP (dose, durée, indication), toutefois une proportion importante à un usage hors RCP, notamment à visée sédatrice pour diminuer les troubles du sommeil. Bien que pharmacologiquement l'oxoméazine possède les mêmes propriétés que la doxylamine, elle n'en a pas les mêmes indications et l'utilisation à visée sédatrice constitue un usage détourné. Dans notre étude, 25% des patients ont déclaré demander de l'oxoméazine pour soulager leurs troubles du sommeil (seule indication recherchée ou également pour une toux concomitante) et parmi ceux recherchant uniquement l'effet antitussif la moitié ressentent des effets positifs en lien avec la sédation. Au total, un tiers des patients de notre étude demandant spontanément de l'oxoméazine en ont pris au moins une fois en recherchant un effet sédatif. Cependant ici la population demandeuse d'oxoméazine a un profil qui semble différent des demandeurs de doxylamine, puisque les patients demandeurs d'oxoméazine semblent plus jeunes (50,4 ans vs 52,9 ans pour la doxylamine) et plus fréquemment actifs (54,54% vs 44,53%). Enfin, en ce qui concerne l'effet sédatif recherché, il est intéressant de noter que les 4 questionnaires exclus d'oxoméazine concernaient des mineurs, et que pour 3 d'entre eux la personne ayant complété le questionnaire a déclaré un effet agréable sédatif était ressenti.

Au total, dans notre étude, **40% des patients présentent une consommation d'oxoméazine non conforme au RCP pour l'indication recherchée et/ou la dose consommée et/ou la durée de prise.** A notre connaissance, ces données n'avaient pas été explorées dans d'autres études préalables. En ce qui concerne la dose, un peu plus d'un cinquième (21,7%, n=20) des patients de l'étude consomment l'oxoméazine à une dose supérieure (pouvant atteindre 1,5 fois les doses par prise et par jour) et 10% en prennent depuis plus d'un an, régulièrement, principalement à visée sédatrice. Parmi ces patients, moins de la moitié ont informé leur médecin traitant de leur prise d'oxoméazine.

Enfin, la régression logistique nous a permis de définir un **point important du profil des patients présentant une consommation non conforme : lorsqu'un patient déclare ressentir des effets positifs et agréables supplémentaires à l'effet antitussif, le risque de consommation détournée d'oxométhane est multiplié par 4**. Cette notion pourrait permettre aux pharmaciens d'identifier précocement les patients susceptibles de détourner d'usage l'oxométhane et éventuellement de les prévenir. Tout comme pour la doxylamine, ces patients avec une consommation non conforme d'oxométhane semblent être bien repérés par les pharmaciens puisqu'ils sont 2,5 fois plus nombreux que ceux avec une consommation « conforme » à avoir eu une mise en garde par leur pharmacien. Sur l'ensemble des demandeurs de d'oxométhane, plus d'un tiers d'entre eux ont déclaré avoir déjà eu une mise en garde par leur pharmacien relative à leur consommation.

3. Cyproheptadine

Dans l'étude ECHO la moitié des demandeurs de cyproheptadine était de sexe féminin, la moyenne d'âge était de 36 ans. Ils prenaient tous cette molécule à des fins orexigène. Ces données sont « connues », peu voire pas retrouvées dans la littérature scientifique, mais retrouvées sur différent forum internet avec un consommation mentionnée en particulier par une population féminine d'origine africaine qui recherche une prise de poids (65) (66) ou une stéatopygie (67).

4. Prométhazine

Molécule mise en avant avec le purple drunk, la prométhazine est l'antihistaminique avec le plus fort taux de refus de réponse de la part des patients, toutefois avec un petit effectif (n=4). Parmi les patients ayant refusés, 3 étaient des jeunes hommes (âges estimés 17, 20 et 30 ans). Une personne ayant répondu au questionnaire, un homme d'environ 20 ans, reconnaît avoir déjà recherché des effets positifs supplémentaires de types « hallucinations ». La question d'usage détourné de cette molécule se pose dans le cas des patients de notre étude.

5. Les antihistaminiques antiH1 de première génération en globalité

Malgré des similitudes pharmacologiques, il n'existe pas un profil unique de patient consommant des antihistaminiques antiH1 de première génération hors RCP. De plus les effets recherchés et les modalités de consommation sont également différents suivant les molécules.

Cette discordance de profils, de caractéristiques de consommation, d'effets recherchés, est également signalée chez les consommateurs de benzodiazépines et d'apparentés aux benzodiazépines. A titre d'exemple, le zolpidem et la zopiclone sont les deux apparentés ayant été commercialisés dans les années 90, avec les mêmes propriétés pharmacodynamiques, des propriétés pharmacocinétiques semblables, la même indication... Pourtant les caractéristiques de dépendance rapportées ne sont pas les mêmes pour les deux molécules, on observe notamment pour le zolpidem deux types de populations avec des troubles de l'usage : la première à finalité hypnotique et répétant les prises durant la nuit, et la seconde à visée stimulante, se caractérisant par une utilisation diurne et des doses extrêmement importantes. Les données concernant le détournement, l'abus et la dépendance pour le zolpidem étaient préoccupantes depuis de nombreuses années et ont abouti à une modification de sa réglementation en 2017, avec prescription sur ordonnance sécurisé. Ce n'est pas le cas du zopiclone avec les données actuelles. (68) (69) (70)

D. Conseil à l'officine

L'identification des profils de consommateurs hors RCP d'antiH1 dans notre étude pourraient permettre aux pharmaciens d'officine de renforcer leur rôle de conseil, notamment :

- En repérant précocement les patients avec une utilisation hors RCP, en particulier pour l'oxomémazine, avec une question simple lors de la vente à un patient avec une demande spontanée : « ressentez-vous des effets positifs/agréables ? »
- En orientant les patients le nécessitant avec, par exemple dans cette étude, les patients prenant de la doxylamine depuis longtemps sans que le médecin ne soit informé. Au-delà d'un certain nombre de délivrance de doxylamine (suivi avec le DP ou l'historique de l'officine) il serait également intéressant d'orienter le patient vers son médecin

Au-delà se pose la question des alternatives chez les patients repérés et enclins à modifier leurs consommations : règles hygiénodietétiques, aromathérapie, phytothérapie, mélatonine, homéopathie

E. Alternative aux antiH1 de première génération

La liste de LAROCHE (71), parue en septembre 2008, est un consensus d'expert des molécules à éviter chez les personnes de plus de 75 ans, qui représente 15% des patients de notre étude. Elle préconise d'éviter les molécules antihistaminiques de première génération car celles-ci présentent des risques effets anticholinergiques, d'effets négatifs sur la cognition, de confusion, de sédation ...

En fonction de l'antihistaminique demandé et de l'effet thérapeutique recherché par le patient, les alternatives possibles sont différentes :

- Pour la prise en charge d'une toux sèche, par exemple il est conseillé d'utiliser des antitussifs non opiacés, non antihistaminiques comme par exemple l'oxeladine (Paxeladine®)(72) ou le clobutinol (retiré du marché en France en 2011).
- Dans le soulagement des rhinites, la solution thérapeutique de remplacement proposée est celle du lavage des fosses nasales au sérum physiologique.
- Pour la prise en charge des troubles du sommeil, les auteurs conseillent des benzodiazépines à demi-vies courtes à des doses inférieures ou divisées par 2 par rapport à celles prescrites à un adulte jeune. Toutefois cette alternative suggérée par Laroche et ses co-auteurs est questionnable compte-tenu du risque d'instauration d'une dépendance et des risques liés à la prise de benzodiazépines chez le sujet âgé (chute, troubles de la mémoire...). Dans son rôle de conseil, le pharmacien dispose d'alternatives thérapeutiques (phytothérapie, aromathérapie..) qu'il pourrait être judicieux de proposer en première intention avant une orientation médicale en cas d'échec thérapeutique.
- Un antihistaminique antiH1 de seconde génération est à privilégier lors de manifestations allergiques.
- Les antinauséeux sont également à éviter, les auteurs de la liste publiée en 2008 conseillaient la dompéridone, depuis décriée pour son effet torsadogène. Toutefois, la prise en charge des nausées et vomissements chez une personne âgée nécessitent un interrogatoire méticuleux de la part du pharmacien, une orientation médicale étant souvent nécessaire. Dans le cas de la cinétose, principale indication des antiH1 « antinauséeux », là encore le pharmacien peut proposer des alternatives en homéopathie, phytothérapie et prodiguer des conseils non médicamenteux (ne pas lire, être le pilote du véhicule si possible, se mettre à la place avant...)

F. Changement de réglementation ?

Dans les cas d'usages détournés, les autorités sanitaires commencent par informer les professionnels de santé du risque d'abus ou de détournements des molécules, comme la lettre de mars 2016 à propos des antiH1 et de la codéine (34). Dans certains cas, comme celui de la codéine, une fin de liste d'exonération ou une inscription sur la liste des substances vénéneuse a été décidée (73). Sans remettre en cause la nécessité d'une telle mesure, celle-ci a également pour conséquence de limiter considérablement le panel de molécule dans le conseil du pharmacien à l'officine, que ce soit pour la prise en charge de la douleur ou d'une toux non productive.

Dans notre étude le taux de patient présentant une utilisation hors RCP est important, en particulier à visée hypnotique. Que ce soit la doxylamine prise sur une longue durée ou les autres antiH1, ou l'oxomémazine, pris de façon détournée notamment dans cette indication. Des points d'information concernant les antiH1 ont déjà été diffusé par les autorités sanitaires aboutissant au retrait d'inscription sur la liste des médicaments en accès libre, comme par exemple la diphenhydramine et le diménhydrinate (9).

Si des décisions réglementaires devaient être prise par rapport aux antihistaminiques H1, elles auraient également un impact important pour le pharmacien, en limitant considérablement son rôle de conseil. Avec par exemple dans la prise en charge de la toux sèche, la seule présence sur le marché de sirop à base de plante, avec une AMM ou non (Dispositifs médicaux, compléments alimentaires).

De plus, les patients auront toujours un trouble du sommeil à soulager, il y a donc un risque de voir apparaître des ordonnances falsifiées, comme cela a été le cas pour la codéine : en 2017, année du changement réglementaire, le taux d'ordonnance falsifiée dans l'enquête OSIAP pour la codéine a atteint plus de 8% pour l'association codéine-paracétamol et 5% pour les spécialités de codéine à visée antitussive (il était inférieur à 1% les années précédente)(74)

Ces patients seront donc à orienter chez un médecin pour la prise en charge des troubles du sommeil, soit le prescripteur continue avec un antiH1 soit celui-ci bascule le patient sur une benzodiazépine ou apparentée.

Cependant, à la lecture des données de l'étude ECHO, une surveillance renforcée lors de la délivrance semble indispensable. Afin d'éviter des modifications réglementaires avec des conséquences préjudiciables pour le patient, pour le pharmacien (en limitant son rôle de conseil), pour les médecins (augmentation du nombre de consultations alors que les cabinets médicaux sont déjà surchargés), pour l'Assurance Maladie (augmentation des dépenses)...un changement d'habitude lors de la délivrance à l'officine avec une inscription obligatoire sur le DP du patient pourrait être un compromis pour limiter le mésusage et la survenue d'interaction médicamenteuse. En effet, avec 21 543 pharmacies (99,9%) raccordées au DP et plus de 38 millions de personnes l'ayant ouvert au 1^{er} juin 2019(75), cet outil, peu utilisé, permettrait un suivi de la consommation par les patients (durée et fréquence de prises). Bien entendu, la limite du DP nécessite d'avoir la carte vitale de la personne concernée par la prise de cette molécule, l'achat pour une tierce personne pourrait toujours servir d'excuse et faire passer outre l'inscription sur le DP...mais dans ce cas le pharmacien dispose alors de son droit de refus de délivrance si l'intérêt de la santé du patient lui semble l'exiger.

Conclusion

La consommation des antihistaminiques antiH1 de première génération et leur potentiel usage détourné a été mis en avant par l'ANSM en mars 2016 avec la recrudescence de leur utilisation dans les cocktails type purple drunk. Ce mésusage était ciblé sur une population plutôt jeune et utilisant surtout de la prométhazine. Toutefois les pharmaciens rapportent régulièrement des mésusages de doxylamine ou d'oxomémazine. À notre connaissance, aucune étude publiée dans la littérature n'avait jusqu'alors établi la prévalence des mésusages pour l'ensemble des antihistaminiques antiH1 de première génération.

Notre étude, novatrice de par l'analyse de l'ensemble des molécules antihistaminiques antiH1 de première génération, et avec une participation importante, a donné lieu au recueil de diverses données. Elle nous a notamment permis d'établir un taux de consommation hors RCP en fonction de l'antiH1 demandé et surtout d'esquisser des profils de patients présentant ces consommations, différents par exemple entre l'oxomémazine et la doxylamine. Ces profils pourraient servir de base de travail pour l'élaboration d'outils ou au moins de réflexion afin d'apporter une aide aux pharmaciens d'officine dans le repérage précoce et leur prise en charge de ces patients.

Annexes

ANNEXE n°1 : QUESTIONNAIRE ETUDE ECHO



Étude ECHO (Evaluation de la Consommation des antiHistaminiques en Officine):

Evaluation de la consommation des antihistaminiques H1 de première génération en vente libre en officine

PATIENT n° :

Nom de l'étudiant :
Département :
Courriel (étudiant ou pharmacie) pour envoi accusé de réception :
Nom de la pharmacie et tampon :

♦ sexe : ☐ femme ☐ homme
♦ âge : _____ ans
♦ activité professionnelle ? ☐ oui ☐ non
Si non : ☐ étudiant(e) ☐ sans emploi ☐ retraité(e)
☐ autre : _____.

Nom du médicament (spécialité): _____.

Nom de l'antihistaminique H1 de première génération : _____.

Sous quelle forme ?

☐ Sirop ☐ Comprimés, gélules ☐ Sticks buvables/sachet(s) ☐ autre :

- 1- Ce médicament vous a-t-il été conseillé ? ☐ oui ☐ non
Si oui par qui : ☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ autre : _____
- 2- Pour soulager quel problème de santé prenez-vous ce médicament ?
☐ Rhume ☐ Toux ☐ Troubles du sommeil ☐ Allergies ☐ Mal des transports
☐ Nausées ☐ Autre(s) : _____
- 3- Ressentez-vous d'autre(s) effet(s) lorsque vous prenez ce médicament ? ☐ oui ☐ non
Si oui,
☐ agréables, lesquels : _____
☐ désagréables, lesquels : _____
- 4- Recherchez-vous ces effets (décrits à la question 3) ?
☐ oui, précisez lesquels : _____
☐ non
- 5- Vous est-il déjà arrivé de prendre ce médicament spécifiquement pour ces effets (décrits à la question 3) ?
☐ oui, précisez lesquels : _____ ☐ non
Si oui, vous est-il arrivé d'associer ce médicament avec un autre médicament (ou substance) pour augmenter l'effet ?
☐ oui, précisez lesquels : _____ ☐ non
- 6- De quand date la **première prise** de ce médicament ? ☐ il s'agit de la première fois
..... Jour(s) / Semaine(s) / Mois / Année(s)
- 7- Depuis quand prenez-vous ce médicament **pour cet épisode** ?
..... Jour(s) / Semaine(s) / Mois / Année(s)
- 8- Prenez-vous ce médicament régulièrement ? ☐ oui ☐ non
Si oui, est-ce : ☐ tous les jours ☐ plusieurs fois par semaine ☐ 1 fois par semaine
☐ 1 fois par mois ☐ autre : _____
- 9- Quelle dose maximum de ce médicament consommez-vous **par prise**? (en nombre de comprimés, cuillères à soupe ...)
..... ☐ comprimé(s)/gélule(s) ☐ bouchon(s) doseur ☐ cuillères à café
☐ stick(s)/sachet(s) ☐ Autre forme :
- 10- Quelle dose maximum de ce médicament consommez-vous **par jour**? (en nombre de comprimés, cuillères à soupe ...)
..... ☐ comprimé(s)/gélule(s) ☐ bouchon(s) doseur ☐ cuillères à café
☐ stick(s)/sachet(s) ☐ Autre forme :
- 11- Prenez-vous ce médicament par voie orale ? ☐ oui ☐ non
Si non, quelle est la voie d'administration ? _____
- 12- Votre médecin est-il informé que vous prenez ce médicament ? ☐ oui ☐ non
- 13- Est-il déjà arrivé qu'un pharmacien vous mette en garde à propos de votre consommation de ce médicament ? ☐ oui ☐ non
- 14- Est-il déjà arrivé qu'un pharmacien limite le nombre de boîtes qu'il vous délivre ou qu'il refuse de vous délivrer ce médicament ? ☐ oui ☐ non
Si oui, avez-vous cherché à l'obtenir par un autre moyen (entourage, autre pharmacie...):
☐ oui ☐ non

- 15- le patient prend-t'il d'autres médicaments en automédication (A) ou prescrits (P) (noter, entre parenthèses, la lettre correspondante au médicament inscrit) ...
☐ ...aux propriétés antihistaminiques, lesquels :
☐ ...aux propriétés atropiniques, lesquels :
☐ ...aux propriétés sédatives, lesquels :

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette étude

ANNEXE n°2 : NOTICE D'INFORMATION PATIENT



Note d'information pour la participation à la recherche non interventionnelle

« Evaluation de la Consommation des antihistaminiques H1 de première génération en vente libre à l'Officine »

Titre abrégé : « ECHO »

Investigateur-coordonnateur

Dr Marylène GUERLAIS
CEIP-Addictovigilance
Service de pharmacologie du CHU de Nantes
9 quai Moncousu – 44093 Nantes
Téléphone : 02 40 08 40 81

Etablissement responsable de la recherche

CHU de Nantes
5 allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes
Contact : Direction de la recherche
Téléphone : 02 53 48 28 35

Les antihistaminiques H1 de première génération sont des médicaments utilisés dans de nombreuses indications (allergies, traitement du rhume, de la toux, des troubles du sommeil...) et pour la plupart ils sont disponibles sans ordonnance en pharmacie d'officine. Une étude du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) du CHU de Nantes, en collaboration avec l'Université de Nantes (UFR des Sciences Pharmaceutiques), est actuellement menée dans les Pays de la Loire afin d'évaluer les consommations des médicaments contenant un antihistaminique de première génération, disponible en vente libre en pharmacie d'officine. Cette étude est réalisée par les étudiants en pharmacie au cours de leur stage de fin d'étude et les données feront l'objet du travail de thèse d'un étudiant en pharmacie. Vous avez demandé à acheter un médicament contenant une substance de la famille des antihistaminiques H1 de première génération, c'est la raison pour laquelle l'étudiant stagiaire qui vous a délivré votre traitement, ou votre pharmacien, vous a proposé de participer à cette étude. Un fichier informatique contenant les données de votre prise en charge habituelle sera constitué pour les besoins de la recherche. Aucune donnée nominative ou permettant de vous identifier indirectement ne sera inscrite sur le questionnaire ni enregistrée sur ce fichier. Ainsi, **les données de ce questionnaire sont parfaitement anonymes**, à aucun moment vous ne pourrez être identifié à partir de ces données.

Votre participation à cette étude est volontaire et vous êtes tout à fait en droit de refuser d'y participer. Vous pourrez exprimer votre refus de répondre à ce questionnaire auprès de l'étudiant ou du pharmacien qui vous proposera de le remplir. Ce refus n'aura **aucune conséquence sur votre relation avec le personnel de la pharmacie**. Il n'y a ni contrainte ni bénéfice personnel à attendre de cette étude.

La personne qui vous a proposé de participer à l'étude pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche et pourra répondre à vos questions.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé (GNEDS).

Vous êtes en droit d'accepter ou non de participer à cette étude. Si vous êtes d'accord pour participer il vous suffit de compléter le questionnaire avec l'étudiant.

Cette recherche est conforme :

- aux articles L. 1121-1 à L. 1126-12 du code de la santé publique relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

- à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles

- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)

Pour toute question générale sur le traitement de vos données :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche
5 allée de l'Île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

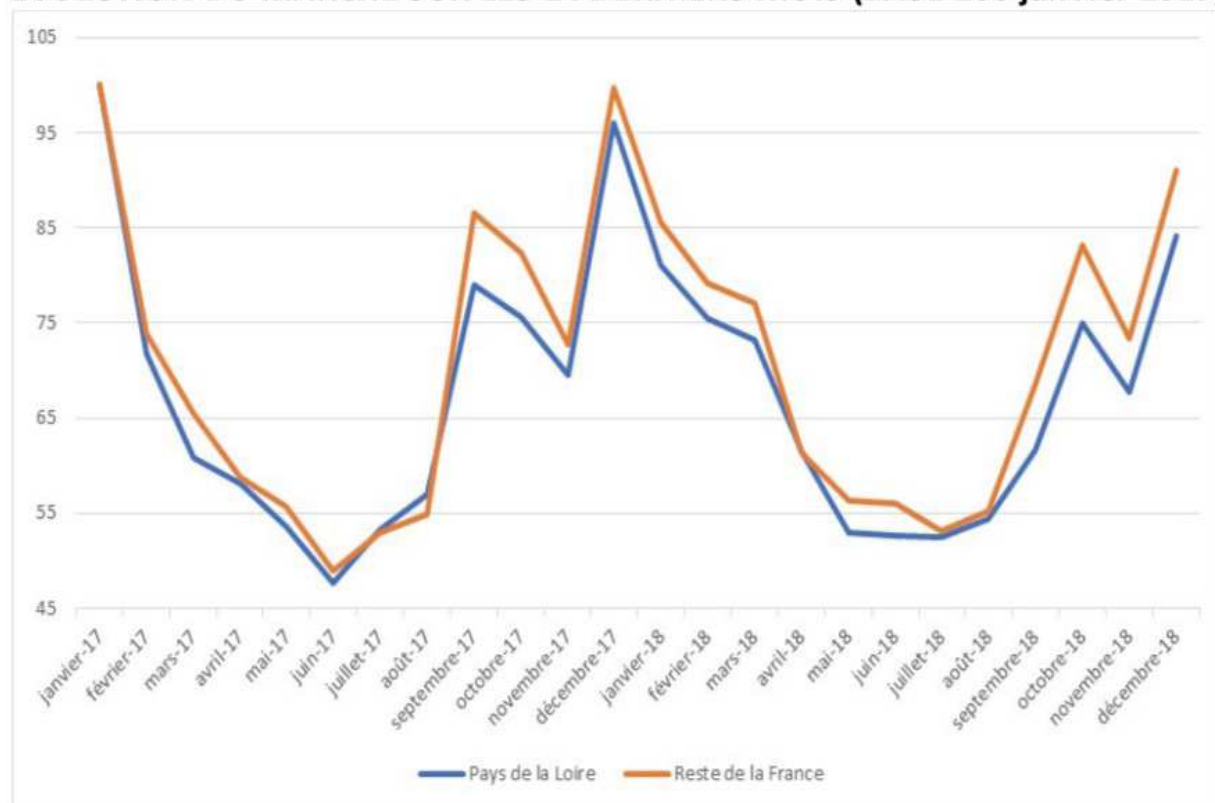
Le Délégué à la Protection des Données (DPO) :

vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Nous vous remercions par avance pour votre participation

Version N°1 du 29/11/2018

EVOLUTION DU MARCHÉ SUR LES 24 DERNIERS MOIS (BASE 100 janvier 2017)



EVOLUTION PAR PRINCIPE ACTIF (2018 VS. 2017)

PRNcipe Actif	PAYS DE LA LOIRE		RESTE DE LA France	
	QUANTITE MOYENNE VENDUE 2018	EVOLUTION	QUANTITE MOYENNE VENDUE 2018	EVOLUTION
DIPHÉNHYDRAMINE	76	-26,11%	94	-19,79%
PROMÉTHAZINE	9	-13,97%	10	-25,55%
CHLORPHÉNIRAMINE	10	-38,43%	15	-28,72%
CYPROHEPTADINE	4	9,12%	10	4,58%
DIMENHYDRINATE	11	6,27%	9	-3,21%
DOXYLAMINE	627	0,25%	542	2,99%
PHÉNIRAMINE	11	-9,30%	12	1,28%
CHLORPHÉNAMINE	75	-33,63%	73	-29,86%
DEXCHLORPHÉNIRAMINE	7	9,91%	14	13,08%
OXOMÉMAZINE	260	12,48%	258	14,06%
TOTAL	1088	-3,70%	1038	-1,38%

TOP 10 PAYS DE LA LOIRE

CODE EAN	PRODUIT	PRINCIPE ACTIF
3400936751934	DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400937307628	TOPLEXIL 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique	OXOMÉMAZINE
3400934474637	HUMEX RHUME, comprimé et gélule	CHLORPHÉNAMINE
3400935753274	ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé	DIPHÉNHYDRAMINE
3400935957849	TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop	OXOMÉMAZINE
3400926689896	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400949215249	HUMEX TOUX SECHE OXOMEMAZINE 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique	OXOMÉMAZINE
3400926689957	DOXYLAMINE MYLAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400926689728	DOXYLAMINE SANDOZ CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400936986046	DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé	DOXYLAMINE

TOP 10 RESTE DE LA France

CODE EAN	PRODUIT	PRINCIPE ACTIF
3400936751934	DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400937307628	TOPLEXIL 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique	OXOMÉMAZINE
3400935753274	ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé	DIPHÉNHYDRAMINE
3400934474637	HUMEX RHUME, comprimé et gélule	CHLORPHÉNAMINE
3400935957849	TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop	OXOMÉMAZINE
3400926689957	DOXYLAMINE MYLAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400949215249	HUMEX TOUX SECHE OXOMEMAZINE 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique	OXOMÉMAZINE
3400936986046	DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé	DOXYLAMINE
3400926689896	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	DOXYLAMINE
3400949244393	OXOMÉMAZINE COOPER 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique	OXOMÉMAZINE

Bibliographie

1. Pierre BEAULIEAU, Vincent PICHETTE, Julie DESROCHES, Patrick DE SOUICH. Précis de pharmacologie - du fondamental à la clinique. deuxième édition. canada: Les Presses de l'Université de Montréal; 1043 p.
2. LANDRY Y, GIES J-P. PHARMACOLOGIE - Des cibles vers l'indication thérapeutique. DUNOD;
3. Résumé des caractéristiques du produit - MODAFINIL ARROW 100 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 déc 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63676077&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
4. VIDAL - Recherche : alphabloquant [Internet]. [cité 31 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:alphabloquant/>
5. Berdai MA, Labib S, Chetouani K, Harandou M. Atropa Belladonna intoxication: a case report. Pan Afr Med J [Internet]. 17 avr 2012 [cité 21 juin 2018];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361210/>
6. G. KATZUNG B. Pharmacologie fondamentale et clinique - 9ème édition. PICCIN;
7. VIDAL - Classification Vidal [Internet]. [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/>
8. Risque d'abus et d'usage détourné avec les antinaupathiques diménhydrinate (Mercalm®, Nausicalm®) et diphénhydramine (Nautamine®). | Pharmacovigilance [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/ceip/>
9. Mercalm, Nausicalm (diménhydrinate), Nautamine (diphénhydramine) : Risque d'abus et d'usage détourné - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mercalm-Nausicalm-dimenhydrinate-Nautamine-diphenhydramine-Risque-d-abus-et-d-usage-detourne-Point-d-information>
10. Fiche info - PHENERGAN 0,1 POUR CENT, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65182668>
11. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/61988466](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/61988466)
12. VIDAL - Ulcère gastroduodéal - Prise en charge [Internet]. [cité 31 déc 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1498/ulcere_gastroduodenal/prise_en_charge/
13. DSM-V - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. ELSEVIER MASSON;
14. DSM-IV-TR - Manuel diagnostique et statistique des troubles mantaux. 4^e-texte révisé éd. MASSON;

15. OMS | Utilisation nocive pour la santé [Internet]. WHO. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition2/fr/
16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. AFSSAPS Glossaire vigilances mai 2011 [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/content/download/33606/440491/version/2/file/Glossaire-vigilances-mai-2011.pdf>
17. REYNAUD M, KARILA L, AUBIN H-J, BENYAMINA A. Traité d'addictologie - 2^{ème} édition. Lavoisier;
18. PHÉNOMÈNES ÉMERGENTS LIÉS AUX DROGUES EN 2010 - TENDANCES RÉCENTES SUR LE SITE DE BORDEAUX [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/bord10.pdf>
19. INFOS - Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux - n°84 Janvier 2006 [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/pharmacovigilance/INFOS_pdf/84_2006-01.pdf
20. COMITE TECHNIQUE DES CENTRES D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE (EXTRAIT DU COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU 25 SEPTEMBRE 2014) [Internet]. [cité 24 août 2018]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/f584af673f07eca aec7a4456068cafaf.pdf
21. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. PLOS ONE. 3 oct 2013;8(10):e76499.
22. Soumission chimique - Resultats de l'enquete 2016. :2.
23. RESULTATS DE L'ENQUETE NATIONALE 2003-2005 Soumission chimique [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/2aa3678860194f 894fc6fb43525da8b5.pdf
24. Séance n°13 Commission des stupéfiants et psychotropes Compte rendu de la séance du 17 décembre 2015.
25. Commission des stupefiants et psychotropes Scéance n°10 - 12 février 2015 - Approuvé le 25 juin 2015 [Internet]. [cité 6 janv 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/3de3cb988a1434 22c1856947aa0bc317.pdf
26. CEIP-A NANTES. IN-DEPENDANCE. juill 2015;(22).
27. BESSEAU C. Le pharmacien d'officine et la délivrance des médicaments aux mineurs : état des lieux dans les Pays de la Loire et analyse des besoins des pharmaciens. [Nantes]: UFR pharmacie Nantes; 2017.
28. Ces rappeurs français qui boivent de la codéine « comme du jus de pomme » [Internet]. L'Express.fr. 2016 [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/culture/musique/ces-rappeurs-francais-qui-boivent-de-la-codeine-comme-du-jus-de-pomme_1789275.html

29. Le rappeur américain Mac Miller est mort d'une overdose «accidentelle» [Internet]. www.cnews.fr. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cnews.fr/people/2018-11-05/le-rappeur-americain-mac-miller-est-mort-dune-overdose-accidentelle-793517>
30. [syntheseTREND2016_Bordeaux.pdf](#) [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/syntheseTREND2016_Bordeaux.pdf
31. Résumé des caractéristiques du produit - EUPHON, sirop - Base de données publique des médicaments.
32. Résumé des caractéristiques du produit - PHENERGAN 0,1 POUR CENT, sirop - Base de données publique des médicaments.pdf.
33. Thesaurus des interactions médicamenteuses - mars 2018 [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf)
34. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 juill 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>
35. [syntheseTREND2017_Bordeaux.pdf](#) [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/syntheseTREND2017_Bordeaux.pdf
36. [Cahier+thématique+7+-+La+lutte+contre+le+mésusage+du+médicament.pdf](#) [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218947/1249970/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+7+-+La+lutte+contre+le+m%C3%A9susage+du+m%C3%A9dicament.pdf>
37. SOUMISSION CHIMIQUE - RESULTATS DE L'ENQUETE 2015.
38. SOUMISSION CHIMIQUE - RESULTATS DE L'ENQUETE 2017.
39. Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62382724&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
40. Informations pour les professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.an-sm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Informations-pour-les-professionnels-de-sante/\(offset\)/2](https://www.an-sm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Informations-pour-les-professionnels-de-sante/(offset)/2)
41. Code de la santé publique - Article R4235-61. Code de la santé publique.
42. Commission des stupefiants et psychotropes. :3.
43. Médicaments en accès direct - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.an-sm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](https://www.an-sm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0)

44. Syte JW, Khan IA. Prolonged QT interval with markedly abnormal ventricular repolarization in diphenhydramine overdose. *Int J Cardiol.* 18 mars 2005;99(2):333-5.
45. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2002;26(1):61-7.
46. Botch-Jones SR, Johnson R, Kleinschmidt K, Bashaw S, Ordonez J. Diphenhydramine's role in death investigations: an examination of diphenhydramine prevalence in 2 US geographical areas. *Am J Forensic Med Pathol.* sept 2014;35(3):181-5.
47. Allotey P. « Social Medication » and the Control of Children: A Qualitative Study of Over-the-Counter Medication Among Australian Children. *PEDIATRICS.* 1 sept 2004;114(3):e378-83.
48. Abraham O, Schleiden L, Albert SM. Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):808-17.
49. L'assistante maternelle ne supportait d'entendre des bébés pleurer [Internet]. 2013 [cité 2 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.franceinter.fr/societe/l-assistante-maternelle-ne-supportait-d-entendre-des-bebes-pleurer>
50. Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Médecine Sommeil.* déc 2007;4(14):5-27.
51. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60028495&typedoc=R>
52. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Doxylamine - Grossesse et allaitement [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=donormyl>
53. Résumé des caractéristiques du produit - TOPLEXIL 0,33 mg/ml, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62982231&typedoc=R>
54. Résumé des caractéristiques du produit - ACTIFED RHUME, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69928332&typedoc=R>
55. Résumé des caractéristiques du produit - NAUTAMINE, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62444574&typedoc=R>
56. Résumé des caractéristiques du produit - ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60206332&typedoc=R>
57. Résumé des caractéristiques du produit - PERIACTINE 4 mg, comprimé -

- Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67231270&typedoc=R>
58. Résumé des caractéristiques du produit - FERVEX ADULTES, granulés pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69329731&typedoc=R>
59. Résumé des caractéristiques du produit - HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68144352&typedoc=R>
60. Nombre d'habitants et densité - ORES Pays de la Loire [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://ores.paysdelaloire.fr/842-nombre-d-habitants-et-densite.htm>
61. Données régionales - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Carte-regionale-DP-en-Pharmacie-a-Usage-Interieur/Donnees-regionales>
62. 16eme-barometre-afipa-du-selfcare-2017-et-4eme-observatoire-europeen-automedication-2016.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.afipa.org/wp-content/uploads/2018/02/16eme-barometre-afipa-du-selfcare-2017-et-4eme-observatoire-europeen-automedication-2016.pdf>
63. La consommation de médicaments non prescrits. 2001;8.
64. Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, Gérardin M, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Subst Use Misuse*. févr 2015;50(3):320-7.
65. Grossir avec PERIACTINE et FENUGREC?!? - Page : 4 - Grossir - FORUM Nutrition [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: http://forum.doctissimo.fr/nutrition/grossir/grossir-periactine-fenugrec-sujet_145661_4.htm
66. PERIACTINE POUR GROSSIR [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://www.yabiladi.com/forum/periactine-pour-grossir-79-8749366.html>
67. [e-med] (5)Du détournement des indications de certains médicaments [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <http://lists.healthnet.org/archive/html/e-med/2009-02/msg00085.html>
68. Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, Grall-Bronnec M, Pivette J, Chaslerie A, et al. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 nov 2013;69(11):1965-72.
69. Vella - 2019 - DIRECTION DES MÉDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATR.pdf [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4d14362b574ca5333c9ce22a6629f61c.pdf
70. ZZ drugs : deux vrais-faux jumeaux ? Potentiel d'abus et de dépendance de la zopiclone et du zolpidem [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur:

<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/23258.pdf>

71. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Médecine Interne. juill 2009;30(7):592-601.

72. Résumé des caractéristiques du produit - PAXELADINE 0,2 POUR CENT, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66856803&typedoc=R#RcpPremiereAutorisation>

73. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses.

74. [plaquette_osiap_2017.pdf](http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf) [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2017.pdf

75. Nombre total PUI - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Carte-regionale-DP-en-Pharmacie-a-Usage-Interieur/Nombre-total-PUI>

Vu, le Président du jury,

PINEAU Alain

Vu, le Directeur de thèse,

GUERLAIS Marylène

Vu, le Directeur de l'UFR,

GRIMANDI Gaël

Nom – Prénom : LEEUWS Louis-Marie**Titre de la thèse :**

Usages et mésusages des antihistaminiques H1 de première génération disponibles en vente libre : état des lieux dans les Pays de la Loire

Résumé de la thèse :

Les antihistaminiques H1 (antiH1) de première génération disponibles en vente libre sont actuellement utilisés dans de nombreuses indications. Alors que les données dans la littérature mentionnant un mésusage de leur utilisation sont rares, les pharmaciens d'officine le rapportent régulièrement. Un état des lieux des usages et mésusages était nécessaire. L'étude réalisée au cours de cette thèse, ECHO, a pour objectif principal de déterminer la prévalence des consommations d'antiH1 de première génération non conforme au RCP.

Cette étude a été réalisée en 2019 dans les pharmacies d'officine des Pays de la Loire. Un questionnaire était proposé à tout patient majeur se présentant avec une demande spontanée d'antiH1 de première génération disponible en vente libre.

Les données de 433 patients ont été analysées, concernant principalement la doxylamine (n=238) et l'oxomémazine (n=99). Pour chacun d'eux une consommation hors RCP a été repérée pour plus de 40% des patients (45,4% et 40,4% respectivement). La doxylamine est souvent consommée sur une longue durée et/ou à des doses élevées chez les personnes âgées. Pour l'oxomémazine une recherche d'effet sédatif est rapportée par 25% des patients, ceux ressentant des effets agréables ont un risque 7 fois supérieur aux autres d'avoir une consommation non conforme au RCP. Parmi les autres antiH1, la cyproheptadine est toujours prise par des femmes dans un usage détourné à visée orexigène (n=6). La prométhazine, également peu demandée (n=4), est consommée à visée hallucinogène par un jeune homme.

Notre étude a permis de mettre en évidence un taux de détournement important des antiH1 étudiés et d'établir différents profils de consommateurs. Ces données pourraient permettre l'élaboration d'outils afin de faciliter le repérage précoce, la prise en charge de ces patients et l'orientation si besoin par les pharmaciens d'officine.

MOTS CLÉS :

ANTIISTAMINIQUES, MÉSUSAGE, DÉTOURNEMENT, PHARMACIE, OFFICINE

JURY :

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme GUERLAIS Marylène, Docteur en pharmacie,
praticien attaché, CEIP-A de Nantes

Mr ROUX Philippe, Docteur en pharmacie

Mr SEMELIN Philippe, Docteur en pharmacie

Adresse de l'auteur : 55 rue de la belle olonnaise 85340 Les Sables d'Olonne