



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2021

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 juin 2021, sur un sujet dédié à :

**MÉSUSAGES DU FENTANYL TRANSMUQUEUX
ANALYSE DES DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE
POUR LA RÉGION GRAND EST DE 2016 À 2019**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Johan THIERY

né le 27 novembre 1994

Membres du Jury

Président : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme Valérie GIBAJA-HENRION, Docteur en pharmacie – Praticien Hospitalier –
CHRU Nancy
Mme Marie SOCHA, Docteur en pharmacie – Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier – CHRU Nancy
Mme Dominique SEYER, Médecin-conseil chef – Direction Régionale du Service
Médical Grand Est

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDIAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE ^H	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

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

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

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

REMERCIEMENTS

À mon président de jury et co-directeur de thèse, Monsieur le Professeur Luc Ferrari, Professeur des Universités, je tiens à vous remercier pour les enseignements que vous m'avez apportés au cours des 6 années d'études de pharmacie. Vous me faites l'honneur de présider le jury, de co-diriger cette thèse, et de juger mon travail. Je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Valérie Gibaja, Docteur en Pharmacie - Praticien Hospitalier au CEIP-A du CHRU de Nancy, j'ai eu l'honneur que vous ayez accepté de diriger ma thèse.

La disponibilité dont vous avez fait preuve, vos encouragements, vos connaissances avisées sur le sujet m'ont été précieux.

Merci pour la confiance et les remarques apportées tout au long de la rédaction de thèse, qui m'ont été très bénéfiques. Je vous en remercie bien sincèrement.

À mes juges,

Madame le Docteur Dominique Seyer, Médecin-conseil chef de service à la Direction Régionale du Service Médical Grand Est, je suis très honoré que vous ayez accepté de faire partie des membres du jury lors de la soutenance de ma thèse.

Je vous suis reconnaissant de m'avoir mis en relation avec la DRSM Grand Est, afin d'obtenir les données de remboursements sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé.

Je tiens donc à vous remercier et à vous exprimer toute ma reconnaissance.

Madame le Docteur Marie Socha, Docteur en pharmacie – Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier au CHRU Nancy, merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Je suis honoré que vous jugiez mon travail. Pour votre disponibilité, vos enseignements, vos encouragements lors de mon passage du concours de l'internat, je vous adresse tous mes remerciements et vous témoigne mon profond respect.

Je tiens aussi à remercier,

Madame Ouarda Pereira, Cadre Manager de la Cellule de Statistiques Appliquées - Service Statistiques à la Direction Régionale du Service Médical Grand Est, pour votre accueil à la DRSM Grand Est, pour votre travail conséquent de requêtes mis en œuvre, pour votre disponibilité et votre investissement, soyez assurée de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Madame Delphine Cerejo, Manager opérationnel du Service Statistiques à la Direction Régionale du Service Médical Grand Est, d'avoir effectué les requêtes nécessaires mais aussi d'avoir pris le temps de répondre à mes questions et d'avoir relu la partie « étude des données de l'assurance maladie pour la région Grand Est de 2016 à 2019 ». Je vous remercie pour votre contribution à ce travail. Je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance.

À mes parents,

Je vous remercie de m'avoir permis de faire ces études. Vous m'avez soutenu durant toutes ces années universitaires. Vos encouragements constants m'ont permis de poursuivre mes études dans un domaine qui me tient tant à cœur.

À ma famille,

Merci pour votre soutien ainsi que vos encouragements qui m'ont permis d'avancer et de garder confiance en moi.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	- 1 -
--------------------------	--------------

I. Généralités sur le fentanyl	- 3 -
---	--------------

A. Historique (6–8)	- 3 -
---------------------------	-------

1. Vers une découverte majeure dans l'anesthésie et l'analgésie.....	- 3 -
--	-------

2. La première forme galénique : la forme injectable	- 4 -
--	-------

3. La deuxième forme galénique : la forme transdermique.....	- 7 -
--	-------

B. Présentation de la molécule	- 8 -
--------------------------------------	-------

1. Structure physicochimique.....	- 8 -
-----------------------------------	-------

a) Introduction	- 8 -
-----------------------	-------

b) Synthèse	- 9 -
-------------------	-------

c) Activité du fentanyl	- 9 -
-------------------------------	-------

2. Les formes galéniques du fentanyl et de ses dérivés administrés par voie transmuqueuse en France (15,23–29).....	- 10 -
---	--------

a) Les comprimés avec applicateur buccal	- 10 -
--	--------

b) Les comprimés gingivaux	- 11 -
----------------------------------	--------

c) Les comprimés sublinguaux.....	- 12 -
-----------------------------------	--------

d) Les films orodispersibles	- 13 -
------------------------------------	--------

e) Les solutions pour pulvérisation nasale	- 14 -
--	--------

3. Avis de la Haute Autorité de Santé : Service Médical Rendu et Amélioration du Service Médical Rendu	- 16 -
--	--------

C. Propriétés pharmacologiques du fentanyl administré par voie transmuqueuse	- 17 -
--	--------

1. Propriétés pharmacodynamiques (21,43,44)	- 17 -
---	--------

2. Propriétés pharmacocinétiques (15,23–29,46).....	- 20 -
---	--------

a) Absorption	- 20 -
---------------------	--------

b) Distribution	- 22 -
-----------------------	--------

c) Métabolisation	- 22 -
d) Élimination.....	- 22 -
D. Utilisation du fentanyl administré par voie transmuqueuse	- 23 -
1. Indication unique et posologie.....	- 23 -
2. Conditions de prescription et de délivrance	- 26 -
3. Rôle du pharmacien dans la délivrance du fentanyl administré par voie transmuqueuse	- 27 -
E. Effets indésirables (15,23-29).....	- 30 -
1. Effets indésirables fréquents	- 30 -
2. Effets indésirables rares et/ou graves.....	- 30 -
3. Les risques de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage-	31 -
4. Surdosage.....	- 32 -
F. Interactions médicamenteuses et contre-indications (15,23-29) ...	- 32 -
1. Interactions médicamenteuses	- 32 -
2. Contre-indications	- 33 -
II. La place des plans de gestion des risques dans la pharmacosurveillance du fentanyl transmuqueux.....	- 34 -
A. Qu'est-ce l'addictovigilance ?	- 34 -
1. Définition de termes utilisés en addictovigilance	- 34 -
a) Substance psychoactive	- 34 -
b) Le mésusage (65,66)	- 35 -
c) La pharmacodépendance, l'abus et la pharmacodépendance ou abus grave	- 35 -
2. Le développement d'un réseau d'addictovigilance spécialisé (68,69). -	36 -
3. La création des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance.....	- 39 -
4. Les outils spécifiques de l'addictovigilance	- 44 -

a)	Les outils d'évaluation gérés par les CEIP-A (88–91).....	- 44 -
5.	Les autres données disponibles : les dispositifs de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)	- 47 -
B.	Une extension de la pharmacosurveillance : Les Plans de Gestion des Risques.....	- 48 -
1.	La création des Plans de Gestion des Risques (95–97).....	- 48 -
2.	Objectifs et mise en œuvre	- 49 -
3.	Composition des PGR pour un produit psychoactif.....	- 50 -
4.	Les risques encourus avec les spécialités de FAR	- 51 -
5.	Les plans de minimisation du risque pour les spécialités de FAR.....	- 52 -
C.	Mésusages du fentanyl	- 53 -
1.	Différents types de mésusages du fentanyl	- 53 -
a)	Mésusages liés à la prescription	- 53 -
b)	Mésusages liés à la dispensation	- 54 -
c)	Mésusages liés à son usage.....	- 54 -
d)	Mésusages liés au nomadisme	- 54 -
e)	Mésusages liés à un usage récréatif, un abus, une dépendance	- 55 -
2.	La dépendance liée au fentanyl	- 55 -
a)	Rappel neurobiologique de la dépendance (43,106,107).....	- 55 -
b)	Les effets recherchés.....	- 56 -
D.	Les conclusions du suivi national d'addictovigilance	- 57 -
III.	Étude des données de l'assurance maladie pour la région Grand Est de 2016 à 2019	- 60 -
A.	Introduction.....	- 60 -
B.	Objectifs	- 61 -
C.	Matériels et méthodes.....	- 61 -
1.	Sources des données et période d'étude.....	- 61 -

2.	Type d'étude	- 61 -
3.	Critères d'inclusion dans l'étude	- 61 -
4.	Formulation des données recueillies.....	- 62 -
5.	Exploitation des données.....	- 64 -
D.	Résultats.....	- 66 -
1.	Description de la population ayant eu au moins un remboursement de médicaments à base de fentanyl	- 66 -
2.	Répartition par classe d'âge des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR.....	- 68 -
3.	Répartition des patients en fonction des spécialités de FAR remboursées par année	- 69 -
4.	Répartition des patients avec ou sans ALD ayant eu au moins un remboursement de FAR.....	- 71 -
5.	Répartition des remboursements de FAR chez des patients ayant une ALD n°30 ou une autre ALD	- 71 -
6.	Dénombrement des patients ayant un traitement de fond opioïde associé - 73 -	
a)	En 2016.....	- 73 -
b)	En 2017.....	- 74 -
c)	En 2018.....	- 76 -
d)	En 2019 :	- 77 -
7.	Les prescripteurs de FAR.....	- 79 -
a)	Chez les patients bénéficiant d'une ALD n°30.....	- 79 -
b)	Chez les patients bénéficiant d'une autre ALD que l'ALD n°30	- 80 -
c)	Chez les patients bénéficiant de l'ALD n°5 ou n°8.....	- 81 -
d)	Chez les patients ne bénéficiant pas d'une ALD	- 81 -
8.	Nombre de prescripteurs par patient.....	- 82 -
9.	Répartition du nombre de pharmacies par spécialité.....	- 85 -
10.	Les patients ayant eu au moins un remboursement de FAR ont-ils des traitements de palier II associés ?	- 86 -

E.	Discussion	- 88 -
1.	Introduction	- 88 -
2.	Les limites méthodologiques de l'étude	- 89 -
a)	Au niveau de la population de l'étude	- 89 -
b)	Au niveau de l'interprétation des données	- 89 -
3.	Discussion des résultats (108,111,120).....	- 90 -
4.	Perspectives et propositions suite aux résultats de l'étude	- 96 -
Conclusion		- 103 -
BIBLIOGRAPHIE.....		- 105 -
ANNEXES.....		- 118 -

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADP :	Accès Douloureux Paroxystiques
ALD :	Affection Longue Durée
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS :	Agence Régionale de Santé
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ASOS :	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
ATC :	Anatomie, Thérapeutique et Chimique
CAARUD :	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CAPTV :	Centre AntiPoison et de ToxicoVigilance
CEIP :	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacovigilance
CEIP-A :	Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacovigilance - Addictovigilance
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNAM :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSAPA :	Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP :	Code de la Santé Publique
CSP PSA :	Comité Scientifique Permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions »
DGS :	Direction Générale de la Santé
DMP :	Dossier Médical Partagé
DP :	Dossier Pharmaceutique
DRAMES :	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DRSM :	Direction Régionale du Service Médical
DTA :	Décès Toxiques par Antalgiques
FAP :	Fentanyl d'Action Prolongée
FAR :	Fentanyl d'Action Rapide
HAS :	Haute Autorité de santé

INCa :	Institut National du Cancer
NOTs :	Notification spontanée
OEDT :	Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT :	Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OFMA :	Observatoire Français des Médicaments Antalgiques
OICS :	Organe International de Contrôle des Stupéfiants
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPEMA :	Observatoire des pharmacodépendances en médecine ambulatoire
OPPIDUM :	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP :	Ordonnances Suspectes – Indicateur d’Abus Possible
PGR :	Plan de Gestion des Risques
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SINTES :	Système d’Identification National des Toxiques Et des Substances
SMR :	Service Médical Rendu
SNC :	Système Nerveux Central
SNDS :	Système National des Données de Santé
TREND :	Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique du cycle pipéridine et de la morphine	3 -
Figure 2 : Structure chimique du fentanyl ($C_{22}H_{28}N_2O$)	4 -
Figure 3 : Structure chimique des dérivés du fentanyl	5 -
Figure 4 : Présentation de la spécialité Durogésic®	7 -
Figure 5 : Synthèse de la molécule de fentanyl	9 -
Figure 6 : Les unités d'Actiq® et leurs codes couleurs	10 -
Figure 7 : Administration du comprimé d'Effentora®	11 -
Figure 8 : Présentation de la spécialité Abstral®	12 -
Figure 9 : Présentation de la spécialité Recivit®	13 -
Figure 10 : Présentation de la spécialité Breakyl®	13 -
Figure 11 : Mode d'administration du Breakyl®	14 -
Figure 12 : Présentation de la spécialité Instanyl®	15 -
Figure 13 : Présentation de la spécialité Pecfent®	16 -
Figure 14 : Représentation d'un accès douloureux paroxystique	24 -
Figure 15 : Organigramme du réseau d'addictovigilance	37 -
Figure 16 : Les 13 CEIP-A en France	42 -
Figure 17 : Page d'accueil du portail de signalement des événements sanitaires indésirables	43 -
Figure 18 : Les PGR, européen et national, associés à l'addictovigilance	48 -
Figure 19 : Proportions de risques/mésusages identifiés par les réseaux de pharmacosurveillance lors du 4 ^{ème} suivi d'addictovigilance	59 -
Figure 20 : Pourcentage de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR et/ou FAP	66 -
Figure 21 : Pourcentage de patients sous FAR par spécialité pour l'année 2016 et 2017	69 -
Figure 22 : Pourcentage de patients sous FAR par spécialité pour l'année 2018 et 2019	70 -
Figure 23 : Pourcentage de patients sous FAR ne bénéficiant pas de l'ALD n°30 par spécialité	72 -
Figure 24 : Pourcentage de patients sous FAR bénéficiant d'une ALD ou non et ayant un traitement de fond opioïde associé	78 -
Figure 25 : Pourcentage de patients sous FAR respectant les 2 conditions de l'AMM (ALD n°30 et prescription concomitante d'un traitement de fond opioïde) ..	78 -
Figure 26 : Pourcentage de patients bénéficiant d'une ALD n°30 en fonction de la spécialité du prescripteur	79 -
Figure 27 : Pourcentage de patients bénéficiant d'une autre ALD que l'ALD n°30 en fonction de la spécialité du prescripteur	80 -
Figure 28 : Pourcentage de patients ne bénéficiant pas d'une ALD en fonction de la spécialité du prescripteur	81 -
Figure 29 : Pourcentage de patients par spécialité de FAR en fonction du nombre de prescripteurs (pourcentage résultant d'une moyenne sur 4 ans)	82 -

Figure 30 : Pourcentage de patients ayant un traitement de palier II associé à une prescription de FAR	- 86 -
Figure 31 : Pourcentage de patients sous FAR, bénéficiant d'une ALD n°30 associée à un traitement de palier II.....	- 87 -
Figure 32 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en ville en France.....	- 88 -
Figure 33 : Description du sexe et de l'âge des patients traités par FAR en 2017 à l'échelon national	- 91 -
Figure 34 : Répartition des remboursements de FAR par spécialité en 2018 en région Grand Est (à gauche) et en France (à droite)	- 92 -
Figure 35 : Mésusages et risques identifiés.....	- 98 -
Figure 36 : Proposition de messages d'alerte à apposer sur le conditionnement externe des spécialités de FAR.....	- 102 -

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Les spécialités injectables de fentanyl et de ses dérivés	6 -
Tableau II : Les spécialités transdermiques de fentanyl	8 -
Tableau III : Actions pharmacologiques des opioïdes.....	18 -
Tableau IV : Localisation et effets pharmacologiques en fonction du type de récepteur.....	19 -
Tableau V : Paramètres pharmacocinétiques des formes transmuqueuses (buccales et nasales) de fentanyl	23 -
Tableau VI : Sex-ratio (H/F) des patients sous FAR et/ou FAP par année	66 -
Tableau VII : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR -	67 -
Tableau VIII : Sex-ratio (H/F) des patients sous FAR par année	67 -
Tableau IX : Répartition des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction de l'âge, du sexe et par année	68 -
Tableau X : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction de la notion d'ALD ou non	71 -
Tableau XI : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction du type d'ALD	71 -
Tableau XII : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement de fond opioïde ou non en 2016.....	73 -
Tableau XIII : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2016	74 -
Tableau XIV : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement opioïde ou non en 2017	74 -
Tableau XV : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2017	75 -
Tableau XVI : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement opioïde ou non en 2018	76 -
Tableau XVII : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2018	76 -
Tableau XVIII : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement opioïde ou non en 2019	77 -
Tableau XIX : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2019	77 -
Tableau XX : Pourcentage de patients ayant eu au moins un remboursement suite à la prescription d'un médecin généraliste parmi l'ensemble des prescripteurs en fonction de l'année et de la spécialité	84 -
Tableau XXI : Nombre de patients par spécialité en fonction du nombre de pharmacies visitées (l'effectif correspond au cumul des 4 années)	85 -
Tableau XXII : Nombre de patients bénéficiant ou non d'une ALD en fonction de la prescription concomitante d'un traitement antalgique de palier II.....	86 -
Tableau XXIII : Nombre de patients bénéficiant ou non de l'ALD n°30 en fonction de la prescription concomitante d'un traitement antalgique de palier II.....	87 -
Tableau XXIV : Profil des cas relevant de l'addictovigilance	97 -

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Extrait des avis de la HAS (31,37-42)	- 118 -
Annexe 2 : Extrait de l'arrêté du 31 mars 1999 (54)	- 123 -
Annexe 3 : Liste des ALD (118).....	- 125 -
Annexe 4 : Nombre de patients sous FAP	- 126 -
Annexe 5 : Nombre de patients sous FAR	- 127 -
Annexe 6 : Nombre de patients par spécialité de FAR en fonction de l'ALD n°30 . - 128 -	
Annexe 7 : Nombre de patients sous FAR dispensés dans le cadre d'ALD ou d'absence d'ALD par année.....	- 129 -
Annexe 8 : Nombre de patients ayant un traitement de fond opioïde dans le cadre de chaque ALD	- 133 -
Annexe 9 : Nombre des patients sous FAR selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD	- 134 -
Annexe 10 : Nombre de patients sous FAR selon le type d'ALD et la spécialité du prescripteur	- 138 -
Annexe 11 : Nombre de patients par année, spécialité en fonction du nombre de prescripteurs ou de la spécialité du prescripteur	- 142 -
Annexe 12 : Nombre de patients par spécialité en fonction du nombre de pharmacies fréquentées.....	- 155 -
Annexe 13 : « Tableaux de bord antalgiques : Fentanyl à action rapide » (OFMA) (120)	- 156 -
Annexe 14 : « Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance » N°16, septembre 2020 (108).....	- 160 -
Annexe 15 : Proposition d'organigrammes de titration pour chaque spécialité de FAR - Ceux-ci devront être validés par les autorités sanitaires avant toute diffusion et utilisation	- 162 -
Annexe 16 : Proposition de « fiches patients » pour le bon usage des spécialités de FAR - Celles-ci devront être validées par les autorités sanitaires avant toute diffusion et utilisation	- 175 -

Introduction

Dans le monde en 2020, 19,3 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) contre 18,1 millions de nouveaux cas de cancers en 2018. (1,2)

En France métropolitaine, on chiffre à 382 000 le nombre de cas de cancers en 2018, selon l'Institut National du Cancer (INCa). Ainsi, chez l'homme le cancer est la première cause de mortalité et chez la femme la deuxième. (3)

De plus, le cancer reste, depuis 2004, la première cause de mortalité prématurée en France. (4)

De nombreux patients atteints de cancer, souffrent de douleurs aiguës ou chroniques. Celles-ci peuvent être liées soit à la tumeur en elle-même, soit aux traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...) mais aussi lors d'examens ou de soins nécessaires dans le suivi de la maladie (changements de pansements, ponctions, pose de sondes, prélèvements ...). Quel que soit le type de cancer, on estime que 40 à 70 % des patients sont douloureux en phase de traitement. Même à distance du traitement curatif, on a encore 30 à 50 % des patients déclarant avoir des douleurs. (5)

Les douleurs chroniques vont nécessiter une prise en charge globale pluridisciplinaire (kinésithérapie, neurostimulation, acupuncture, hypnose). Les douleurs en oncologie sont très souvent persistantes et intenses, elles nécessitent, dans un grand nombre de cas, la mise en place d'un traitement antalgique opioïde à libération prolongée efficace et équilibré.

Cependant, il existe des douleurs exacerbées, brèves et spontanées appelées accès douloureux paroxystiques (ADP). Ce type de douleur spécifique contraint à la mise en place d'un traitement opioïde supplémentaire d'action rapide et brève. Pour ce faire, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la prescription de fentanyl d'action rapide (FAR) par voie transmuqueuse.

Cette thèse a pour but d'analyser les données de remboursement des FAR sur une période de 4 ans pour la région Grand Est afin de confirmer ou non le mésusage des spécialités à base de fentanyl à action rapide mis en évidence au niveau national par les réseaux de pharmacosurveillance (pharmacovigilance et addictovigilance).

La première partie est un travail bibliographique sur les spécialités de fentanyl transmuqueux disponibles en France décrivant l'histoire du fentanyl, la pharmacodynamie, le profil pharmacocinétique, l'indication, ou encore les effets indésirables.

La seconde partie, est la description du rôle de l'addictovigilance, des plans de gestion des risques dans la pharmacosurveillance du fentanyl transmuqueux.

La dernière partie est la réalisation d'une étude observationnelle descriptive transversale basée sur des données de remboursement des spécialités de FAR de janvier 2016 à décembre 2019.

Les résultats de l'étude seront suivis d'une analyse comparative à des données nationales et aux différents articles scientifiques publiés par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance–Addictovigilance (CEIP-A).

I. Généralités sur le fentanyl

A. Historique (6-8)

1. Vers une découverte majeure dans l'anesthésie et l'analgésie

Le docteur Paul Janssen diplômé de médecine et de pharmacologie en 1951 et 1956 respectivement, décide de fonder en 1953 son propre laboratoire indépendant de recherche.

Son père, le docteur Constant Janssen, médecin généraliste puis dirigeant d'une entreprise, importe et revend des produits pharmaceutiques dans plusieurs pays : la Belgique, les Pays-Bas et au Congo Belge. Dans les années qui suivirent, Constant Janssen commença à proposer à la vente ses propres productions de préparations vitaminiques et stimulants.

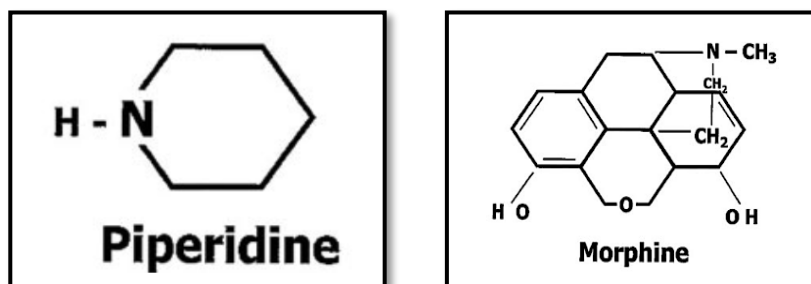
À la fin des années 1950, le laboratoire de recherche s'associe dans un premier temps avec cette entreprise pour ériger Janssen Pharmaceutica, puis dans un second temps fusionne avec l'entreprise Johnson & Johnson.

Au fil des ans, Paul Janssen créa plus de 80 principes actifs dans des domaines médicaux hétérogènes tels que : la psychiatrie, la gastro-entérologie, la cardiologie, la virologie, la parasitologie mais aussi en anesthésiologie avec la molécule concernée par cette thèse, le fentanyl.

Pour rappel, la morphine dans la moitié du XX^{ème} siècle était l'analgésique fondamental dans le soulagement des algies. En 1954, Paul Janssen débuta ses recherches par l'analyse et la comparaison des structures de médicaments opioïdes existants.

On décèlera rétrospectivement une action analgésique de la mépéridine, molécule utilisée alors comme antispasmodique et antidiarrhéique.

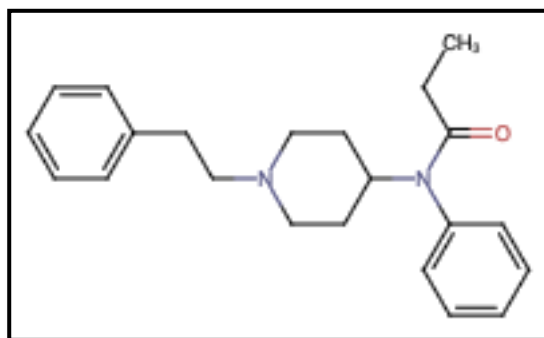
Paul Janssen, de par son cursus universitaire, remarqua une similarité structurale entre la molécule de mépéridine et de morphine. Cette analogie est le cycle pipéridine qui serait probablement à l'origine de son effet analgésique (figure 1).



Source : Anesthesia & Analgesia (6)

Figure 1 : Structure chimique du cycle pipéridine et de la morphine

Le docteur Janssen amorça alors ses recherches pour concevoir un analgésique puissant à partir de la structure chimique de la mépéridine. La mépéridine traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique à cause de sa mauvaise lipophilie, diminuant l'action sur le système nerveux central. Son objectif primordial était de modifier la structure chimique pour créer un dérivé liposoluble.



Source : ChemIDplus Advanced - U.S. National Library of Medicine (9)

Figure 2 : Structure chimique du fentanyl (C₂₂H₂₈N₂-O)

Trois ans plus tard, le laboratoire de recherche aboutit à la synthèse de la molécule de phénopéridine avec en son centre le cycle pipéridine. Suite à des essais cliniques chez l'animal, on mesure que la phénopéridine est 25 fois plus puissante que la morphine et 50 fois plus que la mépéridine. Les recherches ont persévéré pour aboutir en 1960 à la synthèse du fentanyl (figure 2), plus liposoluble que la molécule antérieure et 80 fois plus puissante que la morphine.

2. La première forme galénique : la forme injectable

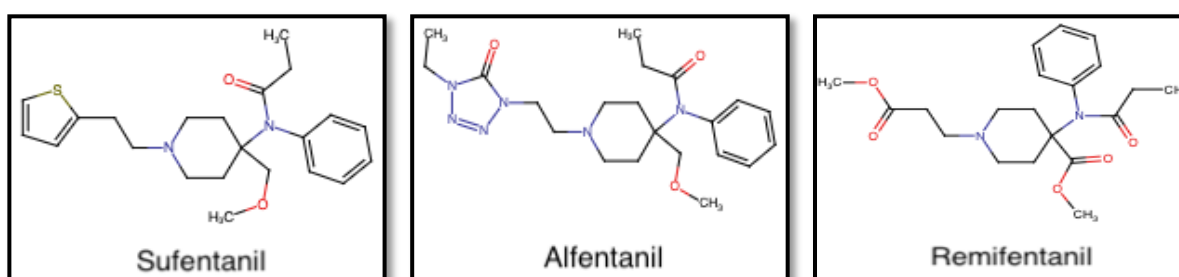
Le fentanyl a été utilisé dès 1963 comme anesthésique par voie parentérale dans de nombreux pays d'Europe, puis son utilisation fut élargie comme antalgique majeur.

Selon l'article The Fentanyl Story de Theodore H. Stanley, la voie parentérale sera privilégiée au vu des premiers résultats de l'étude de Janssen Pharmaceutica, puisque la biodisponibilité de la voie per os est de 30 à 40 %. (8) (Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la biodisponibilité « décrit comment un principe actif devient disponible dans l'organisme pour produire son action thérapeutique. Elle est caractérisée par des données de pharmacocinétique c'est-à-dire par la quantité de principe actif disponible (qui atteint le sang) et la vitesse de ce processus »). (10)

Le fentanyl de type injectable (répertorié dans le tableau I) rencontrera une ascension dans le monde, qui conduira à promouvoir des recherches sur le fentanyl. La finalité étant de diminuer le délai d'action, la durée d'action pour s'adapter au mieux au type de chirurgie.

Le fentanyl a été le chef de file de 3 dérivés utilisés uniquement en anesthésie (figure 3) :

- Le sufentanil synthétisé en 1974 et mis sur le marché en Europe en 1979
- L'alfentanil synthétisé en 1976 et mis sur le marché en Europe en 1983
- Le remifentanil mis sur le marché en 1997 (11)



Source : ChemIDplus Advanced - U.S. National Library of Medicine (12-14)

Figure 3 : Structure chimique des dérivés du fentanyl

Tableau I : Les spécialités injectables de fentanyl et de ses dérivés

Principe Actif	Voies d'administration	Spécialités	Indications	Délai d'action	Durée d'action
Citrate de fentanyl	Voie intraveineuse	Fentanyl Piramal® : 100µg/2ml et 500µg/10ml	Analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée	1 à 3 minutes	20 à 30 minutes
	Voie péridurale	Fentanyl Mylan® : 100µg/2ml et 500µg/10ml Fentanyl Renaudin® : 50µg/ml	Analgesie post-opératoire chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive par voie péridurale de façon isolée ou en association aux anesthésiques locaux	/	/
Chlorhydrate d'alfentanil	Voie intraveineuse	Rapifen Centre Spécialités Pharmaceutiques® : 1mg/2ml et 5mg/10ml Alfentanil Kalceks Medipha santé® : 1mg/2ml et 5mg/10ml	<u>Chez l'adulte</u> : Pour l'anesthésie ambulatoire ou de courte durée ou pour des interventions de durée moyenne ou longue <u>Chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent</u> : pour l'anesthésie comme analgésique opioïde, en association à un hypnotique ou comme analgésique opioïde, en association à une anesthésie générale, pour les interventions chirurgicales de courte ou longue durée	30 secondes (1/4 du fentanyl)	10 à 20 minutes (1/3 du fentanyl)
Citrate de sufentanil	Voie intraveineuse	Sufenta Centre Spécialités Pharmaceutiques® : 50µg/10ml, 10µg/2ml et 250µg/5ml Sufentanil Eurocept International® : 50µg/10ml, 10µg/2ml et 250µg/5ml Sufentanil Mylan® : 50µg/10ml, 10µg/2ml et 250µg/5ml	<u>Chez l'adulte</u> : Analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale Anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire En sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés <u>Chez l'enfant</u> : agent analgésique pour l'induction et/ou l'entretien d'une anesthésie générale balancée chez l'enfant de plus d'un mois.	30 secondes	40 minutes
	Voie péridurale	Sufentanil Renaudin® : 50µg/10ml, 10µg/2ml et 250µg/5ml	<u>Chez l'adulte</u> : seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire <u>Chez l'enfant</u> : pour l'analgésie post-opératoire suite à une intervention de chirurgie générale, thoracique ou orthopédique chez l'enfant de plus d'un an.	15 minutes	4 à 6 heures
Chlorhydrate de rémifentanyl	Voie intraveineuse	Ultiva Aspen France® : 1mg/3ml, 2mg/5ml et 5mg/10ml Rémifentanil Arrow Génériques® : 1mg/3ml, 2mg/5ml et 5mg/10ml Rémifentanil Mylan® : 1mg/3ml, 2mg/5ml et 5mg/10ml Rémifentanil Teva Santé® : 1mg/3ml, 2mg/5ml et 5mg/10ml	Agent analgésique pendant l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie générale Analgésie des patients âgés de 18 ans et plus, ventilés en Unité de Soins Intensifs	Très court	Persiste 5 à 10 minutes après l'arrêt de l'administration

Source : Réalisé à partir des données du Dictionnaire Vidal (15)

À partir des années 1980, des nouvelles formes galéniques à base de fentanyl ont suscité l'intérêt d'une équipe de chercheurs pour élargir son indication. La société Alza Corporation sera la première à imaginer un patch transdermique à base de fentanyl pour lutter contre la douleur des patients algiques en post-opératoire.

3. La deuxième forme galénique : la forme transdermique

Le chef de file des dispositifs transdermiques fut la spécialité Durogesic® du laboratoire Janssen-Cilag. Elle a obtenu en France son autorisation de mise sur le marché (AMM) en février 1997, et c'est en 1998 que le Durogesic® fut inscrit sur la liste des médicaments remboursés.

Dans l'AMM, l'indication retenue fut : « Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ». (16)

En mars 2008, une demande de modification du libellé de l'indication fut approuvée, et devient, « Traitements des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes ». Il s'agit donc d'une extension des indications. (16)

En 2008, une deuxième spécialité est sortie, le Matrifen®, du laboratoire Nycomed France, spécialité similaire au Durogesic®. Puis dans les années subséquentes, les génériques des princeps arriveront sur le marché.

À l'heure actuelle, ils existent 5 dosages pour le Durogesic®, le Matrifen® et leurs génériques : 12, 25, 50, 75 et 100 µg/heure (répertoriés dans le tableau II). Ces patchs s'appliquent sur une peau propre, sèche, sans lésion sur le haut du corps ou sur le bras. Ils doivent être gardés pendant 72 heures (figure 4).



Source : Le Moniteur des Pharmacies (17)

Figure 4 : Présentation de la spécialité Durogesic®

Tableau II : Les spécialités transdermiques de fentanyl

Principe Actif	Voie d'administration	Spécialités	Indications	Délai d'action	Durée d'action
Fentanyl	Voie cutanée (dispositif transdermique)	Durogésic Janssen-Cilag® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Matrifen Takeda® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl Arrow Génériques® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl Laboratoire Lavipharm SAS® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl EG Labo® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl Mylan® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl Sandoz® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl Téva Santé® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h Fentanyl Zentiva France® : 12, 25,50,75 et 100 µg/h	<u>Chez l'adulte</u> : Traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes. <u>Chez l'enfant</u> : Traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant un traitement par opioïdes.	Action à 80 % après 12 à 17 heures Action à 100 % entre 24 et 72 heures	72 heures Après avoir enlevé le patch : la concentration en fentanyl diminue de 50 % en 17 à 22 heures

Source : Réalisé à partir des données du Dictionnaire Vidal (15)

B. Présentation de la molécule

1. Structure physicochimique

a) Introduction

Le fentanyl est un opioïde de synthèse de la classe des 4-anilinopipéridines. Son nom chimique est le N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny)-N-phenyl-propanamide (18). Comme la morphine, le fentanyl est un agoniste morphinomimétique pur, ses effets pharmacologiques prédominants sont l'analgésie et la sédation.

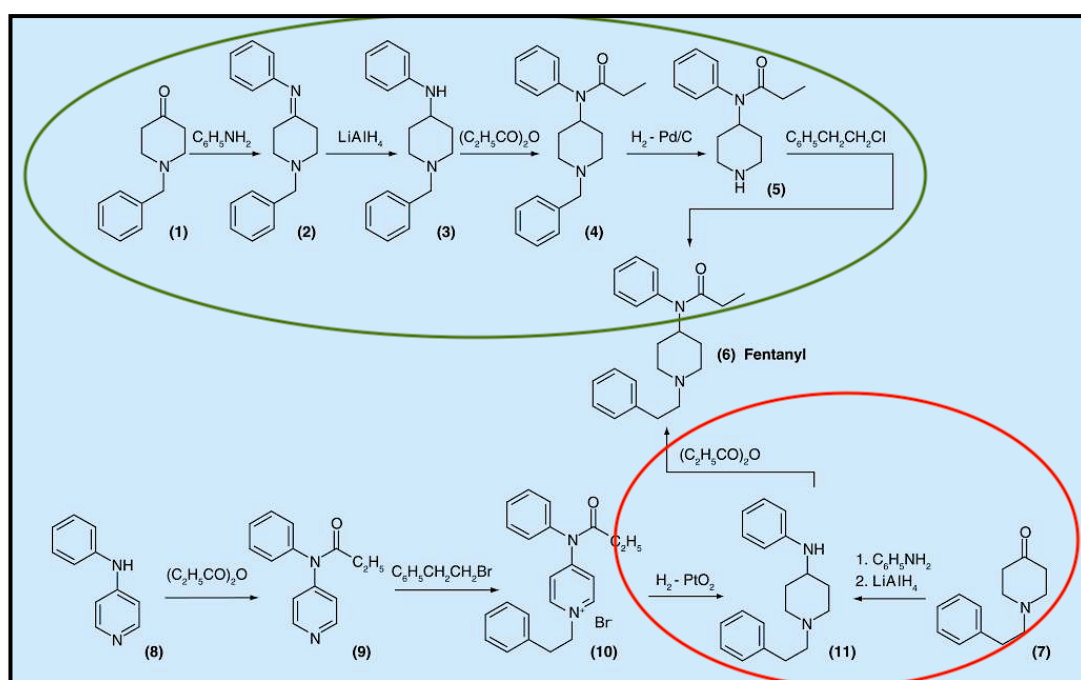
Selon le système de classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), le fentanyl est classifié en (15,19) :

- N : système nerveux
- N02 : Analgésiques
- N02A : Opioïdes
- N02AB : Dérivés de la phénylpipéridine
- N02AB03 : Fentanyl

b) Synthèse

L'évolution de la chimie a permis l'amélioration et la simplification des processus de synthèse du fentanyl. (20)

La première, initiée par le docteur Janssen compte de nombreuses étapes de synthèse : condensation, N-alkylation (en vert sur la figure 5). Puis, une synthèse simplifiée fut proposée (en rouge sur la figure 5).



Source : *Fentanyl-related compounds and derivatives : current status and future prospects for pharmaceutical applications* (20)

Figure 5 : Synthèse de la molécule de fentanyl

c) Activité du fentanyl

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit principalement sur les récepteurs μ . Il a une action 80 à 100 fois plus puissant que la morphine. Selon la classification des médicaments antalgiques établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est classé parmi le palier III correspondant aux analgésiques opioïdes forts.

Sa structure chimique est très lipophile, son coefficient de partage est de 813 à $\text{pH} = 7,4$, sa masse moléculaire est faible (336,5 sous sa forme basique), et son pKa est de 8,4. Ces paramètres permettent de faciliter le passage de la barrière hémato-encéphalique. Au niveau buccal ($\text{pH}_{\text{buccal}}$ compris entre 5,8 et 7,4), nasal (pH_{nasal} compris entre 5,5 et 6,5) et sanguin ($\text{pH}_{\text{sanguin}}$ compris entre 7,35 et 7,45), le pKa du fentanyl est supérieur au pH physiologique. (8,9,21,22)

Ainsi, le fentanyl est retrouvé principalement sous forme ionisée dans les liquides biologiques. Sa forte liaison aux protéines plasmatiques donne lieu à une meilleure distribution dans les tissus.

2. Les formes galéniques du fentanyl et de ses dérivés administrés par voie transmuqueuse en France (15,23–29)

Les recherches autour du fentanyl ont persisté, aboutissant à la découverte de nouvelles formes galéniques.

a) Les comprimés avec applicateur buccal

⇒ **ACTIQ®**

En mars 2002, la spécialité Actiq® a obtenu son AMM en France. Jusqu'en 2004, elle n'était disponible qu'en milieu hospitalier. L'utilisation de la voie buccale va permettre une absorption plus rapide, d'éviter l'effet de premier passage hépatique, et ainsi augmenter la biodisponibilité a contrario de la voie per os (50 à 70 % contre 30 %). (8)

Actiq® est un comprimé blanc à l'arôme artificiel de baie, fixé à un applicateur buccal en plastique (figure 6). Commercialisé par boîte de 3 blisters, on retrouve un container d'élimination pour les unités utilisées et dans chaque blister un comprimé d'Actiq® collé à l'applicateur buccal. Il existe 6 dosages à ce jour, chaque dosage a un code couleur au niveau de l'emballage et au niveau de l'applicateur buccal, afin de limiter les erreurs de délivrance et d'administration.



Source : Actiq - Citrate de Fentanyl par voie orale transmuqueuse (30)

Figure 6 : Les unités d'Actiq® et leurs codes couleurs

L'apporteur va permettre une administration sur la face interne de la joue. Il est nécessaire de le déplacer en continu sur la muqueuse buccale afin d'augmenter la zone de contact et donc l'absorption du médicament. Celui-ci va fondre progressivement, il est impératif de ne pas le croquer ni le mâcher. Le comprimé devra être consommé en 15 minutes. Après utilisation, le dispositif buccal doit être stocké dans le container fourni afin d'éviter toute intoxication accidentelle par un enfant de par sa similitude avec une sucette.

b) Les comprimés gingivaux

⇒ **EFFENTORA®**

Une nouvelle technologie « Oravescent fentanyl » voit le jour quelques années plus tard. Celle-ci est basée sur une réaction de contact entre le comprimé et la salive. Après contact, il y a libération de dioxyde de carbone suivi de la dissolution du comprimé. Le laboratoire Cephalon a ainsi mis au point une nouvelle spécialité appelée Effentora®. (8,31)

Elle a obtenu son AMM en France en avril 2008. Sa forme galénique est un comprimé gingival effervescent plat, rond, à bords biseautés, avec sur une face l'inscription C et de l'autre le chiffre 1, 2, 4, 6, 8 en fonction du dosage.

On dénombre 5 dosages d'Effentora® aujourd'hui fabriqué par le laboratoire Teva Pharma : Effentora® 100, 200, 400, 600, 800 µg. Il existe aussi un générique fabriqué par le laboratoire Arrow Générique, commercialisé en 2020 : Fentanyl Arrow® 100, 200, 400, 600 µg.

L'administration est tout autant particulière que pour la spécialité Actiq®. À la vue de la formulation galénique d'Effentora®, il ne faut pas ouvrir la plaquette avant son utilisation, ni mâcher, ni couper ou écraser le comprimé.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) recommande :

- « Ne pas essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé buccogingival »
- « Retirer un comprimé de la plaquette et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive ou placé sous la langue) » (figure 7)



Source : Notice Effentora® (26)

Figure 7 : Administration du comprimé d'Effentora®

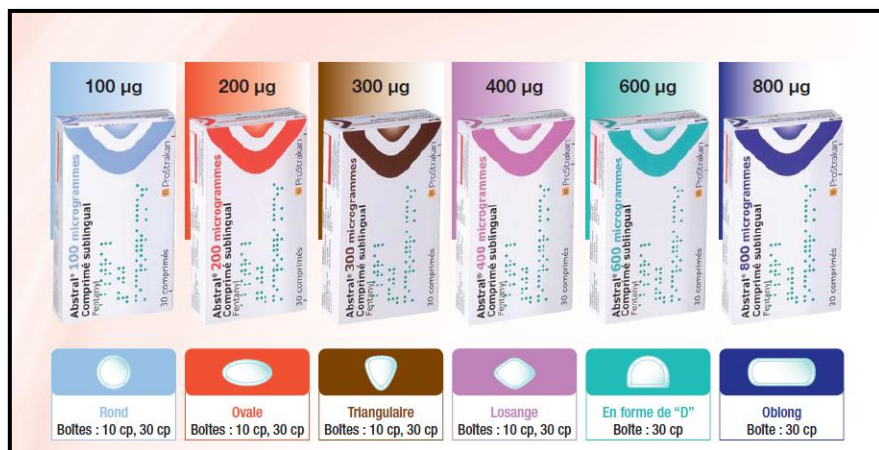
- « Effentora® doit y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes »
- « Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé, il est possible de les avaler avec un verre d'eau »
- « Lors de l'administration d'Effentora®, le patient ne doit ni boire, ni manger »

c) Les comprimés sublinguaux

On dénombre deux spécialités disponibles en officine de ville et à l'hôpital, sous forme de comprimés sublinguaux.

⇒ **ABSTRAL®**

Abstral® est la troisième spécialité qui a obtenu son AMM le 23 février 2009 en France et est commercialisé par Kyowa Kirin Holdings. Il se présente sous la forme d'un comprimé blanc sublingual. Cette voie d'administration sublinguale permet une meilleure absorption du principe actif et arrive donc plus rapidement au niveau systémique. A chaque dosage d'Abstral® correspond une forme de comprimé et une couleur d'emballage. Il existe 6 dosages : 100, 200, 300, 400, 600, et 800 µg (figure 8).



Source : DU soins palliatifs (32)

Figure 8 : Présentation de la spécialité Abstral®

Tout comme la spécialité Effentora®, il est important de signifier au patient que le comprimé ne doit pas être poussé pour l'extraire de la plaquette. Il faut immédiatement le placer sous la langue le plus loin possible. Il ne doit être ni mâché, ni sucé, ni avalé. Le patient ne doit pas manger ni boire pendant la dissolution du comprimé.

⇒ **RECIVIT®**

Recivit® a obtenu son AMM en janvier 2014 pour la France et est commercialisé par le laboratoire Grünenthal. Il y a 5 dosages disponibles en officine : 133, 267, 400, 533 et 800 µg (figure 9). Tout comme Abstral®, la forme galénique de Recivit® est un comprimé sublingual.

Ce sont des comprimés blancs, convexes, triangulaires, de 5,6 mm de hauteur. Sur l'une des deux faces, on retrouve inscrit à l'encre noire un chiffre qui diffère en fonction du dosage.



Source : Recivit® - Patient Guide (33)

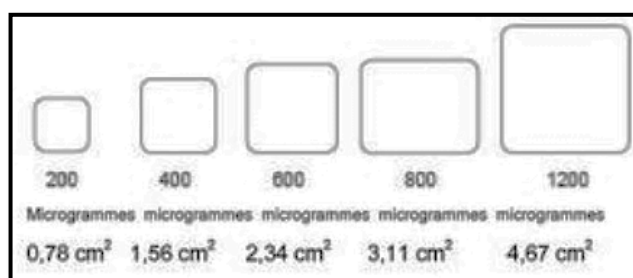
Figure 9 : Présentation de la spécialité Recivit®

Le mode d'administration est identique à la prise du comprimé d'Abstral® expliqué précédemment. À noter, si après 30 minutes des fragments de comprimés persistent, ils peuvent être avalés.

d) Les films orodispersibles

En juillet 2011, la seule spécialité sous forme de films orodispersibles a obtenu son AMM. Elle a été commercialisée en France à partir d'avril 2013.

⇒ **BREAKYL®**



Source : RCP (25)

Figure 10 : Présentation de la spécialité Breakyl®

La figure 10 montre que la spécialité Breakyl® est un film orodispersible de forme rectangulaire et de superficie différente en fonction du dosage.

L'un des côtés du film est de couleur rose, contenant le principe actif et l'autre côté est de couleur blanche.

Le côté blanc a pour fonction de diminuer la libération du fentanyl dans la salive et ainsi limiter son passage par la voie per os.

À la commercialisation de cette spécialité, il existait 5 dosages : 200, 400, 600, 800 et 1200 µg de fentanyl. Au cours de l'année 2016, le laboratoire Mylan Medical a décidé de stopper la commercialisation des dosages 600, 800 et 1200 µg.



Source : Notice – RCP (25)

Figure 11 : Mode d'administration du Breakyl®

Chaque film est conditionné dans un sachet unique. L'ouverture du sachet doit être faite juste avant l'application et non faite par avance.

Le patient doit humidifier la joue avec de l'eau ou de la salive. Avec les mains propres et sèches, le patient doit appliquer le film en le maintenant environ 5 secondes en contact avec la muqueuse de la joue. A noter, que la face rose du film doit être en contact avec la joue (figure 11).

La dissolution complète peut aller de 15 à 30 minutes, le patient peut de nouveau boire au bout de 5 minutes, mais doit éviter tout contact (main, aliment, langue) car cela pourrait engendrer une modification de la biodisponibilité de Breakyl®.

e) Les solutions pour pulvérisation nasale

Il existe deux spécialités sous forme de solution pour pulvérisation nasale :

- Instanyl® qui a obtenu son AMM en juillet 2007 et a été commercialisé en France en avril 2010
- Pecfent® qui a obtenu son AMM en août 2010 et a été commercialisé en France en septembre 2011

Cette forme galénique destinée à la voie nasale est une bonne substitution à la voie buccale. Fréquemment, chez des patients traités pour un cancer, la voie buccale est inappropriée à cause des nausées, des vomissements, des difficultés à déglutir voir des potentielles infections buccales de type mucite, mycose, engendrées par le type, la localisation du cancer mais aussi des traitements qui peuvent favoriser des infections liées à l'immunodépression induite.

⇒ **INSTANYL®**

Instanyl® est une solution limpide, incolore pour administration nasale. Elle est conditionnée sous forme de flacon multidose uniquement disponible en ville et sous forme de flacon unidose en milieu hospitalier.

Il existe 3 dosages : 50 µg/dose ; 100 µg/dose ; 200 µg/dose dans un flacon de 1,8 mL pouvant délivrer jusqu'à 10 doses. Le flacon est conditionné dans un emballage extérieur avec sécurité enfant.

Afin de différencier et limiter les sources d'erreurs, les flacons ont un code couleur en fonction du dosage (figure 12) :

- Orange pour le dosage 50 µg/dose
- Violet pour le dosage 100 µg/dose
- Bleu-vert pour le dosage 200 µg/dose

L'administration d'Instanyl® doit se faire dans une seule narine en pressant sur la pompe. Celle-ci peut ne pas être ressentie par le patient, il convient de ne pas administrer une seconde dose en cas de doute.



Source : *Le Quotidien du Pharmacien* (34)

Figure 12 : Présentation de la spécialité Instanyl®

⇒ **PECFENT®**

Pecfent® est une solution aqueuse limpide ou quasiment limpide, incolore, pour administration nasale, conditionnée sous forme de flacon multidose disponible en ville.

Il existe contrairement à Instanyl® seulement deux dosages :

- 100 µg/pulvérisation : flacon de 1,55 ml permettant de réaliser 8 pulvérisations soit 8 doses
- 400 µg/pulvérisation : flacon de 1,55 ml permettant l'administration de 8 pulvérisations soit 8 doses

Le flacon est lui aussi conditionné dans un emballage extérieur avec sécurité enfant.

Les flacons ont un code couleur en fonction du dosage (figure 13) :

- Jaune pour le dosage 100 µg/pulvérisation
- Violet pour le dosage 400 µg/pulvérisation

L'administration de Pecfent® doit se faire dans une seule narine en pressant sur la pompe. Sur le flacon un compteur de doses est disponible et permet de vérifier la bonne administration du produit (le compteur de doses doit augmenter d'une unité).



Source : *Le Quotidien du Pharmacien* (35)

Figure 13 : Présentation de la spécialité Pecfent®

3. Avis de la Haute Autorité de Santé : Service Médical Rendu et Amélioration du Service Médical Rendu

La Haute Autorité de Santé, rend pour chaque médicament un avis sur le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). (36)

- Le SMR est un critère évaluant « d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée » comme par exemple l'efficacité, ses effets indésirables, sa toxicité potentielle, son rang dans la stratégie thérapeutique, et son efficacité pour la santé publique.
 - Il existe trois niveaux de SMR :
 - Un SMR important
 - Un SMR modéré mais nécessitant tout de même un remboursement par la collectivité
 - Un SMR insuffisant ne justifiant pas un remboursement par la collectivité

- L'ASMR « correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament ».
- Il existe cinq niveaux d'ASMR :
 - ASMR I, majeure
 - ASMR II, importante
 - ASMR III, modérée
 - ASMR IV, mineure
 - ASMR V, absence de progrès

L'ensemble des spécialités à base de fentanyl à action rapide ont un SMR important et une ASMR V « absence de progrès » sauf concernant la première spécialité arrivée sur le marché (Actiq®) qui a une ASMR évaluée à modérée (III). (31,37-42)

Dans l'annexe 1, le détail des avis de la Haute Autorité de Santé est développé.

C. Propriétés pharmacologiques du fentanyl administré par voie transmuqueuse

1. Propriétés pharmacodynamiques (21,43,44)

La molécule de fentanyl appartient à la famille des opioïdes et plus particulièrement des opioïdes de synthèse. Les opioïdes peuvent être catégorisés au regard de leur action pharmacologique sur plusieurs récepteurs.

Ils peuvent être :

- Agoniste pur comme la morphine, le fentanyl
- Agoniste partiel comme la codéine, la buprénorphine
- Antagoniste comme la nalaxone

Les opioïdes agissent sur 3 types de récepteurs μ (mu), δ (delta), κ (kappa).

Une même molécule peut être agoniste sur un type de récepteur et antagoniste sur un autre.

Tableau III : Actions pharmacologiques des opioïdes

Opioïdes	μ	δ	κ
Morphine, codéine, oxymorphone, dextropropoxyphène	+++	+	+
Méthadone	+++	-	-
Péthidine (mépéridine)	++	+	+
Fentanyl, sufentanil	+++	+	-
Buprénorphine	(+++)	-	[++]
Pentazocine	[+]	+	++
Nalbuphine	[+]	+	(++)
Nalorphine	[++]	-	(++)
Naloxone	[+++]	[+]	[++]

Modifié d'après Rang et coll., 2003⁵
 +: agoniste
 [+]: antagoniste
 (): agoniste partiel

Source : Pharmacologie de la douleur (21)

Au vu du tableau III, le fentanyl a donc une action prédominante sur les récepteurs μ dose-dépendante, plus faible sur les récepteurs δ et moindre sur les récepteurs κ .

Suite à la fixation du fentanyl sur les récepteurs, une cascade de réactions se déclenche.

L'antalgie est la résultante d'une action dite centrale qui se divise en 3 composantes :

- Une action supraspinale liée à la fixation sur les récepteurs situés au niveau du Système Nerveux Central (SNC)
- Une action spinale liée à la fixation sur les récepteurs situés au niveau médullaire
- Une action périphérique

Comme exposé dans le tableau IV, les récepteurs μ sont localisés principalement au niveau du système nerveux central (thalamus, cortex cérébral), dans la moelle épinière (corne postérieure) mais aussi en périphérie sur les muscles lisses. (21,44,45)

Tableau IV : Localisation et effets pharmacologiques en fonction du type de récepteur

		Localisation	Effets pharmacologiques
Récepteur μ	μ_1	Système nerveux central (SNC) Thalamus	Analgésie supraspinale, périphérique ; sédation
	μ_2	Moelle épinière Périphérie	Analgésie spinale ; dépression respiratoire ; dépendance physique ; constipation ; euphorie
Récepteur δ		SNC Moelle épinière	Analgésie spinale ; dépression respiratoire
Récepteur κ		Moelle épinière Hypothalamus	Analgésie spinale ; dysphorie ; myosis ; sédation

Au niveau du système nerveux central, grâce à sa forte sélectivité sur les récepteurs μ , le fentanyl a des propriétés analgésiques (recherchées dans le traitement de la douleur) et des propriétés sédatives. Du fait de son action sur les récepteurs μ_2 le fentanyl a aussi une action psychoaffective avec des euphories ; et par sa liaison sur les récepteurs κ , il génère un effet antagoniste avec des dysphories (anxiété, malaise, hallucination).

Au niveau du système respiratoire, l'action sur les récepteurs μ , entraîne un effet dépresseur dose-dépendante. On note de plus une bronchoconstriction et un effet antitussif par inhibition du centre de la toux.

La puissance morphinique d'un opioïde est définie selon 2 facteurs :

- L'affinité pour les récepteurs opioïdes, c'est-à-dire la capacité à se fixer sur les récepteurs,
- L'activité intrinsèque c'est-à-dire la capacité à activer les récepteurs.

Concernant le fentanyl, l'activité intrinsèque est la plus élevée soit égale à 1 du fait qu'il est classé comme agoniste pur.

L'affinité, quant à elle, est définie par l'inverse de la concentration nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs à l'équilibre (constante de dissociation K_D). Ainsi, plus le K_D est faible, plus l'affinité est élevée.

Le fentanyl a une affinité environ 4 à 5 fois supérieure à la morphine pour les récepteurs μ . La puissance morphinique du fentanyl est approximativement 100 fois supérieure à la morphine, ainsi pour une activité équivalente, la dose de fentanyl est inférieure à celle de la morphine.

2. Propriétés pharmacocinétiques (15,23–29,46)

De par la multitude de formes galéniques existantes pour le fentanyl transmuqueux, les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques diffèrent tant sur l'absorption, la distribution, le délai d'action et la durée de l'analgésie. Ces paramètres cinétiques et cliniques sont répertoriés dans le tableau V, basé sur des données de l'article « Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl » paru en 2012 dans « Clinical Pharmacokinetics » et sur les RCP. (23–29,46)

a) Absorption

⇒ **ACTIQ®**

Suite à l'administration d'Actiq®, le fentanyl est absorbé selon deux phases d'absorption :

- La première absorption sera rapide, majeure par la muqueuse buccale et sans effet de premier passage hépatique. Elle représente 25 % de la dose totale ingérée.
- La deuxième absorption sera quant à elle plus lente, et mineure. Elle correspond au fentanyl dégluti au niveau du tractus gastro-intestinal. Cette dose ingérée sera soumise à l'effet de premier passage hépatique. Elle représente 75 % de la dose totale, 2/3 seront métabolisés en métabolite inactif.

La biodisponibilité absolue est alors d'environ 50 %, la durée d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) se situe entre 20 et 40 minutes pour une concentration maximale de 0,39 à 2,51 ng/ml selon les dosages utilisés.

Le temps pour obtenir une analgésie est 4,4 minutes pour une durée de 145 à 215 minutes selon le dosage.

⇒ **ABSTRAL®**

Tout comme Actiq®, Abstral® est absorbé en 2 phases dans des proportions différentes. Il aura une biodisponibilité absolue de 54 %, une concentration plasmatique maximale de 0,2 à 1,3 ng/ml en 22,5 à 240 minutes. Le temps d'action est plus long qu'Actiq® soit 15 minutes, à contrario une durée d'action plus courte soit 60 minutes.

⇒ **BREAKYL®**

Suite à l'administration de Breakyl®, le fentanyl est absorbé selon deux phases d'absorption :

- La première absorption sera rapide, majeure par la muqueuse buccale et sans effet de premier passage hépatique. Elle représente 51 % de la dose totale ingérée.
- La deuxième absorption sera quant à elle plus lente, et mineure. Elle correspond au fentanyl dégluti au niveau du tractus gastro-intestinal. Cette dose ingérée sera soumise à l'effet de premier passage hépatique. Sur les 45 % de la dose déglutie, 20 % de la dose totale échappera au premier passage hépatique et sera disponible au niveau sanguin.

Dès lors, on obtient une biodisponibilité absolue de 71 % pour une concentration plasmatique maximale allant de 0,38 à 2,19 ng/ml avec un T_{max} d'environ 60 minutes.

⇒ **EFFENTORA®**

Pour Effentora®, grâce à sa forme galénique innovante, la dose absorbée par la voie buccale est de l'ordre de 50 %. Les autres 50 % sont ingérés et absorbés plus lentement. Seulement 30 % de la fraction ingérée soit 15 % de la dose totale n'est pas métabolisée par le premier passage hépatique.

Ainsi, on atteint une biodisponibilité de 65 %, avec une concentration maximale de 1,02 ng/ml pour le dosage de 400 µg d'Effentora® en 47 minutes (T_{max}). Le délai d'action est de 10 minutes pour une durée d'action supérieure à 1 heure.

⇒ **RECIVIT®**

Le taux de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale se voit encore augmenté grâce à l'innovation galénique. La biodisponibilité absolue est estimée à 70 % avec une concentration plasmatique maximale de 360 à 2070 pg/ml selon les dosages utilisés avec un T_{max} d'environ 50 à 90 minutes.

⇒ **INSTANYL®**

L'utilisation de la muqueuse nasale hypervascularisée permet au fentanyl d'être majoritairement absorbé sans effet de premier passage hépatique. Une très faible dose sera déglutie au niveau du tractus gastro-intestinal entraînant une absorption moindre et lente.

On acquiert une biodisponibilité absolue de 89 %, une concentration plasmatique de 0,35 à 1,2 ng/ml avec un T_{max} de 12 à 15 minutes.

Le délai d'action est de 2 à 5 minutes et la durée de l'analgésie de 120 à 240 minutes.

⇒ **PECFENT®**

Tout comme Instanyl®, l'absorption est majoritairement due au passage de la muqueuse nasale. La technologie PecSys de cette spécialité permet d'optimiser la pharmacocinétique.

La concentration plasmatique maximale va être limitée (0,35 à 2,8 ng/ml) avec un $T_{\max}$ de 15 à 21 minutes.

Le délai d'action est de 10 minutes et la durée de l'analgésie supérieure à 60 minutes.

b) Distribution

Les modifications apportées par Paul Janssen ont permis d'aboutir à une molécule de fentanyl très lipophile.

Elle se distribue très rapidement du plasma vers les compartiments périphériques. On retrouve ainsi du fentanyl dans les tissus très vascularisés tels que : le cerveau, le cœur, les poumons, le rein.

On s'aperçoit que les concentrations plasmatiques de fentanyl ont tendance à remonter quelques heures après l'administration, on l'attribuerait à un relargage de fentanyl par le tissu adipeux.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %, il se lie principalement à l' α -1-glycoprotéine mais aussi à l'albumine et aux lipoprotéines.

c) Métabolisation

Le fentanyl est métabolisé rapidement au niveau hépatique majoritairement par N-déalkylation oxydative par le cytochrome 3A4. Suite à cette métabolisation de phase I, on obtient un métabolite principal qui ne montre aucun effet pharmacologique. Ce métabolite inactif s'appelle le norfentanyl.

d) Élimination

Le fentanyl est excrété à hauteur de 75 % au niveau urinaire, essentiellement sous forme de métabolites inactifs. Environ 9 % sont excrétés dans les fèces sous forme inactive. La demi-vie d'élimination terminale pour le fentanyl à usage transmuqueux est comprise entre 7 et 22 heures.

Tableau V : Paramètres pharmacocinétiques des formes transmuqueuses (buccales et nasales) de fentanyl

		Absorption			Distribution			Métabolisation	Élimination	Délai d'action (minutes)	Durée de l'analgésie (minutes)
		F (%)	C _{max} (ng/ml) après administration de « x à y » µg	T _{max} (minutes)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Vd (L/kg)	T _{1/2} terminale (heures)				
Voie transmuqueuse :	Buccale	ABSTRAL®	54	0,2 à 1,3 « 100 à 800 »	22,5 à 240 (moyenne)	80 à 85	3 à 6	Métabolisation hépatique par le CYP3A4 du cytochrome P450 en norfentanyl (métabolite inactif)	75 % excrété par la voie urinaire et 9% par la voie fécale (90 % sont excrétées sous forme inactive)	15	60
		ACTIQ®	50	0,39 à 2,51 « 200 à 1600 »	20 à 40 (médiane)		4			4,2	145 à 215 (suivant dosage)
		BREAKYL®	71	0,38 à 2,19 « 200 à 1200 »	60 (médiane)		4			-	-
		EFFENTORA®	65	1,02 « 400 »	47		-			10	≥ 60
		RECIVIT®	70	0,36 à 2,1 « 133 à 800 »	50 à 90 (moyenne)		-			-	-
	Nasale	INSTANYL®	89	0,35 à 1,2 « 50 à 200 »	12 à 15 (médiane)		-			2 à 5	120 à 240 (suivant dosage)
		PECFENT®	(120 comparé à l'Actiq®) (1)	0,35 à 2,8 « 100 à 800 »	15 à 21 (moyenne)		-			10	≥ 60

F : biodisponibilité absolue ; C_{max} : concentration maximale ; T_{max} : durée d'obtention de la concentration maximale ; Vd : volume de distribution ; T_{1/2} : demi-vie ; - : valeur non renseignée ; (1) : biodisponibilité relative

D. Utilisation du fentanyl administré par voie transmuqueuse

1. Indication unique et posologie

⇒ **INDICATION (15,47)**

Les spécialités à base de fentanyl à action rapide ont tous une indication commune et unique :

« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse »

Le traitement de fond morphinique consiste à prendre depuis au moins une semaine soit :

- Au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour,
- Ou au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure,
- Ou au moins 30 mg d'oxycodone par jour,
- Ou au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour,
- Ou au moins une dose équianalgésique d'un autre opioïde.

⇒ **DÉFINITION D'UN ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUE (48-51)**

L'accès douloureux paroxystique ou ADP a été défini en 1989 par Russel K. Portenoy et Neil A. Hagen sous le nom de « breakthrough pain » comme une exacerbation transitoire de la douleur de fond généralement traitée par un traitement opioïde équilibré (« a transitory exacerbation of pain that occurs on a background of otherwise stable pain in a patient receiving chronic opioid therapy »).

En décembre 2014, dans un article du Canadian Family Physician, on le définit comme : « une exacerbation transitoire de la douleur qui se produit spontanément ou en lien avec un déclencheur spécifique prévisible ou imprévisible, en dépit d'une douleur générale relativement stable et bien contrôlée ». Il faut bien les différencier des douleurs survenant en fin de dose du traitement de fond.

Selon les différentes études parues depuis 1990, on dénombre une prévalence d'ADP de 21 à 77 % chez des patients traités pour des douleurs chroniques cancéreuses.

Dans la première étude parue de Portenoy la prévalence est de 65 %.

Une partie des ADP peut être corrélée à ce que l'on appelle « des éléments déclencheurs » de type marche, toux, réalisation d'un soin, ou tout simplement le fait de se mouvoir.

Ainsi, les ADP sont complexes à repérer et à traiter en raison de leurs caractères aléatoires, spontanés et d'intensités variables.

Au vu des résultats publiés à ce jour, 64 % des patients cancéreux ayant des douleurs de fond contrôlées par un traitement de fond opioïde ont des ADP, le nombre d'ADP journalier est de l'ordre de 3 à 4, le paroxysme de la douleur étant atteint généralement dans les 3 minutes, la durée pouvant aller de quelques secondes jusqu'à parfois plus de 30 minutes (figure 14). Selon l'article de Portenoy, Payne et Jacobsen paru en 1998, la douleur n'était pas prévisible dans environ la moitié des ADP répertoriés. (50)

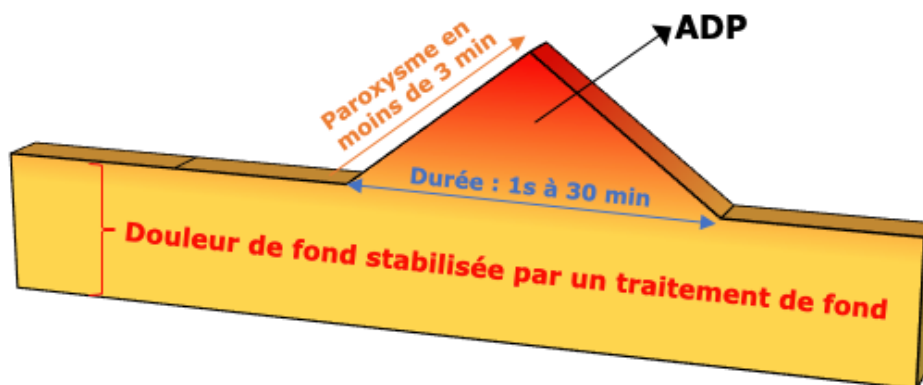


Figure 14 : Représentation d'un accès douloureux paroxystique

⇒ **POSOLOGIE (15,23-29)**

Avant la mise en place d'un traitement médicamenteux pour soulager les ADP, il est nécessaire de s'assurer avec le patient :

- Dans un premier temps, que les douleurs chroniques, appelées aussi douleurs de fond chez un patient cancéreux, sont traitées et stabilisées par un traitement morphinique de fond.
- Dans un second temps, il convient à l'aide d'un questionnaire précis de repérer le nombre d'ADP par jour. Si le nombre est supérieur à 4 par jour, il faut augmenter la posologie du traitement de fond ou en cas d'échec switcher avec une autre spécialité.

Après vérification, quelle que soit la spécialité choisie (Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent®, Recivit®), il est obligatoire de faire une titration afin d'établir la plus petite dose permettant une analgésie efficace avec des effets indésirables minimaux et tolérables. Cette phase de titration est indispensable car il existe une variabilité inter-individuelle.

Chaque spécialité possède une phase de titration spécifique qui a comme seul point commun de commencer par la dose la plus faible possible. Parmi les 7 spécialités disponibles en France, aucune ne présente un avantage clinique.

Ainsi, il est impossible par avance ou selon la pratique du prescripteur, de déterminer la dose nécessaire pour traiter un ADP chez un patient cancéreux. Par exemple, deux patients ayant un traitement de fond opioïde équianalgésique, peuvent nécessiter un dosage efficace différent pour le traitement des ADP.

La prescription ou la délivrance de FAR n'étant pas courante, elle nécessite l'utilisation d'outils simples et pratiques afin de faciliter la prise en charge par les professionnels de santé, et améliorer la compréhension, l'observance des patients.

Dans la partie III de cette thèse, j'ai réalisé un outil à destination des professionnels de santé pour les aider à la titration des FAR, complémentaires des documents officiels mis à disposition des soignants.

2. Conditions de prescription et de délivrance

L'ensemble des spécialités à base de fentanyl à action rapide appartient aux médicaments soumis à prescription encadrée.

Selon l'arrêté du 22.02.1990, le fentanyl est inscrit sur la liste des médicaments stupéfiants. Une réglementation stricte s'applique alors pour la détention, la prescription et la délivrance de ce type de médicaments. (52)

⇒ **DÉTENTION (53)**

La détention de ces médicaments au sein d'une pharmacie d'officine est réglementée. Ils doivent être conservés dans une armoire propre, fermée à clef et équipée d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée.

⇒ **PRESCRIPTION (53,54)**

Le prescripteur doit utiliser une ordonnance sécurisée. Celle-ci doit répondre à un cahier des charges précis mentionné à l'article R. 5132-5 du code de la santé publique et fixé par l'arrêté du 31.03.1999 comme par exemple : le papier utilisé doit être un papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, deux carrés doivent être situés en bas à droite de celle-ci (le contour des carrés est formé de micro-lettres formant l'expression « ordonnance sécurisée » séparée par un caducée (détail de l'arrêté dans l'annexe 2).

Le prescripteur doit écrire en toutes lettres la dénomination de la spécialité prescrite, son dosage, le nombre d'unités par prise, le nombre de prises et la durée du traitement. La durée maximale de prescription est de 4 semaines soit 28 jours et le renouvellement est interdit.

Pour l'ensemble des 7 spécialités à base de fentanyl à action rapide disponibles en officine de ville, la délivrance de l'ordonnance doit être fractionnée pour 7 jours sauf si mention contraire du prescripteur. Ce dernier peut décider de la durée de chaque fractionnement ou exclure celui-ci en inscrivant la mention « délivrance en une seule fois ».

Pendant la période couverte par la prescription, le médecin ne peut pas rédiger une nouvelle ordonnance car le chevauchement est interdit sauf s'il mentionne à la suite de sa prescription : « chevauchement autorisé ».

⇒ **DÉLIVRANCE (53)**

Le pharmacien pourra délivrer la totalité du traitement ou du fractionnement lors de la présentation de l'ordonnance sécurisée si, et seulement si, elle est présentée dans les 3 jours suivant la date de la prescription. La totalité des médicaments stupéfiants doit être déconditionnée afin de délivrer le nombre exact d'unités prescrites.

L'original de l'ordonnance doit être remis au patient, après avoir apposé sur celle-ci le timbre de l'officine, le ou les numéros d'enregistrement et la quantité délivrée en unités de prises. Une copie de l'ordonnance devra être conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

Pour finir, le pharmacien doit inscrire dans l'espace blanc de l'emballage son nom et adresse, la posologie, et le numéro d'ordre.

3. Rôle du pharmacien dans la délivrance du fentanyl administré par voie transmuqueuse

Au vu de l'indication unique rappelée précédemment, le pharmacien doit avoir un rôle essentiel dans le respect de cette indication et la bonne utilisation du médicament.

Le pharmacien doit contrôler que les conditions de la prescription du fentanyl transmuqueux sont réunies.

Trois conditions sont nécessaires :

- Il est prescrit pour des accès douloureux paroxystiques
- Les accès douloureux paroxystiques sont liés à une pathologie cancéreuse
- Le patient a un traitement de fond de type morphinique et équilibré

En cas de non-respect de ces trois conditions, cela peut entraîner :

- Des mésusages comme l'utilisation de doses excessives prescrites par le médecin du fait d'un traitement de fond non équilibré ou absent
- Des abus c'est-à-dire un usage excessif intentionnel persistant ou sporadique comme l'augmentation des doses par le patient en cas de non-soulagement des douleurs
- Des risques de dépendance

Le manquement d'une de ces trois conditions ne justifie pas l'utilisation de ces spécialités, il s'agit donc d'une prescription hors AMM.

⇒ **PRESCRIPTION HORS AMM (55,56)**

L'article L-5121-12-1 du Code de la Santé Publique autorise les prescriptions hors AMM sous la responsabilité du prescripteur ; les lois n°2011-2012 et 2014-892 encadrent juridiquement ces prescriptions : « En l'absence de recommandation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient ».

La responsabilité du pharmacien est tout autant engagée, il a la possibilité de refuser la délivrance en informant le prescripteur et en le mentionnant sur l'ordonnance (ce refus est encadré par l'article R4235-61 du code de la Santé Publique).

⇒ **RÔLE DU PHARMACIEN**

Dans l'annexe de l'arrêté du 26 février 2021 (57), concernant les bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, est redéfinie l'analyse pharmaceutique comme une étape obligatoire de l'acte de dispensation.

Il est rappelé que le pharmacien peut évaluer le choix thérapeutique. Celui-ci étant lié au profil du patient, à la clinique, à ses antécédents et aux traitements en cours, si le pharmacien estime qu'une autre molécule serait plus adaptée, il peut le proposer au prescripteur.

Dans le cas des FAR, le pharmacien a donc un rôle majeur et doit avoir une place au cœur du dispositif de réduction des risques.

Grâce à un questionnement précis, le pharmacien peut cibler les causes de la prescription de FAR et vérifier la première condition de l'indication (prescrit pour des accès douloureux paroxystiques).

De plus, pour certifier que les accès douloureux paroxystiques sont liés à une pathologie cancéreuse, le pharmacien dispose de plusieurs outils (58,59) :

- L'historique des logiciels d'aide à la dispensation.
- Le Dossier Pharmaceutique (DP) : créé en 2007, il permet après l'accord du patient, de recenser les médicaments délivrés avec ou sans prescription médicale au cours des 4 derniers mois. Ce dossier est accessible dans toutes les pharmacies d'officine.
- Le Dossier Médical Partagé (DMP) est une avancée majeure. Tous les bénéficiaires de l'Assurance Maladie peuvent en demander l'ouverture. Il recensera un historique de soins alimenté par l'Assurance Maladie, des antécédents médicaux, des résultats d'examens, des comptes rendus d'hospitalisation, les coordonnées des proches à prévenir en cas d'urgence et les directives anticipées. Le patient y a accès ainsi que les professionnels de santé auxquels le patient aura donné l'accès. Le patient a la possibilité de gérer l'accès à son DMP, d'ajouter et masquer certains documents à certains professionnels de santé.

Ces trois outils permettent :

- D'éviter les interactions médicamenteuses, les contre-indications,
- D'indiquer si le patient est atteint d'une pathologie cancéreuse par la présence d'un traitement anticancéreux (par exemple, les anticancéreux oraux) ou dans les comptes rendus médicaux,
- D'indiquer si le patient a un traitement de fond opioïde.

Dans la partie III de cette thèse, sera présenté un outil à destination des pharmaciens pour les aider à la délivrance des FAR.

E. Effets indésirables (15,23-29)

Le fentanyl a des effets indésirables comparables à l'ensemble des médicaments de sa classe pharmacologique : les antalgiques opioïdes. Toutefois, on constate aussi des effets indésirables liés à la forme galénique des FAR.

1. Effets indésirables fréquents

Il existe des effets indésirables que l'on peut prévoir et anticiper afin de faire adhérer le patient à la mise en place de son traitement. Ainsi, il est conseillé de mettre en place une co-prescription préventive.

Tout d'abord, on retrouve des troubles digestifs de type constipation, nausées et vomissements. Les vomissements et les nausées peuvent disparaître au bout de 7 à 10 jours. À contrario, la constipation nécessite généralement un traitement chronique de type laxatif osmotique par exemple.

Les autres effets indésirables fréquemment rencontrés sont la somnolence, la confusion, des vertiges, des céphalées et de l'asthénie.

On répertorie des effets indésirables liés à la forme galénique des FAR :

- Pour les formes orales, on rapporte des gingivites, des saignements de gencives, des sécheresses buccales, des ulcérations buccales.
- Pour les formes nasales, on rapporte des sécheresses nasales, des épistaxis, un inconfort nasal, et moins fréquemment des affections de la muqueuse nasale, et des irritations de la gorge.

2. Effets indésirables rares et/ou graves

Assez fréquemment, on retrouve :

- Des affections psychiatriques de type hallucinations, anxiété,
- Des affections du système nerveux de type sédation, convulsions,
- Des affections oculaires : vision anormale de type trouble visuel ou vision double,
- Des affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire.

Les effets indésirables les plus graves mais rares sont la dépression respiratoire, la dépression circulatoire, et l'hypotension.

3. Les risques de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage

Au vu de la classe pharmacologique du fentanyl, les risques d'accoutumance (appelée aussi tolérance) et de dépendance peuvent apparaître lors d'une utilisation chronique de fentanyl. La prescription de fentanyl doit donc être surveillée afin de limiter les addictions iatrogènes.

Le risque d'accoutumance correspond à un comportement d'adaptation de l'organisme aux effets procurés par le médicament. À une dose donnée, l'effet obtenu va diminuer progressivement, nécessitant une augmentation de la dose afin d'obtenir une antalgie équivalente à la dose précédente.

Selon la 10^{ème} Révision de la Classification statistique internationale (CIM-10) (60), le syndrome de dépendance est défini comme : « 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 des autres activités ».

De plus, la dépendance, qui peut être psychique et/ou physique, est définie comme suit : « la notion de dépendance psychologique ou psychique fait référence à la consommation incontrôlée de substances psychoactives », le patient est donc à la recherche de plaisir ou une envie d'éviter une sensation de malaise. Alors que « la dépendance physiologique ou physique concerne la tolérance et les symptômes de sevrage ».

Le syndrome de sevrage est défini par un regroupement des symptômes graves ou non. Ces symptômes apparaissent suite à un arrêt complet de la prise de FAR (sevrage complet) ou lors d'une réduction non progressive de la dose habituellement consommée (sevrage partiel).

Les symptômes de sevrage liés aux médicaments opiacés sont : anxiété, transpiration, rhinorrhée, mydriase, frissons, puis secondairement des tremblements musculaires etc.

4. Surdosage

La notion de surdosage peut être rencontrée soit par l'ingestion accidentelle de fentanyl chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement à base de fentanyl, soit un surdosage chez des patients recevant déjà un traitement morphinique.

Lors d'un surdosage, le fentanyl peut mener à des effets très graves. On retrouve une altération des facultés mentales, une perte de conscience, une détresse respiratoire, un arrêt cardio-respiratoire, voire un coma, une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'au décès.

La prise en charge en cas de surdosage avéré doit en premier lieu commencer par retirer toute unité de FAR restante de la bouche du patient, lui dégager les voies respiratoires, suivi d'une stimulation physique et verbale du patient pour déterminer son niveau de conscience.

Dans un second temps selon l'état clinique, il nécessite l'administration de naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques. Cette administration peut être réitérée car la dépression respiratoire peut avoir une durée supérieure à l'effet de l'antagoniste.

Ainsi, il faut prendre des précautions chez des patients recevant des traitements de fond morphiniques lors de l'administration de la naloxone ou tout autre antagoniste car cela peut entraîner un syndrome de sevrage aigu.

F. Interactions médicamenteuses et contre-indications (15,23-29)

1. Interactions médicamenteuses

Comme de nombreux médicaments, le fentanyl a des interactions liées à son cycle de métabolisation. Celui-ci est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Ainsi, les médicaments ayant une action inhibitrice de cette enzyme tels que les antibiotiques de la classe des macrolides, les antifongiques azotés, les inhibiteurs de protéases mais aussi le jus de pamplemousse peuvent augmenter la biodisponibilité du fentanyl.

À contrario, les médicaments inducteurs du cytochrome (CYP3A4) comme la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne mais aussi le millepertuis diminueraient la biodisponibilité du fentanyl.

L'utilisation concomitante de fentanyl et de dépresseurs du système nerveux central doit être prise en compte et dans la plupart des cas limitée car elle augmente le risque de sédation, d'hypotension, de dépression respiratoire, plus gravement des comas, voire le décès du patient.

Les dépresseurs du système nerveux central sont par exemple des antidépresseurs sédatifs, des antihistaminiques H1 sédatifs, des anxiolytiques, des hypnotiques.

L'alcool a aussi un effet sédatif et son association à la prise de fentanyl n'est donc pas recommandée.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les inhibiteurs de la monoamine oxydase sont des médicaments sérotoninergiques. En cas d'administration concomitante avec le fentanyl, il y a un danger d'augmenter le risque de syndrome sérotoninergique.

Un syndrome de sevrage peut être engendré chez des patients sous fentanyl, lorsque l'administration est concomitante avec un antalgique morphinique agoniste ou antagoniste partiel comme par exemple la buprénorphine.

2. Contre-indications

Les contre-indications des FAR à prendre en compte obligatoirement lors de la mise en place du traitement sont :

- Une hypersensibilité soit à la substance active, le fentanyl ou à l'un des excipients nécessaires à la fabrication du médicament,
- Tous les patients qui n'ont pas eu de prescription concomitante d'un traitement de fond morphinique. Cela aurait pour conséquence une augmentation du risque de la dépression respiratoire,
- La prescription de FAR est contre-indiquée pour le traitement des douleurs aiguës autres que les ADP,
- La dépression respiratoire sévère ou l'obstruction sévère des voies aériennes,
- Les FAR ne peuvent être prescrits lorsqu'il y a une administration concomitante ou interrompue depuis moins de 2 semaines d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

À noter que pour la spécialité Instanyl®, 3 contre-indications supplémentaires sont répertoriées dans l'AMM :

- Les patients ayant un traitement contenant de l'oxybate de sodium dans sa composition,
- Tout patient ayant eu de la radiothérapie antérieure du visage,
- Tout patient ayant des épisodes récurrents d'épistaxis.

II. La place des plans de gestion des risques dans la pharmacosurveillance du fentanyl transmuqueux

A. Qu'est-ce l'addictovigilance ?

L'addictovigilance est définie par article L. 5133-1 du Code de la Santé Publique conformément à l'article 7 de l'ordonnance n° 2017-51 du 19 janvier 2017, comme « la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de tout produit, substance ou plante ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac ». (61)

Les missions de l'addictovigilance relatives aux produits de santé sont exercées, au niveau régional, par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance.

1. Définition de termes utilisés en addictovigilance

a) Substance psychoactive

Une substance psychoactive (62) pour l'OMS est « une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect ». La notion de substance psychoactive peut être retrouvée sous le terme de psychotrope.

Il existe de nombreuses classifications des substances psychoactives en fonction de leurs effets ou de leurs dangers qui sont parues au XX^{ème} siècle.

En 1957, paraît une classification basée sur les effets pharmaco-cliniques des substances psychoactives, proposée par deux psychiatres français : la classification selon Delay et Deniker.

Selon cette classification, les psychotropes sont classés en 3 groupes (63,64) :

- Les psycholeptiques ou sédatifs :
 - Diminuent l'activité du cerveau en ayant un effet dépresseur du système nerveux central
 - Par exemple, les opiacés dont le fentanyl fait partie
- Les psychoanaleptiques ou stimulants :
 - Augmentent l'activité du système nerveux central
 - Par exemple, on répertorie des substances illicites comme la cocaïne ou licites comme la caféine

- Les psychodysléptiques ou perturbateurs psychiques :
 - Perturbent l'activité du système nerveux central comme des troubles de la perception (hallucinations)
 - Par exemple, le cannabis

b) Le mésusage (65,66)

Dans le glossaire mis à disposition en ligne par le ministère des solidarités et de la santé, le mésusage est défini comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ».

Cette définition est enregistrée dans l'article R. 5121-152 du Code de la Santé Publique (CSP). On parle aussi d'un usage hors AMM ou d'une utilisation non conforme aux recommandations du RCP.

c) La pharmacodépendance, l'abus et la pharmacodépendance ou abus grave

La pharmacodépendance, l'abus et la pharmacodépendance ou abus grave sont définis par l'article R. 5132-97 du Code de la Santé Publique (67) :

- La pharmacodépendance est « l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique »,
- L'abus de substance psychoactive est une « utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique »,
- La « pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive, correspond à une pharmacodépendance ou un abus de substance psychoactive, soit létal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale ».

2. Le développement d'un réseau d'addictovigilance spécialisé (68,69)

Lors d'une réunion du 9 au 16 avril 1987 du Comité d'experts de la Pharmacodépendance de l'OMS, ces experts internationaux recommandent une amélioration du recueil d'informations et de l'utilisation des psychotropes. (70)

Le comité estime que les autorités acceptant la mise sur le marché d'un médicament, ont « un rôle important dans la promotion d'une utilisation rationnelle des psychotropes ».

De plus, il ajoute que lorsqu'un médicament est commercialisé, « il est essentiel de réunir des données sur son potentiel dépendogène, le risque de problèmes de santé publique et de problèmes sociaux et les indications connues de ce médicament dans la société considérée ».

De plus, il préconise qu'« en collaboration avec les autorités sanitaires nationales, l'OMS doit encourager la mise sur pied de laboratoires et de services cliniques capables de fournir des données sur le potentiel dépendogène et les abus effectifs ».

Suite à ces recommandations, la France, en août 1987, régent une réunion de spécialistes en pharmacologie, toxicologie, et épidémiologistes. Il en ressort la création de Centres de pharmacologie clinique pilotes, afin de recueillir et étudier les cas de pharmacodépendance liés à des substances psychoactives médicamenteuses ou non. (71)

Le 1^{er} octobre 1990 paraît une circulaire du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité (DPHM/03/09/90/1) visant à mettre en place des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). (72)

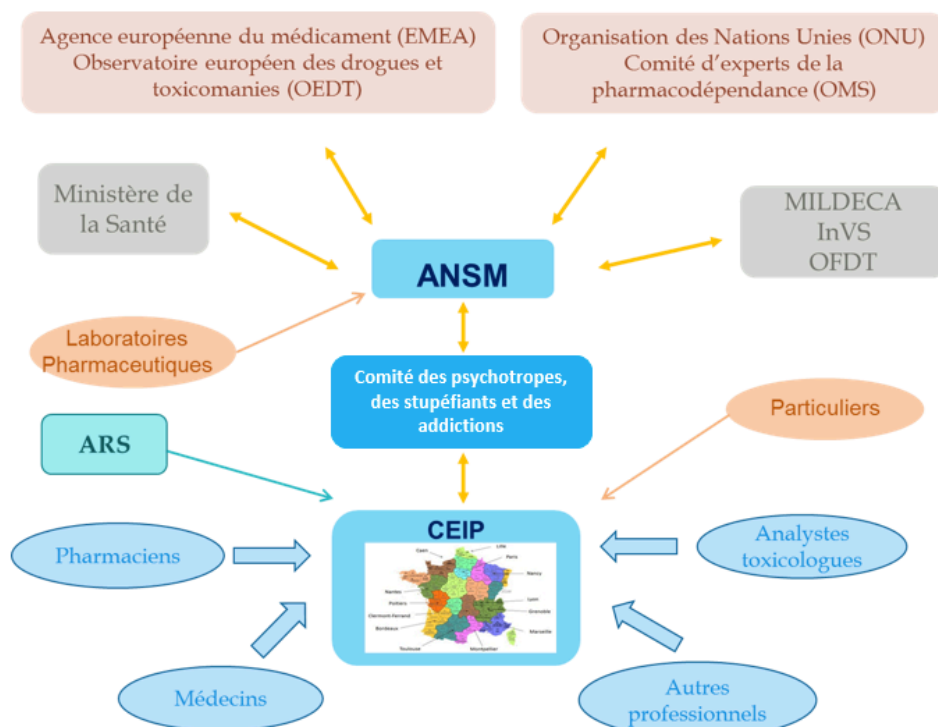
Cette circulaire rentre dans « le cadre de la lutte internationale contre la toxicomanie » au vu de « l'application des conventions internationales sur les stupéfiants de 1961, sur les psychotropes de 1971 et sur le trafic illicite des stupéfiants et psychotropes de 1988 ».

Il en résulte la décision de créer six Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (Bordeaux, Caen, Grenoble, Marseille, Nancy et Paris) ayant pour missions de recueillir et étudier les cas cliniques de pharmacodépendance ; d'effectuer des recherches sur le risque d'abus/dépendance ; et d'informer les professionnels de santé sur les problématiques rencontrées. Mais, cette circulaire n'est jamais parue au Journal Officiel.

Neuf ans plus tard, l'organisation de la Pharmacodépendance en France a été officialisée suite à la parution du décret n° 99-249 datant du 31 mars 1999 et paru au Journal Officiel le 1^{er} avril 1999. (73)

L'article R. 5219-3 de ce décret, modifié et transposé par l'article R. 5132-99, puis par l'Article R5132-99 du CSP, définit le système national d'addictovigilance actuel (représenté par la figure 15) qui comprend : (74-76)

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ;
- Les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance ;
- « Les professionnels de santé et les entreprises ou organismes mentionnés respectivement aux articles R. 5132-114 et R. 5132-115 ».



Source : Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie – Lyon (77)

Figure 15 : Organigramme du réseau d'addictovigilance

Suite à des restructurations des instances consultatives de l'ANSM (78), la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes fut supprimée fin juin 2019. Elle faisait partie intégrante du premier système national d'évaluation de la pharmacodépendance mis en œuvre en France. (75)

Il en résultera la création auprès du Directeur Général de l'ANSM d'un Comité Scientifique Permanent « psychotropes, stupéfiants et addictions » (décision DG n° 2019-319 du 12/07/2019), nommé pour quatre ans.

Ce comité présente des missions équivalentes à la précédente commission, mais aussi supplémentaires.

Il apporte « un avis collégial et consultatif au Directeur Général lorsque l'instruction d'un dossier nécessite un avis complémentaire à une évaluation interne concernant notamment (Article 2) :

- L'évaluation des risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs (à l'exception du tabac et de l'alcool) et la prise en charge médicamenteuse des addictions ;
- L'évaluation de produits psychoactifs en vue de leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes ;
- De proposer les enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacodépendance et de l'addictovigilance et d'évaluer les résultats de ces expertises ;
- Les mesures visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits ;
- De donner un avis sur toute question relative aux substances et préparations vénéneuses, ou ayant trait au domaine de la pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs et des addictions ». (79)

Afin d'établir ces avis consultatifs à destination du Directeur Général de l'ANSM, le Comité Scientifique Permanent peut se baser sur les remontées des CEIP-A.

Au niveau national, le directeur de l'agence peut décider de porter à la connaissance du Ministère de la Santé des avis visant à préserver la santé publique (modification de la liste des stupéfiants, modification des conditions de délivrance ou de prescription).

Au niveau européen, le Directeur Général de l'ANSM communique tout renseignement notable, toute information utile à l'Agence européenne des médicaments, mais aussi à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) afin de fournir à l'Union Européenne des données pour élaborer et modifier les lois visant à lutter contre les drogues.

Le Directeur Général de l'ANSM transmet également des rapports au niveau international à l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) de l'Organisation des Nations Unies et à l'OMS dans le cadre de conventions internationales sur les stupéfiants et les psychotropes, afin d'évaluer par exemple au niveau mondial les phénomènes émergents.

3. La création des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

Aujourd'hui, au niveau européen, la France reste l'unique pays à avoir un réseau spécifique de Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, avec un maillage territorial. Ceci permet régionalement de recueillir, évaluer et étudier les données de pharmacodépendance et le risque d'abus vis-à-vis de substances psychoactives médicamenteuses ou non (hormis l'alcool et le tabac).

Une banque nationale facilite l'enregistrement de l'ensemble des cas, de manière à mener des enquêtes nationales et apporter des avis consultatifs pour l'amélioration des lois de santé publique.

⇒ **HISTORIQUE (73,80)**

L'article 7 du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 rend officiel les CEIP, leurs missions et leurs moyens : « Les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance existant à la date de publication du présent décret pourront continuer à fonctionner jusqu'à la conclusion d'une convention établie conformément aux dispositions de l'article R. 5219-12 du code de la Santé Publique et pendant un délai maximum d'un an à compter de la publication du présent décret ».

La dénomination des CEIP évoluera avec l'apparition de la notion d'addictovigilance dès 2007. Suite aux 5^{ème} Ateliers de la pharmacodépendance, le terme « addictovigilance » complètera progressivement celui de CEIP. On parlera alors de Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A).

⇒ **LES MISSIONS DU RÉSEAU DES CEIP-A (81,82)**

L'addictovigilance fait partie des vigilances françaises des produits de santé dont l'objectif est la priorisation de la Santé Publique dans la réduction d'une iatrogénie évitable.

Ces vigilances ont pour objet aussi de réduire les risques de toute nature, établir des actes de prévention, de diagnostic et d'informer sur l'usage des produits de santé.

Les CEIP-A ont des obligations de missions communes à tous les centres coordonnant les vigilances en France.

L'article R. 1413-61-4 du CSP, modifié par le Décret n°2021-125 du 5 février 2021 donne les perspectives des centres et coordonnateurs des vigilances :

- « **Recueillir et traiter**, chacun dans son domaine de compétence et d'expertise, les **signalements** relevant de chacune des vigilances relatives aux produits de santé en vue de les transmettre à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et procéder aux investigations nécessaires ;
- **Alerter le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité** du Médicament et des produits de santé en cas d'effets indésirables graves ou de menace pour la santé publique ;
- **Coordonner et animer des réseaux des professionnels de santé** et, le cas échéant, des correspondants locaux de vigilance au sein de la région ;
- **Apporter une expertise et un appui aux Agences Régionales de Santé**, aux correspondants locaux et aux professionnels de santé quels que soient leurs lieux et modes d'exercice, pour améliorer la qualité et la sécurité des soins, sans préjudice des missions de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé relatives à la sécurité des produits de santé ;
- **Apporter une expertise**, en conduisant les études et travaux qui leur sont demandés par le Ministre chargé de la Santé ou le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé **notamment pour l'évaluation des informations issues des signalements** mentionnés au 1°, des alertes mentionnées au 2° et des risques relatifs aux produits de santé et autres produits, substances ou plantes ayant des effets psychoactifs ou au développement des connaissances sur les méthodes de vigilance. »

L'Arrêté du 5 février 2021 pris en application de l'article R. 1413-61-4 du Code de la Santé Publique vient compléter les missions communes des centres de vigilances. Les CEIP-A sont chargés de :

- « **Assurer le recueil des signalements** relevant de l'addictovigilance, leur **analyse** et leur **enregistrement dans le système d'information** recommandé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, dans les délais réglementaires ;
- **Adresser au déclarant un accusé de réception** ;
- **Identifier les signaux locaux et régionaux** relevant de l'addictovigilance ;
- **Porter à la connaissance des centres régionaux de pharmacovigilance les cas d'effets indésirables** des médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du même code ;

- Aider au diagnostic et à la gestion de complications et pathologies médicales (notamment les syndromes de sevrage) induites par ces substances psychoactives par des propositions adaptées ;
- Assurer la déclinaison régionale des outils nationaux d'addictovigilance ;
- Assurer l'analyse des outils nationaux d'addictovigilance par les centres qui les ont mis en place ;
- Contribuer à l'information sur les médicaments psychoactifs et la promotion de leur bon usage, y compris auprès des usagers du système de santé ;
- Contribuer au développement des connaissances, apporter une expertise et un appui en matière d'addictovigilance, d'information sur les médicaments psychoactifs, de prévention du risque médicamenteux et de promotion du bon usage de ces médicaments auprès des établissements de santé, des établissements et services médicosociaux et de la médecine de ville de son territoire, du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé et du Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ;
- Contribuer à l'information sur les risques sanitaires et d'abus et de pharmacodépendance des substances psychoactives non médicamenteuses ;
- Transmettre au directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé les informations recueillies qui concernent des effets indésirables graves devant lui être transmises sans délai ;
- Constituer et animer un réseau avec les professionnels de santé, notamment ceux impliqués dans les outils de surveillance, et également les acteurs de l'assurance maladie et du champ médico-judiciaire (laboratoires de la police scientifique ...) ;
- Apporter une expertise et un appui en matière d'addictovigilance et d'information, de formation sur ces substances au niveau local, régional et national ».

⇒ **LE RÉSEAU DES CEIP-A EN FRANCE (83)**

Le réseau d'addictovigilance France est réparti sur le territoire métropolitain. On dénombre ainsi 13 CEIP-A (localisation des CEIP-A en France : figure 16). Chaque CEIP-A assure les missions précédemment citées pour une zone géographique définie. À noter que l'addictovigilance des territoires d'Outre-Mer est assurée par le CEIP-A de Bordeaux, l'addictovigilance de la Corse est assurée par le CEIP-A de Marseille.



Figure 16 : Les 13 CEIP-A en France

L'étude réalisée dans cette thèse (partie III), est réalisée en collaboration avec le CEIP-A de Nancy. Celui-ci gère notamment la remontée des cas d'abus/dépendance pour les départements des Ardennes, l'Aube, la Côte-d'Or, le Doubs, le Jura, la Marne, la Haute-Marne, la Meurthe-et-Moselle, la Meuse, la Moselle, la Nièvre, le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, la Haute-Saône, la Saône-et-Loire, les Vosges, l'Yonne, et le Territoire de Belfort.

Monsieur le Professeur Pierre GILLET est le responsable de ce CEIP-A, et Madame le Docteur Valérie GIBAJA en est la suppléante. Le CEIP-A de Nancy collabore avec ses 2 centres correspondants, 1/ le Centre AntiPoison et de ToxicoVigilance (CAPTV) du CHRU de Nancy dirigé par le Docteur Emmanuel PUSKARCZYK et 2/ le laboratoire de pharmacologie clinique et toxicologie du CHRU de Nancy dirigé par le Professeur Jean-Yves JOUZEAU.

⇒ **LES SIGNALEMENTS AUX CEIP-A (84-87)**

Les signalements des cas d'addictovigilance concernant des médicaments, des substances psychoactives sont essentiels aux CEIP-A pour l'évaluation, la prévention et la gestion des risques d'usage détournée, d'abus et de dépendance.

Afin de résoudre le problème de sous-notification, un portail unique de signalement des événements sanitaires indésirables aux différentes vigilances a été créé et rendu disponible le 13 mars 2017. Comme nous l'indique la figure 17, les professionnels de santé ainsi que les particuliers peuvent y accéder pour signaler, notamment, les cas d'addictovigilance.



Source : Ministère chargé de la santé (87)

Figure 17 : Page d'accueil du portail de signalement des événements sanitaires indésirables

L'article R. 5132-102 du CSP, stipule que « le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98 en fait la déclaration immédiate au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

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

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

De plus, l'Article R5132-103 du CSP, indique que « toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5132-98 déclare immédiatement tout cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné de ce médicament ou produit dont il a connaissance au Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ».

Les autres moyens utilisés précédemment pour déclarer ces cas de pharmacodépendance restent possibles (par courrier, appel téléphonique, mail sur papier libre ou en téléchargement le formulaire de notification d'un cas d'abus et de pharmacodépendance sur le site de l'ANSM).

4. Les outils spécifiques de l'addictovigilance

a) Les outils d'évaluation gérés par les CEIP-A (88-91)

Les notifications spontanées des professionnels de santé ou des patients ne permettent pas à elles seules de détecter les signaux d'abus ou dépendance vis-à-vis de substances.

Le réseau d'addictovigilance sollicite de multiples interlocuteurs (CSAPA Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, CAARUD Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues, services d'urgences, milieu pénitentiaire, CAPTV), afin d'améliorer la remontée d'informations sur les problématiques d'abus/dépendance par le biais d'outils spécifiques.

L'hétérogénéité des interlocuteurs permet de repérer précocement l'émergence de nouvelles substances psychoactives, de nouvelles pratiques, de nouveaux effets délétères mais aussi de confirmer des précédents signaux analysés.

L'ensemble de ces outils spécifiques, mis en place par le réseau d'addictovigilance sont des programmes pharmaco-épidémiologiques permanents d'addictovigilance c'est-à-dire qu'ils sont reconduits tous les ans. Les objectifs de ces outils sont détaillés ci-après (88,89), il s'agit d'enquêtes à destination des pharmaciens (OSIAP et ASOS), des professionnels de santé, centres et services spécialisés dans la prise en charge addictologique (OPPIDUM, OPEMA), mais aussi des analystes toxicologues (Soumission chimique, DRAMES, DTA). Ainsi chaque année, une évaluation des risques d'abus/dépendance et des mesures prises pour y remédier est réalisée. Ceci permet d'affirmer ou infirmer les signaux et le bénéfice des mesures prises.

NotS : Notification Spontanée

- Enquête annuelle (recueil des données en continu) depuis 1990
- Concerne les médicaments et les substances non médicamenteuses
- Les interlocuteurs sont tous les professionnels de santé et les patients
- **Objectifs** : Recueil de notifications spontanées des cas de pharmacodépendance ou d'abus

Soumission chimique : c'est à dire l'administration d'un produit psychoactif à l'insu de la victime pour des fins criminelles (viols) ou délictuelles (vols, violences)

- Enquête d'observation prospective et permanent (recueil des données en continu) depuis 1998
- Concerne les médicaments et les substances non médicamenteuses
- Les interlocuteurs sont les services d'urgences médicales et médico-judiciaires, laboratoires de toxicologie hospitaliers, services de police et de gendarmerie, tous les professionnels de santé
- **Objectifs** : Identifier et recenser les substances impliquées, définir le contexte des agressions, et le mode opératoire des agresseurs. Évaluer les conséquences cliniques de la prise du produit

ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

- Enquête annuelle (recueil des données au mois de juin) depuis 2001
- Concerne uniquement les médicaments
- Un seul interlocuteur : les pharmaciens officinaux
- **Objectifs** : Définir la population traitée par des antalgiques stupéfiants. Décrire leurs modalités d'utilisation. Examiner le respect des règles de prescription

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

- Enquête annuelle (recueil des données en continu) depuis 2002
- Concerne les médicaments et les substances non médicamenteuses
- Un seul interlocuteur : les experts toxicologues analystes (laboratoires d'analyses toxicologiques)
- **Objectifs** :
 - Répertorier les décès liés à la consommation abusive de substances psychoactives et en estimer l'évolution
 - Identifier ces substances psychoactives en cause et évaluer leur dangerosité

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

- Enquête annuelle (recueil des données en continu) depuis 2013
- Concerne uniquement les médicaments antalgiques
- Un seul interlocuteur : les experts toxicologues analystes (laboratoires d'analyses toxicologiques)
- **Objectifs** : Répertorier les décès liés à l'usage de médicaments antalgiques. Identifier les médicaments impliqués, et leur dangerosité. Estimer l'évolution du nombre de ces décès

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

- Enquête annuelle (recueil des données en mai et novembre) depuis 2001
- Concerne uniquement les médicaments
- Un seul interlocuteur : le réseau sentinelle de pharmacies d'officine
- **Objectifs** : À partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine, identifier les médicaments détournés. Répertorier les médicaments les plus détournés régionalement et nationalement par rapport aux chiffres de vente

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

- Enquête annuelle de pharmacosurveillance et de veille sanitaire (recueil des données en octobre) depuis 1995
- Concerne les médicaments et les substances non médicamenteuses
- Les interlocuteurs sont les CSAPA, les CAARUD, les unités de soins en milieu pénitentiaire, les équipes hospitalières, les services d'urgences
- **Objectifs** : Surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes. Décrire et alerter les nouvelles consommations de produits ou les nouvelles voies d'administration. Identifier les associations de substances potentiellement dangereuses

OPEMA : Observatoire des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

- Enquête pharmacoépidémiologique annuelle (recueil des données en novembre) depuis 2008
- Concerne les médicaments et les substances non médicamenteuses
- Le seul interlocuteur : les médecins généralistes
- **Objectifs** : Déterminer les caractéristiques socio-démographiques, les consommations de produits, et l'état de santé des patients suivis en médecine ambulatoire, consommant des drogues illicites ou des médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés

5. Les autres données disponibles : les dispositifs de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)

L'OFDT créé en 1993, a pour objectif « d'éclairer les pouvoirs publics, les professionnels du champ des drogues et le grand public sur le phénomène des usages de drogues et des addictions ». L'OFDT fait partie des instances nationales fournissant des informations au plan européen via l'OEDT. (92)

Dans le cadre de la lutte contre la drogue et la prévention des dépendances, l'OFDT a créé en 1999, le dispositif Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues (TREND) et le Système d'Identification National des Toxiques Et des Substances (SINTES).

Ces dispositifs permettent, grâce à une coopération et des échanges bilatéraux avec les CEIP-A, d'enrichir leurs données et leurs actions potentielles.

⇒ **TENDANCES RÉCENTES ET NOUVELLES DROGUES (93)**

Ce dispositif collecte en continu des données auprès d'usagers et des professionnels des secteurs socio-sanitaires comme les CSAPA, les équipes de liaison et de soins en addictologie, les professionnels des structures de l'application de la loi comme les services des douaniers. Ce recueil d'informations donne accès aux phénomènes émergents, à l'évolution des pratiques et des usages. Il constitue aussi une veille sanitaire local sur les substances néfastes existantes ou nouvelles.

⇒ **SYSTÈME D'IDENTIFICATION NATIONAL DES TOXIQUES ET DES SUBSTANCES (94)**

Ce système fait partie intégrante du dispositif TREND, il possède un volet d'observation et un volet de veille. Il a comme but de collecter sur l'ensemble du territoire auprès d'usagers tous les produits circulants illicites ou non réglementés afin d'établir une analyse d'identification, de quantification (dosage) et un contexte de consommation. Chaque année, environ 300 à 400 échantillons sont analysés et une dizaine de nouveaux produits de synthèse sont identifiés.

B. Une extension de la pharmacosurveillance : **Les Plans de Gestion des Risques**

1. La création des Plans de Gestion des Risques (95–97)

Les plans de gestion des risques (PGR) ont été mis en place suite à une directive européenne de 2004 (2004/27/CE). Un PGR est un prolongement de la pharmacovigilance.

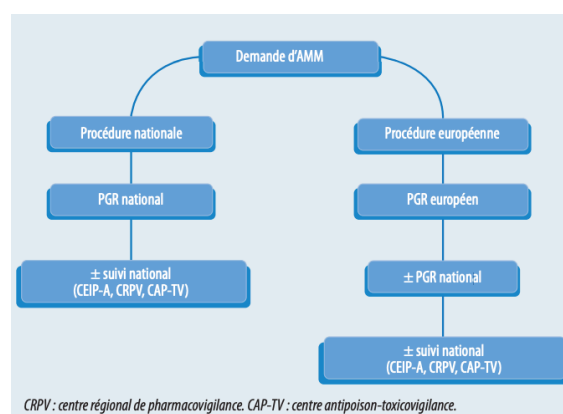
Ainsi depuis 2005, ils font partie intégrante de toutes nouvelles demandes d'obtention d'une AMM pour :

- Les médicaments développés à partir d'une nouvelle substance active ou biosimilaire,
- Les médicaments génériques dont le princeps est sous surveillance.

Par ailleurs, les PGR deviennent obligatoires pour certains médicaments déjà commercialisés qui font l'objet :

- D'une demande d'extension significative de l'AMM (comme, une nouvelle indication, voie d'administration, nouveau dosage etc),
- De signalements d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses non répertoriés dans les études cliniques réalisées pour l'obtention de l'AMM.

Aujourd'hui, tous les médicaments ayant un PGR ont un suivi « sur-mesure », plus proactif du risque. Un médicament, rentrant dans le cadre du renforcement de la surveillance ne signifie en aucun cas qu'ils s'avèrent plus dangereux que les anciens médicaments (avant 2005).



Source : Plans de gestion des risques : bilan des premières expériences en addictovigilance (97)

Figure 18 : Les PGR, européen et national, associés à l'addictovigilance

Pour un même médicament, peuvent être mis en œuvre deux PGR, un au niveau national et un au niveau européen (figure 18). Le PGR européen s'avère dans un certain nombre de cas non approprié au système de soins français car les pratiques médicales, le statut réglementaire des médicaments (accès, prescription ou délivrance) diffèrent dans les pays européens. Le PGR national vient alors en complément, il permet d'adapter le PGR européen au système de santé national français.

2. Objectifs et mise en œuvre

⇒ **OBJECTIFS**

Les PGR ont pour objectif de :

- « Surveiller le rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation
- Rechercher et détecter, de manière proactive, tout changement du rapport bénéfice/risque
- Promouvoir une utilisation conforme à l'indication retenue
- Minimiser les risques via des actions de communication
- Mettre en place et évaluer les actions de minimisation du risque ». (98)

Il permet de déterminer avant sa commercialisation (pré-AMM) le profil de sécurité. On y répertorie les risques identifiés, potentiels, les informations manquantes et on y détecte les populations à risque.

Ainsi, le PGR a pour objectif primordial l'élargissement des systèmes de vigilance en garantissant la sécurité d'usage des médicaments par la réévaluation du rapport bénéfice/risque lors d'une utilisation réelle dans la population générale.

⇒ **MISE EN ŒUVRE DES PGR (96,97)**

Le laboratoire pharmaceutique est chargé de la conception et rédaction du PGR. Celui-ci sera réalisé à partir des données qu'il aura recueillies lors des essais précliniques et cliniques. L'ANSM, ses commissions, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et les CEIP-A en assurent la validation, le contrôle et le suivi. À noter, pour les produits psychoactifs, la notion de pharmacodépendance doit être intégrée au PGR.

Une fois l'AMM et le PGR accordés, le laboratoire doit le mettre en œuvre. Il devra mener les études proposées après validation des autorités de leurs protocoles et méthodes (par exemple, étude de surveillance post-AMM, étude d'utilisation, étude sur une population spécifique).

Les résultats seront transmis à l'ANSM afin d'être analysés par les services compétents. Leurs conclusions comporteront la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Le PGR déposé lors de l'obtention de l'AMM n'est pas fixe, il pourra évoluer après la commercialisation en fonction des dernières données et études.

Par conséquent, les autorités pourront établir en amont des actions basées sur les plans de minimisation du risque. Il peut s'agir d'action de communication à l'ensemble des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers), ou la mise en place de restrictions de prescription.

3. Composition des PGR pour un produit psychoactif

Les PGR se composent de deux parties (96,97) :

- L'évaluation du risque lié au médicament
- L'évaluation du besoin du plan de minimisation du risque et sa mise en place

Le fentanyl est répertorié comme substance psychoactive, il est donc intégré la notion de pharmacodépendance au sein du PGR.

La première partie consistera à déterminer les risques identifiés ou potentiels d'abus et de dépendance grâce aux données que le laboratoire a en sa possession. Ces données résultent de tests pré-cliniques (comme l'auto-administration, la procédure de discrimination des produits, ou encore des éléments de sevrage) et des études cliniques (comme la recherche de cas de dépendance, de manifestations évocatrices d'un syndrome de sevrage).

Le laboratoire pourra aussi exprimer s'il estime, qu'il manque des informations pour énoncer le profil de sécurité.

L'usage réel, le mésusage, les risques identifiés et potentiels, sont complétés par un plan de surveillance de la pharmacodépendance après l'obtention de l'AMM. Celui-ci repose sur des données des réseaux d'addictovigilance (NOTs, OSIAP, OPPIDUM, Soumission Chimique etc) ; des études observationnelles ou descriptives comme les études de sécurité effectuées en condition réelle d'utilisation. Ce plan peut permettre aussi de compléter les informations manquantes.

La deuxième partie consistera à définir un plan de minimisation du risque. Ce plan évalue donc 3 types de risques : le risque lié à la substance (dépendance, overdose, intoxication accidentelle), le risque lié au détournement (mésusage de la voie d'administration, volonté d'extraire la substance active, trafic illicite) et le risque de soumission chimique.

Ainsi, tous risques identifiés d'abus ou de mésusages devront nécessiter la mise en place d'actions proposées dans le plan de minimisation des risques.

Ceci passe généralement par :

- La communication aux professionnels de santé et aux patients sur les règles de bon usage, l'incitation aux signalements d'addictovigilance, et/ou à la mise en place d'un carnet de suivi,
- Une réflexion sur les modalités de prescription/délivrance comme la prescription sur ordonnance sécurisée, l'inscription à la liste des stupéfiants, la modification de la durée de prescription, ou la restriction de la prescription à des spécialistes,
- Une modification galénique, par exemple l'ajout d'un goût amer ou d'un colorant pour permettre à une victime de soumission chimique de repérer le produit introduit dans son verre. Il peut s'agir aussi de sécuriser le conditionnement pour éviter toute intoxication accidentelle par les enfants (blister child proof). Pour restreindre le détournement de la voie d'administration en particulier de la voie orale à la voie parentérale, le laboratoire propose le développement d'agent antagoniste ou l'utilisation de pro-drogues (exemple, le gélifiant ajouté à la composition de la gélule de méthadone).

4. Les risques encourus avec les spécialités de FAR

Actiq® ne possède pas de PGR car il s'agit d'un médicament ayant obtenu son AMM avant la mise en application des PGR.

Cependant, Actiq® fait partie du suivi national d'addictovigilance géré par les CEIP-A. Toutes les autres spécialités de FAR possèdent un plan de gestion des risques tant au niveau national qu'europpéen.

Les risques sont listés au sein du PGR en deux catégories, les risques identifiés et les risques potentiels (99) :

- Le risque identifié est un risque que le laboratoire a pu associer avec certitude suite à l'administration de son médicament grâce aux études pré-cliniques ou cliniques mis en œuvre. Ces risques pourront être aussi établis à partir des analyses des cas d'addictovigilance.
- A l'inverse, le risque potentiel est un risque pour lequel le lien n'est pas encore établi avec la prise de ce médicament. Mais la suspicion est réelle au vu de sa classe pharmacologique par exemple. Il nécessite donc une surveillance après l'obtention de l'AMM et la commercialisation.

L'utilisation de FAR peut engendrer des risques identifiés et potentiels comme (98,100–103) :

- Le mésusage : incluant l'utilisation hors AMM, les patients non adultes, non cancéreux,
- Le non-respect des règles de titration,
- L'utilisation de FAR chez des patients naïfs aux opiacés c'est-à-dire qu'il n'y a pas de traitement de fond aux opioïdes,
- L'abus : risque de dépendance physique ou psychique,
- La pharmacodépendance : tolérance à la substance active,
- L'usage criminel : soumission chimique,
- L'exposition accidentelle tant chez des adultes que chez des enfants,
- Le risque de surdosage accidentel ou intentionnel,
- Le détournement,
- Le « switch » entre les spécialités de FAR sans période de titration.

Dans le PGR des spécialités Instanyl® et Abstral®, la dépression respiratoire est un risque identifié. Le syndrome sérotoninergique induit par l'interaction entre le fentanyl et les médicaments sérotoninergiques fait partie des risques identifiés dans le PGR de la spécialité Instanyl®.

Ceux-ci ont été mentionnés dans la mise en garde du RCP et dans la notice. On peut noter que ces deux risques peuvent être retrouvés dans les autres spécialités du fait de la même substance active.

5. Les plans de minimisation du risque pour les spécialités de FAR

Au niveau européen, des mesures dans le cadre du PGR sont proposées et doivent être mises en œuvre (98,100–103) :

- Concernant les risques liés à la substance :
 - Il a été demandé une sécurisation du produit en limitant par exemple l'attractivité galénique et la mise en place d'un conditionnement sécurisé pour les enfants (child proof),
 - Une communication aux professionnels de santé pour les informer des risques, des règles de bon usage. Une communication aux patients pour les mettre en garde de rapporter les produits périmés ou non utilisés en pharmacie mais aussi de mettre hors de portée des enfants les médicaments pouvant être à l'origine de décès en particulier chez les enfants.
- Réaliser des études post-AMM, des études de surveillance des prescriptions pour déterminer la proportion de hors AMM, de surdosages, de mésusages lors de l'utilisation réelle des FAR

Des mesures complémentaires au niveau national ont été mises en œuvre dans le cadre du PGR en raison de notre système de santé différent par rapport aux autres pays européens.

La restriction de la prescription et de la délivrance se sont vues appliquées suite à l'inscription des médicaments à base de fentanyl comme stupéfiants.

La prescription se fera donc sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale limitée à 28 jours. La délivrance sera fractionnée c'est-à-dire limitée à 7 jours sauf mention contraire du médecin.

De plus, il est mis à disposition des documents d'information contrôlés et validés par l'ANSM à destination des professionnels de santé pour les aider dans la prescription et la délivrance de ce type de médicament. On retrouve aussi la mise à disposition d'un guide pour le patient.

C. Mésusages du fentanyl

1. Différents types de mésusages du fentanyl

a) Mésusages liés à la prescription

Dans le cas du fentanyl transmuqueux, il peut s'agir d'un mésusage lors de la prescription.

Par exemple, on peut retrouver :

- Le non-respect des RCP et recommandations de la HAS
- On peut se poser la question d'un manque d'avis de médecins de la douleur lors de la prescription des FAR chez des patients à risque de dépendance (antécédent d'abus, de toxicomanie)
- La prescription hors AMM :
 - Le médecin bénéficiant d'une liberté de prescription, l'article L. 5121-12-1 du CSP autorise la prescription hors AMM en l'absence d'alternative thérapeutique et sous réserve que le prescripteur pense que cette thérapeutique améliorera l'état clinique de son patient (20 % : proportion globale des prescriptions hors AMM sur l'ensemble des prescriptions (104)) : il s'agit donc d'un acte volontaire du prescripteur
 - Par exemple dans une pathologie autre qu'une pathologie cancéreuse, ou dans une douleur aiguë/chronique qui n'est pas diagnostiquée comme des douleurs paroxystiques

- Non-respect du schéma thérapeutique :
 - Comme la non-titration lors de la mise en place de FAR ou l'absence ou l'insuffisance du traitement de fond morphinique prérequis
- Il existe aussi une problématique pour des populations qui n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques du laboratoire, sources de hors AMM :
 - C'est le cas des enfants, des adolescents, mais aussi des patients insuffisants rénaux, ou hépatiques
- L'absence de réévaluation du traitement peut être considérée comme un mésusage
- L'absence de conseils lors de la prescription

b) Mésusages liés à la dispensation

L'absence de conseils du pharmacien lors de sa délivrance de FAR constitue un risque de mésusage important. Cette absence de conseils peut être liée à :

- Un manque d'information et de mise en garde sur les risques connus d'abus et de dépendance,
- Un manque de communication entre médecin-pharmacien et d'information sur le patient, sa pathologie et ses antécédents permettant de valider et analyser la délivrance.

c) Mésusages liés à son usage

Le mésusage peut être lié à l'usage que le patient en fait, comme :

- L'usage d'une voie d'administration autre que la voie recommandée par le RCP,
- La forme galénique non adaptée : difficulté d'utilisation des sprays nasaux
- Le non-respect du délai entre deux prises de FAR,
- L'augmentation du nombre de prises par jour de FAR liée à une dépendance ou une antalgie partielle de la douleur.

d) Mésusages liés au nomadisme

Lorsqu'un patient présente une dépendance, il peut avoir recours à de multiples prescripteurs et pharmacies afin d'obtenir légalement une prescription de FAR. Il existe de nombreuses définitions de nomadismes, aucune n'a été définie par les instances sanitaires.

Selon un document « Faits marquants – Edition 2003 » de l'Assurance Maladie, « est présumé nomade tout patient dont l'indice de présumé nomadisme est égal ou supérieur à trois sur une période de six mois. Cet indice est la différence entre le nombre de médecins différents consultés et le nombre de spécialités différentes de ces médecins ». (105)

Nous pensons que l'on peut considérer qu'il existe un nomadisme médical ou pharmaceutique lorsqu'un patient consulte plus de 3 spécialistes pour un même problème de santé sans coordination entre les divers acteurs dans le but d'avoir plusieurs avis et/ou plusieurs ordonnances.

e) Mésusages liés à un usage récréatif, un abus, une dépendance

Le fentanyl peut malheureusement avoir un usage récréatif pour son effet sédatif. L'obtention peut résulter de falsifications d'ordonnance, de vols d'ordonnance, de vols au sein des pharmacies etc.

Il est à noter que le fentanyl sert aussi d'adjuvant. C'est-à-dire que certaines drogues illicites type cocaïne, héroïne peuvent être « coupées » avec du fentanyl (souvent des analogues du fentanyl).

2. La dépendance liée au fentanyl

a) Rappel neurobiologique de la dépendance (43,106,107)

L'addiction est une maladie « cérébrale » chronique, définie par une dépendance qui nécessite une consommation compulsive et répétée d'une substance psychoactive ayant pour conséquence une perte de contrôle de sa consommation. Cette dépendance engendre des conséquences émotionnelles, personnelles, professionnelles et sociales (comme l'isolement, la modification du caractère, des troubles de l'humeur etc).

L'addiction est une pathologie multifactorielle, c'est-à-dire que des facteurs individuels, génétiques, environnementaux peuvent favoriser une addiction.

Les facteurs liés à l'individu peuvent être son âge, son sexe, sa personnalité, mais aussi des troubles du comportement ou une maladie psychiatrique préexistants.

Le stress, le contexte familial, les événements de la vie constituent des facteurs environnementaux.

La génétique constitue elle-aussi une partie importante vis-à-vis du risque d'addiction. Celle-ci peut modifier les effets ressentis, la métabolisation des substances etc.

L'initiation de la dépendance réside dans l'activation du système de récompense. Les substances psychoactives influent sur le système mésolimbique (composé de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens) via l'activation des récepteurs μ au niveau du noyau accumbens et l'inhibition de l'activité GABAergique dans l'aire tegmentale ventrale.

Ce qui aura pour conséquence une inhibition de la sécrétion du GABA, entraînant une libération de dopamine au niveau extracellulaire dans le noyau accumbens générant un phénomène de sensation de plaisir et de récompense.

Le passage d'un plaisir à la notion de dépendance se fait via plusieurs stades :

- Le premier stade correspond au phénomène de plaisir décrit précédemment.
La consommation répétée de substances psychoactives va générer une décharge de dopamine par anticipation. Celle-ci va favoriser l'envie d'une nouvelle consommation. C'est ce que l'on appelle la phase de recherche du plaisir,
- Le deuxième stade correspond à une diminution du taux de dopamine libéré lors de la consommation de la substance. La décharge de dopamine à long terme entraîne une « modification du fonctionnement de l'amygdale cérébrale » ayant pour conséquence un stress chez la personne et un état émotionnel négatif (inconfort émotionnel, anxiété, irritabilité, ennui). Afin de palier à cet état, l'augmentation de la dose permet de soulager les symptômes décrits et induire le système de récompense,
- Le troisième stade correspond à une perte de contrôle dû à une forte altération du système de récompense, des émotions. Ceci conduisant à une incapacité à résister à l'envie de consommer.

b) Les effets recherchés

De par l'équivalence pharmacodynamique du fentanyl ou autres opioïdes, le fentanyl entraîne une antalgie mais aussi un phénomène de soulagement suite à sa fixation sur les récepteurs opioïdes sur plusieurs zones cérébrales.

L'effet recherché peut différer d'une personne à une autre. Il provoque une analgésie, effet pour lequel il est prescrit légalement.

A contrario, lorsqu'il y a une dépendance qui se met en place, on recherche alors un effet euphorique, une sensation de bien-être, de détente, de plaisir, un apaisement psychique et physique, et une diminution de l'anxiété et de la tristesse.

Malheureusement, il existe aussi des cas d'overdose parfois non fatales et à l'inverse parfois engendrant un décès (la dose létale du fentanyl est de l'ordre de 2 milligrammes, en particulier chez un patient naïf au fentanyl). (18)

D. Les conclusions du suivi national d'addictovigilance

Afin de mettre en perspective notre étude sur les données de remboursement des FAR (période de 2016 à 2019), nous pouvons décrire les principales observations faites précédemment lors des points d'étape 2 et 3 du suivi national de Pharmacovigilance et d'addictovigilance (périodes du 01/07/2011 au 31/12/2012 et du 01/01/2013 au 31/12/2015). (108-113)

En préambule, en 2012 l'Agence Européenne du Médicament a refusé la demande d'extension de l'indication d'Effentora® aux accès de douleur paroxystiques existantes chez des patients ayant des douleurs chroniques. Lors de l'analyse des données recueillies pour le 2^{ème} point du suivi national, il ressortait déjà des mésusages. Les conclusions étaient :

- Un mésusage important tant en terme du non-respect de l'indication (hors cancer) mais aussi de l'absence du traitement de fond opioïde ou d'un traitement de fond opioïde non équilibré,
- Les cas d'abus/dépendance rapportaient principalement deux spécialités en cause : Actiq® et Instanyl®,
- Concernant la pharmacovigilance, des cas d'atteintes dentaires graves liés à la spécialité Actiq® étaient rapportés.

Suite à ce bilan, une lettre mandatée par l'ANSM du 25/09/2013 a été envoyée aux professionnels de santé afin d'attirer l'attention sur l'indication unique des FAR, leurs potentiels effets indésirables et mettre en garde sur les risques de mésusage.

Lors du 3^{ème} point du suivi national (période du 01/01/2013 au 31/12/2015), on note une persistance des cas de mésusages avec toutes les spécialités de fentanyl transmuqueux. L'utilisation des FAR dans des douleurs aiguës non cancéreuses ou chroniques reste majoritaire (52 %). Les autres problématiques restent l'absence ou l'insuffisance d'un traitement de fond opioïde (24 %) et une posologie excessive (26 %). Dans une forte proportion de cas notifiés, le hors AMM engendre des cas d'abus et/ou de dépendance. (112,113)

Des nouvelles propositions ont donc été faites afin de limiter la prescription pour des patients pour lesquels ce type de traitement n'est pas approprié :

- Limiter la prescription initiale des FAR à des spécialistes,
- Évaluer l'efficacité par un nouveau bilan de pharmacovigilance et d'addictovigilance,
- En parallèle, solliciter l'implication des caisses d'assurance maladie dans la surveillance de ces prescriptions hors indication.

Le groupe de travail de l'ANSM sur les conditions de prescription et de délivrance des médicaments du 08/10/2013 s'est vu poser la question suivante : « Compte tenu du profil de risque de ces spécialités ainsi que des données de suivi actualisées disponibles, vous paraît-il nécessaire/opportun de restreindre les CPD des spécialités de fentanyl transmuqueux ? Si tel est le cas, quelles sont les modalités de restriction pouvant être envisagées ? ». (114)

Il en ressort de cet avis, d'utiliser les différents canaux d'informations existants pour améliorer l'information des prescripteurs et dispensateurs (indication, titration, ...).

A contrario, la mise en place d'une restriction de la prescription à certains prescripteurs n'est pas retenue.

Toutefois, il est proposé deux pistes :

- « Apposer une mention sur l'ordonnance confirmant qu'un traitement de fond opioïde a été instauré »,
- « Soumettre ces spécialités à la catégorie des médicaments d'exception ».

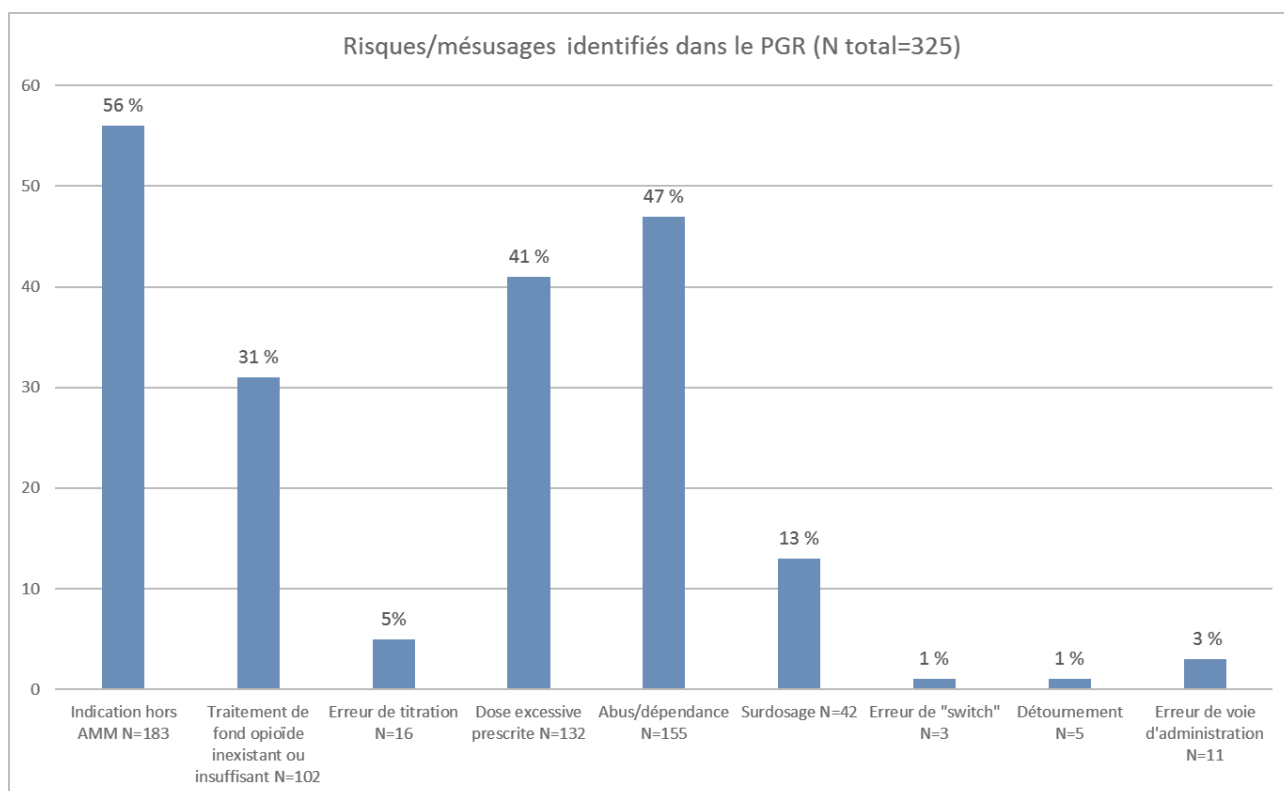
Les conclusions du compte rendu, explique que la première piste n'est pas réalisable à ce jour car il nécessiterait une modification réglementaire. La seconde piste n'est pas une prérogative de l'ANSM mais de l'HAS, du directeur de la Sécurité sociale et/ou de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM).

Près de 10 ans après la mise en place des suivis nationaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance des FAR, l'analyse des données rapportées sur les fentanyls transmuqueux montre, sur la dernière période d'étude du 01/01/2016 au 30/06/2019, la persistance, voire l'augmentation des problématiques d'utilisation hors AMM et d'abus/dépendance. (111)

La figure 19 ci-dessous nous permet d'appréhender en détail les proportions de risques et/ou mésusages retrouvés à partir des cas notifiés aux réseaux de d'addictovigilance et de pharmacovigilance.

Les éléments les plus significatifs sont :

- Une indication hors AMM dans 56 % des cas, toutes spécialités confondues,
- Un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant : dans 31 % des cas,
- Une dose excessive prescrite dans un peu plus de 40 % des cas,
- Une proportion de cas d'abus/dépendance proche de 50 % des cas, toutes spécialités confondues



Source : 4^{ème} Suivi National d'Addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux (111)

Figure 19 : Proportions de risques/mésusages identifiés par les réseaux de pharmacosurveillance lors du 4^{ème} suivi d'addictovigilance

III. Étude des données de l'assurance maladie pour la région Grand Est de 2016 à 2019

A. Introduction

En France, la première spécialité à base de fentanyl à action rapide a été commercialisée en 2002. Aujourd'hui, il existe 7 spécialités de FAR dont 3 à administration buccale (Actiq®, Breakyl®, Effentora®), 2 à administration sublinguale (Abstral®, Recivit®), et 2 à administration nasale (Pecfent® et Instanyl®).

Pour rappel, toutes ces spécialités ont une unique indication selon l'AMM (47):

« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse »

Au vu du dernier rapport de février 2019 intitulé « Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques » publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, il est notifié qu'en 2015, 17,1 % des assurés (soit 9 966 944 français) se sont vus prescrire un antalgique opioïde sur ordonnance. (115)

Celui-ci rapporte aussi une majoration du nombre de décès de l'ordre de 1,3 à 3,2 décès par million d'habitants entre 2000 et 2015 liée à la consommation d'opioïdes.

De plus, de 2006 à 2017 soit sur une période de 12 ans, le FAR a vu sa consommation nettement augmentée + 339 %. Sur cette même période, l'augmentation est de 78 % pour le fentanyl transdermique dit fentanyl à action prolongée (FAP) (Durogésic®, Matrifen®, et ses génériques).

Depuis 2009, au vu des risques de mésusage, de pharmacodépendance et de toxicité, l'ANSM a mis en place un suivi des spécialités de FAR, basé sur les deux réseaux nationaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Les résultats au fil des années montrent un mésusage important dû à son utilisation hors AMM.

Les causes sont multiples : mauvaise indication (utilisation dans les douleurs rhumatologiques, les douleurs liés à des soins de type pansement, mais aussi dans les douleurs neuropathiques), sous titration ou absence du traitement de fond morphinique, ou encore un nombre de prises supérieur à celui recommandé par l'AMM. (109,110,116)

B. Objectifs

L'objectif principal est de décrire les prescriptions de FAR en termes de respect de l'indication chez les assurés de la région Grand Est par l'analyse de données de remboursement fournis par l'assurance maladie.

Les objectifs secondaires sont :

- Évaluer le profil des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR,
- Identifier les spécialités de FAR les plus remboursées,
- Étudier le profil des prescripteurs, le nomadisme médical et le nomadisme pharmaceutique.

C. Matériels et méthodes

1. Sources des données et période d'étude

Pour répondre à ces objectifs, nous avons signé une convention avec la Direction Régionale du Service Médical (DRSM) de la région Grand Est et le CEIP-A du CHRU de Nancy. Celle-ci nous a permis d'avoir accès à des données de Santé Inter-Régimes agrégées et anonymisées via le Système National des Données de Santé (SNDS) par ante région Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine et année d'étude (117). Ces données de remboursement concernent les formes non injectables de fentanyl (FAR et FAP), en particulier les spécialités à base de fentanyl d'action rapide pour une période allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2019.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale. Ces données ne proviennent pas d'un suivi de remboursements patient par patient pendant une période concernée ; il ne s'agit donc pas d'une cohorte sur une population donnée.

Ainsi, un même patient peut avoir eu un remboursement pour plusieurs spécialités de FAR sans que l'on puisse le déterminer à partir des données fournies.

3. Critères d'inclusion dans l'étude

Tous les patients ayant eu au moins un remboursement de FAR ou FAP pendant la période considérée quel que soit leur âge, qu'ils bénéficient ou non d'une Affection Longue Durée (ALD), ont été inclus dans la requête.

4. Formulation des données recueillies

L'ensemble des données transmis par la DRSM était sous forme de classeurs excel classés par ante région (Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine) et par année. Les effectifs rapportés correspondent à un nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR ou FAP.

Pour chaque année et ante région, les tableaux sont structurés en 5 parties :

- Étude des patients sous fentanyl (FAR et FAP) :
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon le sexe et la classe d'âge
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon le sexe et la notion d'ALD (oui/non)
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon le sexe et le type d'ALD (la liste des ALD se trouve en annexe 3 (118))
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon la classe d'âge et la notion d'ALD (oui/non)
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon la classe d'âge et le type d'ALD
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD (oui/non)
 - Dénombrement des patients sous fentanyl (FAR et FAP) selon la spécialité du prescripteur et le type d'ALD
- Étude des patients sous FAR :
 - Mêmes tableaux que précédemment pour des patients sous FAR
- Étude des patients sous FAR, ceci pour chaque spécialité (Actiq®, Abstral®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent® et Recivit®) :
 - Dénombrement des patients pour chaque spécialité selon la spécialité du prescripteur et le nombre de prescripteurs
 - Dénombrement des patients pour chaque spécialité selon le nombre de pharmacies ayant délivré l'ordonnance
- Étude des traitements opiacés de fond associés au FAR :
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements opiacés de fond selon le sexe
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements opiacés de fond selon la classe d'âge
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements opiacés de fond selon la notion d'ALD (oui/non)
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements opiacés de fond selon le type d'ALD

Les traitements de fond opioïdes requêtés sont les médicaments de la classe ATC N02AA01 (Actiskenan[®], morphine, Moscontin[®], Oramorph[®], Sevredol[®], Skenan[®]) ; N02AA03 (Sophidone[®]) ; N02AA05 (Oxycodone[®], Oxycontin[®], Oxynorm[®], Oxynormoro[®]) et N02AB03 (Durogesic[®], fentanyl transdermique, Matrifen[®]).

- Étude des traitements de palier II associés au FAR :
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements de palier II selon le sexe
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements de palier II selon la classe d'âge
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements de palier II selon la notion d'ALD (oui/non)
 - Dénombrement des patients sous FAR associant ou non des traitements de palier II selon le type d'ALD

Les médicaments de palier II recherchés sont :

- Classe ATC n° N02AA02 : Opium
- Classe ATC n° N02AA08 : Dihydrocodéine
- Classe ATC n° N02AA58 : Dihydrocodéine, associations
- Classe ATC n° N02AJ01 : Dihydrocodéine et paracétamol
- Classe ATC n° N02AJ02 : Dihydrocodéine et acide acétylsalicylique
- Classe ATC n° N02AJ03 : Dihydrocodéine et autres analgésiques non-opioïdes
- Classe ATC n° N02AJ06 : Codéine et paracétamol
- Classe ATC n° N02AJ07 : Codéine et acide acétylsalicylique
- Classe ATC n° N02AJ08 : Codéine et ibuprofène
- Classe ATC n° N02AJ09 : Codéine et autres analgésiques non-opioïdes
- Classe ATC n° N02AJ13 : Tramadol et paracétamol
- Classe ATC n° N02AJ14 : Tramadol et dextkétoprofène
- Classe ATC n° N02AJ15 : Tramadol et autres analgésiques non-opioïdes
- Classe ATC n° N02AX02 : Tramadol
- Classe ATC n° N02BE51 : Paracétamol, associations excluant psycholeptiques
- Classe ATC n° N02BG06 : Néfopam

5. Exploitation des données

Le remboursement des spécialités de FAR (Actiq®, Abstral®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent® et Recivit®) nécessite deux conditions pour que la prescription soit en accord avec les recommandations de l'AMM.

Ces deux conditions sont (47) :

- Les spécialités de FAR doivent être prescrites pour le traitement d'accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse,
- Les patients doivent recevoir un traitement de fond morphinique pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse instauré depuis au moins une semaine au moment de la prescription de FAR :
 - Au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour,
 - Au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure,
 - Au moins 30 mg d'oxycodone par jour,
 - Au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour,
 - Ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde.

Premièrement, nous allons déterminer le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de fentanyl (FAR et FAP) et en déduire le sex-ratio de la population d'étude. Puis, plus spécifiquement, la proportion de patients ayant eu un remboursement de FAR, le sex-ratio et la classe d'âge la plus concernée. Sera ensuite déterminé le classement des spécialités les plus délivrées.

Secondairement, il sera déterminé si les remboursements de FAR sont effectués chez des patients ayant une ALD cancérologie ou non (intitulée par l'Assurance Maladie « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique » ou « ALD n°30 »).

Sera ensuite recherché le nombre de patients ayant un remboursement de traitement de fond opioïde associé aux remboursements de FAR.

Puis, un profil des prescripteurs va être proposé grâce au nombre de patients par spécialité de prescripteurs ainsi que le nombre de prescripteurs par patient et spécialité.

Ensuite, nous rapporterons le nombre de pharmacies fréquentées par patient et spécialité de FAR.

Par ailleurs, il convient de remarquer que le risque de dépendance ou de mésusage existe aussi avec des médicaments antalgiques de palier II tels que des médicaments à base de codéine mais aussi plus récemment des médicaments à base de tramadol.

D'après le dernier rapport sur les antalgiques de l'ANSM (115), en 2016, le tramadol est une des substances les plus impliquées dans les intoxications. Ce rapport nous indique par ailleurs que : « le tramadol est le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance, le premier également impliqué dans les décès de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) et cité dans l'enquête Ordonnances Suspectes – Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) ».

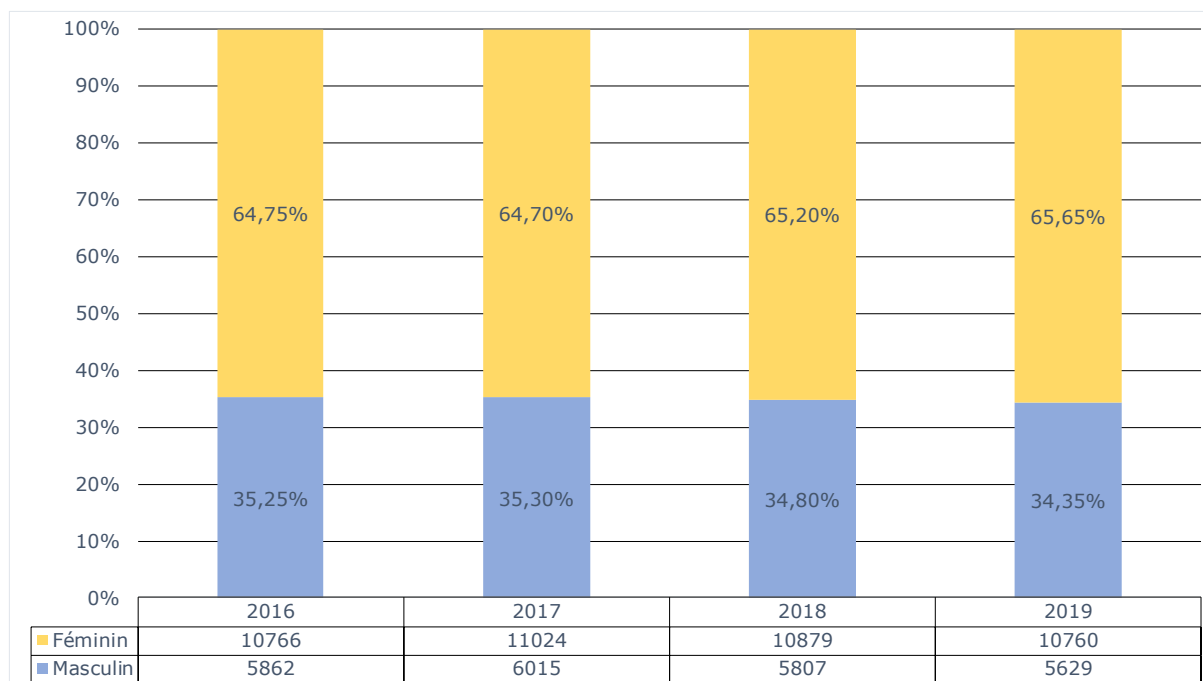
En 2017, « l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol, en ville comme à l'hôpital, puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol ».

Aussi, afin de mettre en évidence ou non un risque additionnel de pharmacodépendance, a été recherché le nombre de patients sous FAR ayant eu à la fois un remboursement d'au moins un antalgique de palier II.

Afin de conforter ou non les résultats nationaux existants, nos résultats seront comparés avec les derniers rapports nationaux du réseau français d'addictovigilance analysant les cas d'abus et de pharmacodépendance (à partir des notifications spontanées et des enquêtes pharmaco-épidémiologiques des centres d'addictovigilance (OSIAP, ASOS, DRAMES, DTA, ADEMA, OPPIDIUM)).

D. Résultats

1. Description de la population ayant eu au moins un remboursement de médicaments à base de fentanyl



Source : Système National des Données de Santé

Figure 20 : Pourcentage de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR et/ou FAP

Sur la période de l'étude, on observe que le nombre total de patients ayant eu au moins un remboursement de fentanyl (FAR et/ou FAP) varie de 16 389 à 17 039 (figure 20). Soit environ une moyenne de 16 685,5 patients par année. On note que le plus grand nombre de patient est atteint en 2017.

Tableau VI : Sex-ratio (H/F) des patients sous FAR et/ou FAP par année

ANNÉE	SEX-RATIO (H/F)
2016	0,54
2017	0,55
2018	0,53
2019	0,52

Source : Système National des Données de Santé

La prédominance des patients est de genre féminin quelle que soit l'année d'étude (en moyenne : 65,08 % soit 10 857 patientes). Le sex-ratio est stable au fil des années (tableau VI).

Le tableau VII, nous représente le nombre d'hommes et de femmes ayant eu au moins un remboursement de FAR par année.

Tableau VII : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR

	MASCULIN		FEMININ		EFFECTIF TOTAL
2016	1121	46,96%	1266	53,04%	2387
2017	1028	43,63%	1328	56,37%	2356
2018	916	41,96%	1267	58,04%	2183
2019	845	40,94%	1219	59,06%	2064

Source : Système National des Données de Santé

Entre 2016 et 2019, il y a eu entre 2064 et 2387 patients qui ont bénéficié d'au moins un remboursement de FAR. Le nombre de patients ayant eu une délivrance de FAR a diminué de 13,5 % entre 2016 et 2019. La population de patients sous FAR représente entre 12,6 % et 14,4 % de la population sous fentanyl (FAR + FAP).

Tableau VIII : Sex-ratio (H/F) des patients sous FAR par année

ANNÉE	SEX-RATIO (H/F)
2016	0,89
2017	0,77
2018	0,72
2019	0,69

Source : Système National des Données de Santé

On remarque que le sex-ratio diminue chaque année (tableau VIII), ainsi la proportion de patients de genre féminin augmente (de 53,04 % en 2016 jusqu'à 59,06 % en 2019, soit un accroissement de 11,4 %).

En annexe 4, nous pouvons retrouver la répartition des patients sous FAP par année et d'autre part par spécialité. La moyenne des patients sous FAP est 15 935 patients avec un sex-ratio (H/F) de 0,53. La proportion de femmes est donc plus élevée chez les patients sous FAP que chez les patients sous FAR.

2. Répartition par classe d'âge des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR

Le tableau IX dénombre le nombre de patients en fonction de la classe d'âge, selon le genre et par année.

Tableau IX : Répartition des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction de l'âge, du sexe et par année

	2016		2017		2018		2019	
	MASCULIN	FEMININ	MASCULIN	FEMININ	MASCULIN	FEMININ	MASCULIN	FEMININ
[0;9] ans	1	2	1	0	0	1	2	1
[10;14] ans	2	2	1	2	3	2	1	1
[15;19] ans	3	3	3	4	3	4	3	4
[20;24] ans	11	7	8	7	5	5	7	10
[25;29] ans	9	16	12	17	13	13	12	12
[30;34] ans	6	20	11	19	8	20	7	24
[35;39] ans	22	19	20	20	14	21	10	19
[40;44] ans	27	48	25	38	29	41	18	24
[45;49] ans	68	65	51	76	39	73	32	72
[50;54] ans	75	87	63	97	58	73	57	74
[55;59] ans	114	113	101	112	93	98	83	90
[60;64] ans	163	130	149	119	130	111	117	97
[65;69] ans	162	120	156	117	125	136	114	104
[70;74] ans	117	79	103	91	111	85	101	95
[75;79] ans	109	123	88	94	73	78	72	81
[80;84] ans	106	100	101	135	78	112	83	119
[85;89] ans	77	150	82	146	81	160	72	170
[90;94] ans	43	128	44	158	40	154	44	137
[95;99] ans	5	47	7	66	11	74	9	80
[100 ans & +]	0	7	0	10	2	6	1	5
MOYENNE D'ÂGE	66,0	69,2	66,4	70,3	66,7	70,8	67,3	71,3
SOUS-TOTAL	1120	1266	1026	1328	916	1267	845	1219
TOTAL	2386		2354		2183		2064	

Source : Système National des Données de Santé

L'âge moyen est constant tant chez les hommes que chez les femmes au fil des années, soit 66,6 ans ($\pm$ 15,5 ans) et 70,4 ans ($\pm$ 18,4 ans) respectivement.

La prescription de FAR se fait aux deux âges extrêmes, avec des patients âgés de 0 à 9 ans (entre 1 et 3 patients par année) et des patients âgés de plus de 100 ans (entre 6 et 10 patients par année).

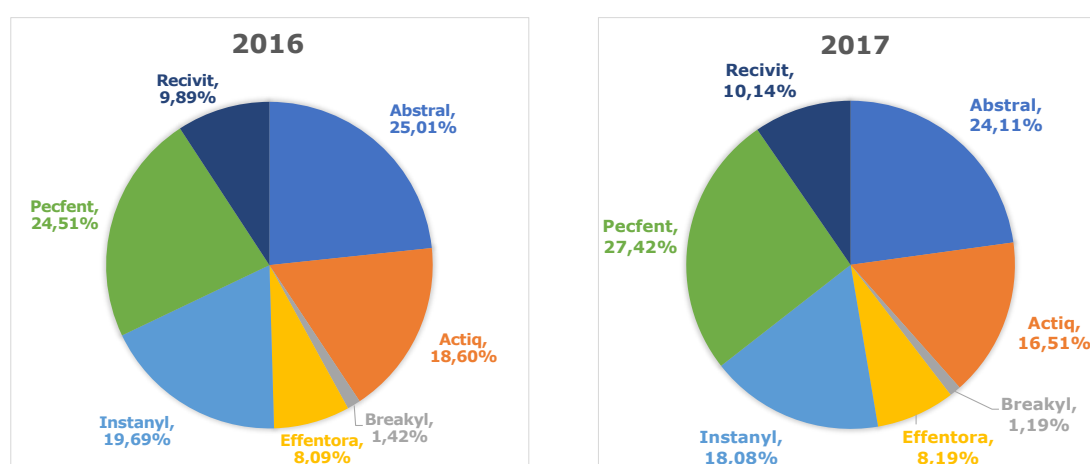
Sur la période d'étude, parmi les remboursements effectués chez les patients de sexe masculin, la majorité des prescriptions était remboursée chez les 55 à 74 ans (soit 49,6 % en 2016 ; 49,6 % en 2017 ; 50,1 % en 2018 et 49,1 % en 2019).

Par ailleurs, parmi les remboursements effectués chez les patients de sexe féminin, la majorité des prescriptions était remboursée chez les 55 et 69 ans (soit 28,7 % en 2016 ; 26,2 % en 2017 ; 27,2 % en 2018 et 23,9 % en 2019) et chez les 80 à 94 ans (soit 29,9 % en 2016 ; 33,1 % en 2017 ; 33,6 % en 2018 et 34,9 % en 2019).

3. Répartition des patients en fonction des spécialités de FAR remboursées par année

Les figures 21 et 22 montrent la proportion de patients ayant eu un ou plusieurs remboursements d'au moins une des 7 spécialités disponibles en France. Il est important de signaler que l'addition des pourcentages pour chaque année est supérieure à 100 % car un même patient peut avoir eu un remboursement d'une ou plusieurs spécialités sur une même année.

En annexe 5, nous pouvons retrouver les tableaux des effectifs par année, par spécialité et par sexe.

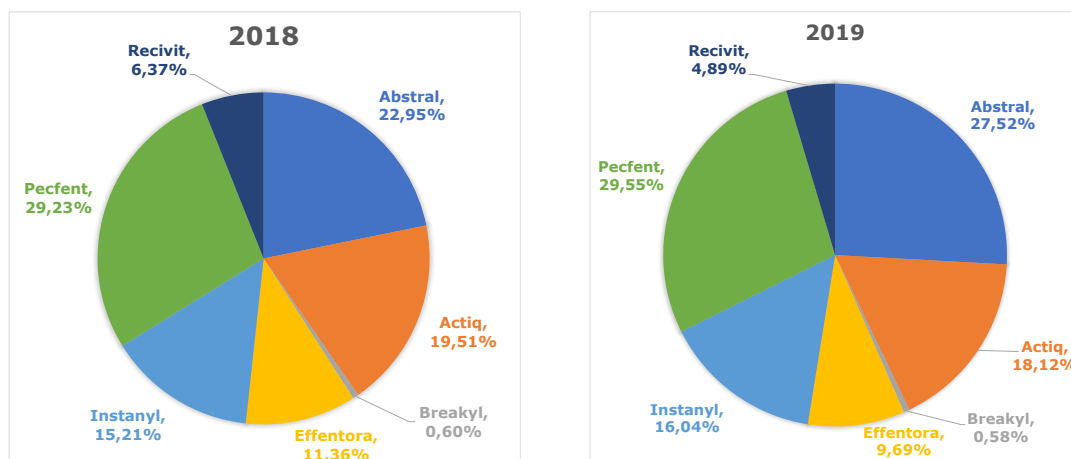


Source : Système National des Données de Santé

Figure 21 : Pourcentage de patients sous FAR par spécialité pour l'année 2016 et 2017

En 2016 et 2017, les trois spécialités les plus délivrées sont Abstral®, Pecfent®, et Instanyl®. Ces médicaments représentent à eux seuls environ 69 % des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR.

À noter que les deux sprays nasaux (Instanyl® et Pecfent®) font partie des spécialités les plus remboursées. Par ailleurs, la première spécialité mise sur le marché en France (Actiq®) se trouve au quatrième rang, suivie de Recivit®, Effentora®, Breakyl®.



Source : Système National des Données de Santé

Figure 22 : Pourcentage de patients sous FAR par spécialité pour l'année 2018 et 2019

En 2018 et 2019, les trois spécialités les plus délivrées (en nombre de patients ayant eu au moins un remboursement) sont Pecfent®, Abstral® et Actiq®, soit 71,7 % et 75,2 % des patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en France.

On note qu'Instanyl® suit de près avec 15,21 % en 2018 et 16,04 % en 2019 des patients sous FAR.

4. Répartition des patients avec ou sans ALD ayant eu au moins un remboursement de FAR

Tableau X : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction de la notion d'ALD ou non

	ALD OUI		ALD NON		EFFECTIF TOTAL
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%	
2016	1723	72,2%	664	27,8%	2387
2017	1631	69,2%	725	30,8%	2356
2018	1552	71,1%	631	28,9%	2183
2019	1528	74,0%	536	26,0%	2064

Source : Système National des Données de Santé

Quelle que soit l'année de l'étude, plus d'un quart des remboursements sont effectués chez des patients sans ALD (entre 26 % et 30,8 %). On note tout de même une diminution significative depuis 2017 (- 15,6 %) des patients sans ALD (tableau X).

5. Répartition des remboursements de FAR chez des patients ayant une ALD n°30 ou une autre ALD

Tableau XI : Nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction du type d'ALD

	ALD n°30		ABSENCE ALD + AUTRES ALD (hors ALD n°30)		AUTRES ALD (hors ALD n°30)		EFFECTIF TOTAL
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%	
2016	1003	42,0%	1384	58,0%	720	30,2%	2387
2017	862	36,6%	1494	63,4%	769	32,6%	2356
2018	832	38,1%	1351	61,9%	720	33,0%	2183
2019	786	38,1%	1278	61,9%	742	35,9%	2064

Source : Système National des Données de Santé

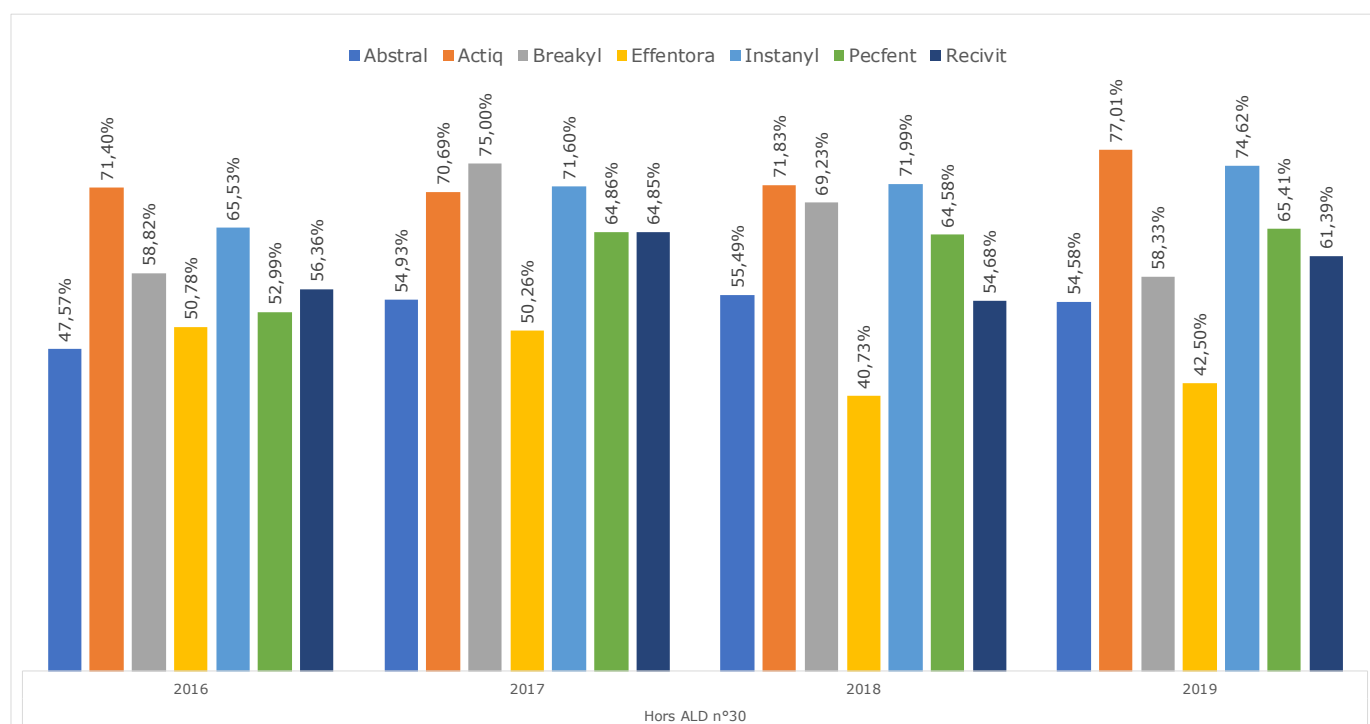
Les patients éligibles à l'AMM des FAR sont des patients atteints d'un cancer, ainsi on peut donc considérer qu'ils bénéficient de l'ALD n°30.

On remarque une stabilité du nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR et bénéficiant d'une ALD n°30 (entre 36,6 % et 42 % des patients). Les deux dernières années (2018, 2019), 38,1 % des patients de FAR ont une ALD n°30 (tableau XI).

De 30,2 % à 35,9 % des patients sous FAR bénéficient d'une autre ALD que l'ALD n°30. Ce nombre de patients augmente d'environ 1,2 fois entre 2016 et 2019.

Toutefois, parmi les patients sous FAR et bénéficiant d'une ALD, dans 51,4 % à 58,2 % de ces patients, il s'agit de l'ALD n°30.

Or, le pourcentage de patients ayant une ALD n°30 parmi les patients sous FAR et bénéficiant d'une ALD diminue, quant à lui, d'un coefficient de 1,13.



Source : Système National des Données de Santé

Figure 23 : Pourcentage de patients sous FAR ne bénéficiant pas de l'ALD n°30 par spécialité

En annexe 6, nous retrouvons le tableau des effectifs en fonction de l'ALD n°30 par année et par spécialité, permettant d'établir la figure 23.

La figure 23 représente la proportion de patients ayant eu des remboursements hors ALD n°30 (c'est-à-dire les patients n'ayant pas d'ALD ou une autre ALD que l'ALD n°30) au cours des 4 années étudiées et par spécialité.

Les trois spécialités pour lesquelles sont dénombrés les plus grands nombres de patients hors ALD n°30 sont Actiq® (72,7 %), Instanyl® (70,9 %), et Breakyl® (65,4 %).

Quelle que soit la spécialité, on peut remarquer que pour au moins la moitié des patients (sauf pour Abstral® en 2016 et Effentora® en 2018 et 2019), le remboursement n'est pas éligible au vu de l'ALD.

On peut ainsi se demander quels sont les types d'ALD des patients pour lesquels est remboursée majoritairement chaque spécialité. En annexe 7, nous retrouvons un tableau détaillant par année l'effectif de patients ayant eu au moins un remboursement de FAR en fonction du type d'ALD.

Sur la période, dans la région Grand Est, on retrouve ainsi par ordre de fréquence décroissante parmi les patients sous FAR :

- Les patients avec une ALD n°30,
- Les patients n'ayant pas d'ALD,
- Les patients avec une ALD n°8 (« Diabète de type 1 et diabète de type 2 »)
- Les patients avec une ALD n°5 (« Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves »).

6. Dénombrement des patients ayant un traitement de fond opioïde associé

a) En 2016

Tableau XII : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement de fond opioïde ou non en 2016

		MASCULIN		FÉMININ		TOTAL
TRAITEMENTS OPIOÏDES ASSOCIÉS	NON	558	23,4%	660	27,6%	1218
	OUI	563	23,6%	606	25,4%	1169
TOTAL		1121		1266		2387

Source : Système National des Données de Santé

En 2016, il y a proportionnellement autant de femmes (25,4 %) que d'hommes (23,6 %) qui ont un traitement de fond opioïde en association avec la prescription d'un FAR (tableau XII).

Tableau XIII : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2016

ANNÉE 2016		ALD 30		ALD	
		NON	OUI	NON	OUI
Traitements opioïdes associés	NON	768	450	378	840
	OUI	616	553	286	883
Total		1384	1003	664	1723
		2387		2387	

Source : Système National des Données de Santé

Parmi les patients sous FAR, 51 % n'ont pas de traitement de fond opioïde. Parmi les patients sous FAR n'ayant pas d'ALD, 56,9 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD autre que l'ALD n°30, 54,2 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Alors que parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD n°30, 44,9 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Ainsi, seulement 23,2 % des patients sous FAR ont une ALD n°30 associée à un traitement de fond opioïde.

Pour conclure, en 2016, moins d'1 patient sur 4 respecte les deux conditions de l'AMM. La proportion de patients sans ALD et sans traitement de fond représente 15,8 % (tableau XIII).

b) En 2017

Tableau XIV : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement opioïde ou non en 2017

		MASCULIN		FÉMININ		TOTAL
TRAITEMENTS OPIOÏDES ASSOCIÉS	NON	524	22,2%	699	29,7%	1223
	OUI	504	21,4%	629	26,7%	1133
TOTAL		1028		1328		2356

Source : Système National des Données de Santé

Contrairement à 2016, la proportion de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde est supérieure chez les patients de sexe féminin (26,7 %), contre 21,4 % chez les patients de sexe masculin (tableau XIV).

Tableau XV : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2017

ANNÉE 2017		ALD 30		ALD	
		NON	OUI	NON	OUI
Traitements opioïdes associés	NON	819	404	397	826
	OUI	675	458	328	805
Total		1494	862	725	1631
		2356		2356	

Source : Système National des Données de Santé

Parmi les patients sous FAR, 51,9 % n'ont pas de traitement de fond opioïde.
 Parmi les patients sous FAR n'ayant pas d'ALD, 54,8 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD (sauf l'ALD n°30), 54,9 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Alors que parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD n°30, 46,9 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Ainsi, seulement 19,4 % des patients sous FAR ont une ALD n°30 associée à un traitement de fond opioïde. On note une régression vis-à-vis de 2016.

Pour conclure, moins d'1 patient sur 5 respecte les deux conditions de l'AMM en 2017 (tableau XV).

La proportion de patients sans ALD et sans traitement de fond représente 16,9 %.

c) En 2018

Tableau XVI : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement opioïde ou non en 2018

		MASCULIN		FÉMININ		TOTAL
TRAITEMENTS OPIOÏDES ASSOCIÉS	NON	514	23,5%	699	32,0%	1213
	OUI	402	18,4%	568	26,0%	970
TOTAL		916		1267		2183

Source : Système National des Données de Santé

Comme en 2017, la proportion de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde est supérieure chez les patients de sexe féminin (26 %), contre 18,4 % chez les patients de sexe masculin (tableau XVI).

Tableau XVII : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2018

ANNÉE 2018		ALD 30		ALD	
		NON	OUI	NON	OUI
Traitements opioïdes associés	NON	807	406	395	818
	OUI	544	426	236	734
Total		1351	832	631	1552
		2183		2183	

Source : Système National des Données de Santé

Parmi les patients sous FAR, 55,6 % n'ont pas de traitement de fond opioïde.
 Parmi les patients sous FAR n'ayant pas d'ALD, 62,6 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.
 Parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD (sauf l'ALD n°30), 57,2 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Alors que parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD n°30, 48,8 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Ainsi, seulement 19,5 % des patients sous FAR ont une ALD n°30 associée à un traitement de fond opioïde.

Pour conclure en 2018, moins d'1 patient sur 5 respecte les deux conditions de l'AMM. La proportion de patients sans ALD et sans traitement de fond représente 18,1 % (tableau XVII).

d) En 2019 :

Tableau XVIII : Nombre de patients sous FAR par sexe en fonction de l'association d'un traitement opioïde ou non en 2019

		MASCULIN		FÉMININ		TOTAL
Traitements opioïdes associés	NON	447	21,7%	688	33,3%	1135
	OUI	398	19,3%	531	25,7%	929
Total		845		1219		2064

Source : Système National des Données de Santé

Au vu du tableau XVIII, comme les années antérieures, la proportion de femmes (25,7 %) est supérieure à la proportion de patients de sexe masculin (19,3 %).

Tableau XIX : Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde associé ou non en 2019

ANNÉE 2019		ALD 30		ALD	
		NON	OUI	NON	OUI
Traitements opioïdes associés	NON	762	373	314	821
	OUI	516	413	222	707
Total		1278	786	536	1528
		2064		2064	

Source : Système National des Données de Santé

Parmi les patients sous FAR, 55 % n'ont pas de traitement de fond opioïde.
 Parmi les patients sous FAR n'ayant pas d'ALD, 58,6 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.
 Parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD (sauf l'ALD n°30), 60,4 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Alors que parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD n°30, 47,5 % n'ont pas de traitement de fond opioïde associé.

Ainsi, seulement 20 % des patients sous FAR ont une ALD n°30 associée à un traitement de fond opioïde.

En 2019, 1 patient sur 5 respecte les deux conditions de l'AMM en 2017 (tableau XIX).

La proportion de patients sans ALD et sans traitement de fond représente 15,2 %.

Nous avons vu que l'ALD n° 8 et l'ALD n°5 étaient les deux ALD majoritaires (après le hors ALD 30 et l'absence d'ALD) chez les patients ayant eu des remboursements de FAR.

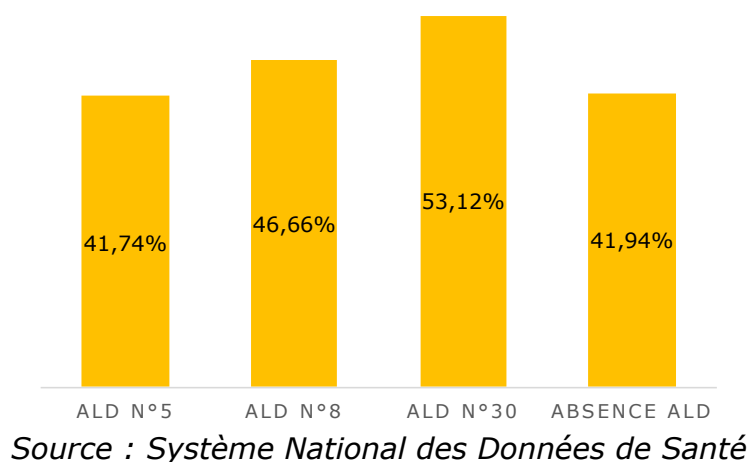


Figure 24 : Pourcentage de patients sous FAR bénéficiant d'une ALD ou non et ayant un traitement de fond opioïde associé

En annexe 8, se trouve un tableau des effectifs de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde par ALD et par année. Ainsi, nous remarquons que le remboursement d'un traitement de fond opioïde chez les patients sous FAR ayant une ALD n°5 ou n°8 est effectif pour moins d'un patient sur 2 (figure 24).

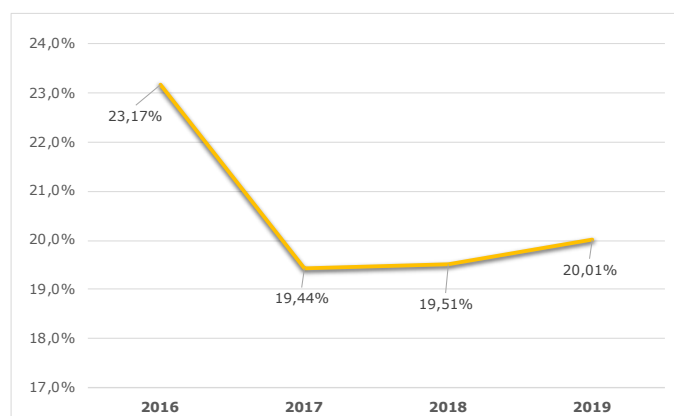


Figure 25 : Pourcentage de patients sous FAR respectant les 2 conditions de l'AMM (ALD n°30 et prescription concomitante d'un traitement de fond opioïde)

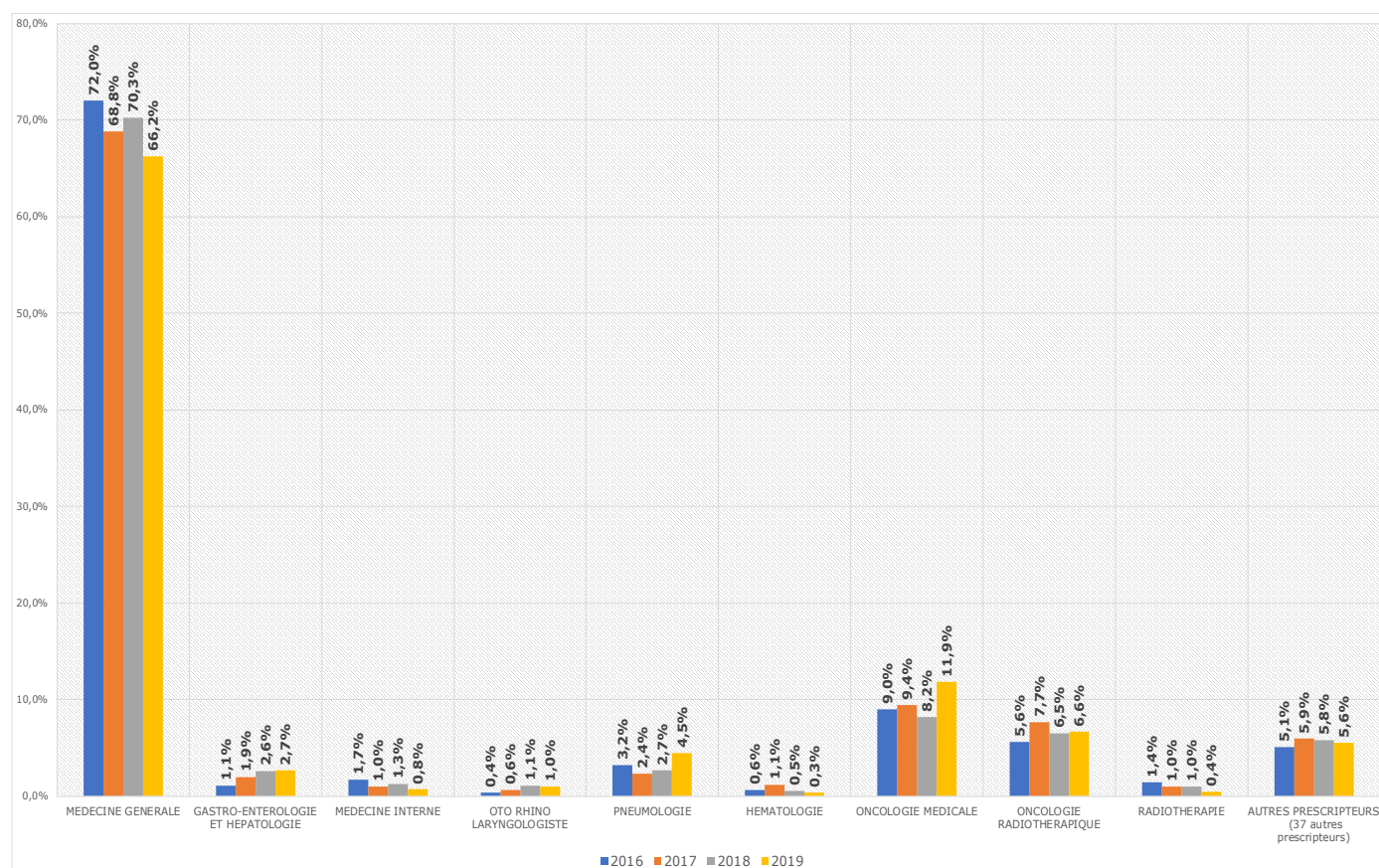
On remarque que sur notre période d'analyse, il n'y a que 20,6 % des patients, en moyenne, qui sont éligibles à la prescription et au remboursement de FAR (figure 25). En conclusion, sur l'ensemble des patients qui ont eu au moins un remboursement de FAR en 2016, 2017, 2018, et 2019, moins de la moitié (46,7 %) avait une prescription concomitante d'opioïde.

7. Les prescripteurs de FAR

À partir des données recueillies, nous allons pouvoir déterminer les types de spécialistes prescrivant des FAR en fonction de l'ALD n°30, d'une autre ALD ou de l'absence d'ALD. Ces données sont répertoriées en annexes 9 et 10 dans plusieurs tableaux par année. Il est important de noter que le pourcentage a été calculé à partir d'un effectif calculé c'est-à-dire la somme de tous les patients par type de prescripteur et non à partir de l'effectif réel par ALD. L'effectif calculé est supérieur à l'effectif réel car un même patient peut avoir eu des prescriptions de plusieurs types de prescripteurs.

Dans la population de patients sous FAR, 79,5 % (moyenne sur 4 ans) des patients ont eu au moins un remboursement de FAR suite à la prescription d'un médecin généraliste. Puis, 9,2 % des patients ont eu une prescription d'un oncologue, suivi par les pneumologues (1,9 %) et les gastro-entérologues et hépatologues (1,4 %).

a) Chez les patients bénéficiant d'une ALD n°30



Source : Système National des Données de Santé

Figure 26 : Pourcentage de patients bénéficiant d'une ALD n°30 en fonction de la spécialité du prescripteur

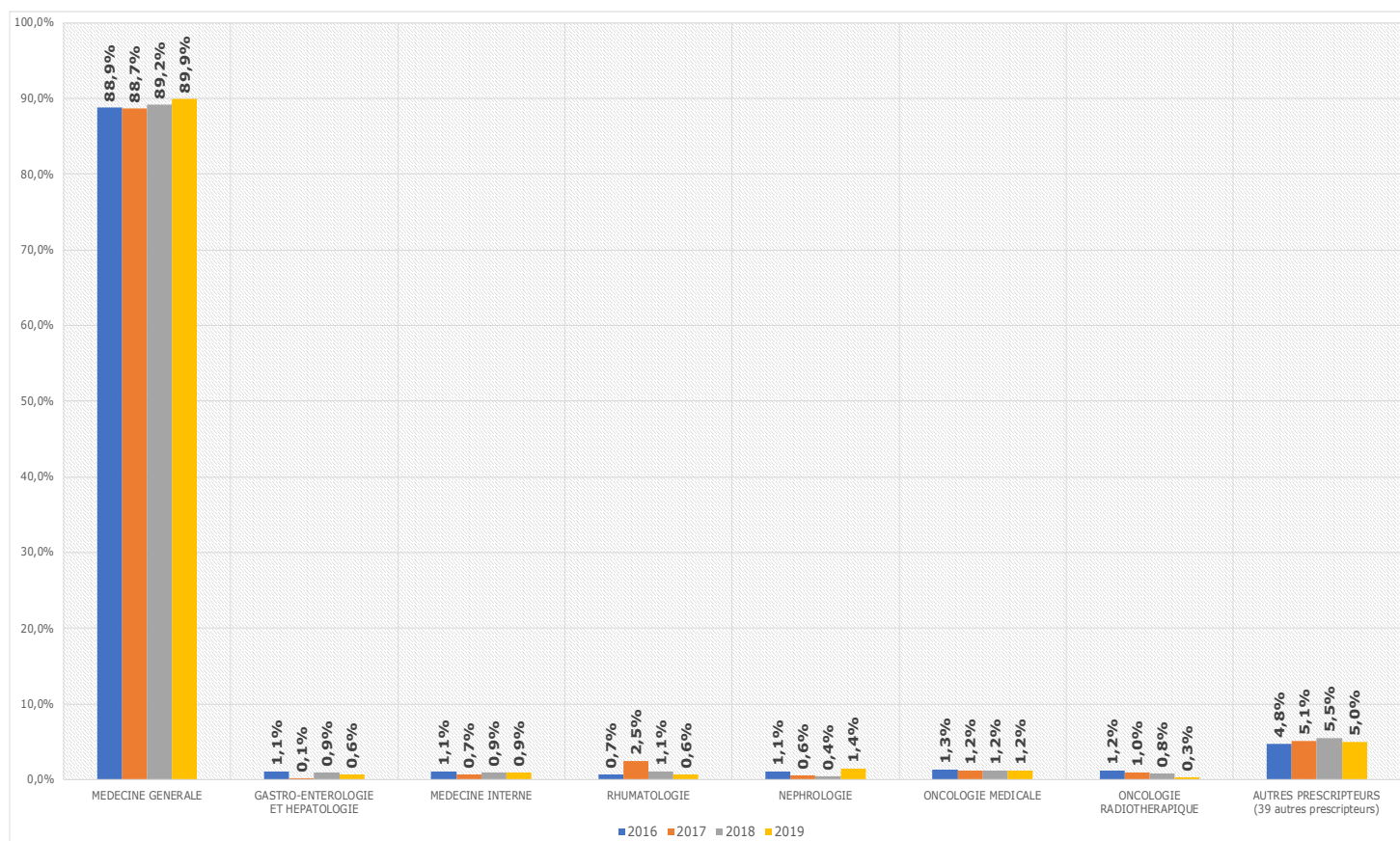
Plus des deux tiers des patients (69 % en moyenne) ont eu des remboursements de FAR suite à une prescription d'un médecin généraliste (figure 26).

Le second type de prescripteur est « les spécialistes en oncologie médicale et radiothérapique » (14,6 à 18,5 % des patients), suivi par les pneumologues (2,4 % à 4,5 % des patients).

On note que le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement suite à une prescription d'un oncologue n'évolue pas avec les années. Toutefois, on constate une progression du nombre de prescriptions en provenance de gastro-entéro-hépatologues, d'oto-rhino-laryngologues, ceci tout au long de la période, et des pneumologues en 2019.

Ainsi majoritairement, la délivrance de FAR fait suite à une prescription d'un médecin généraliste quelle que soit l'année étudiée.

b) Chez les patients bénéficiant d'une autre ALD que l'ALD n°30



Source : Système National des Données de Santé

Figure 27 : Pourcentage de patients bénéficiant d'une autre ALD que l'ALD n°30 en fonction de la spécialité du prescripteur

Le type de prescripteur majoritaire dans cette population de patients bénéficiant d'une autre ALD que l'ALD n°30 est le médecin généraliste à hauteur de 88,7 % à 89,9 % des patients (figure 27).

Les 10 % restants sont répartis équitablement entre les autres types de spécialistes.

En revanche, en 2017 on constate que 2,5 % des patients ont eu un remboursement suite à la prescription d'un rhumatologue.

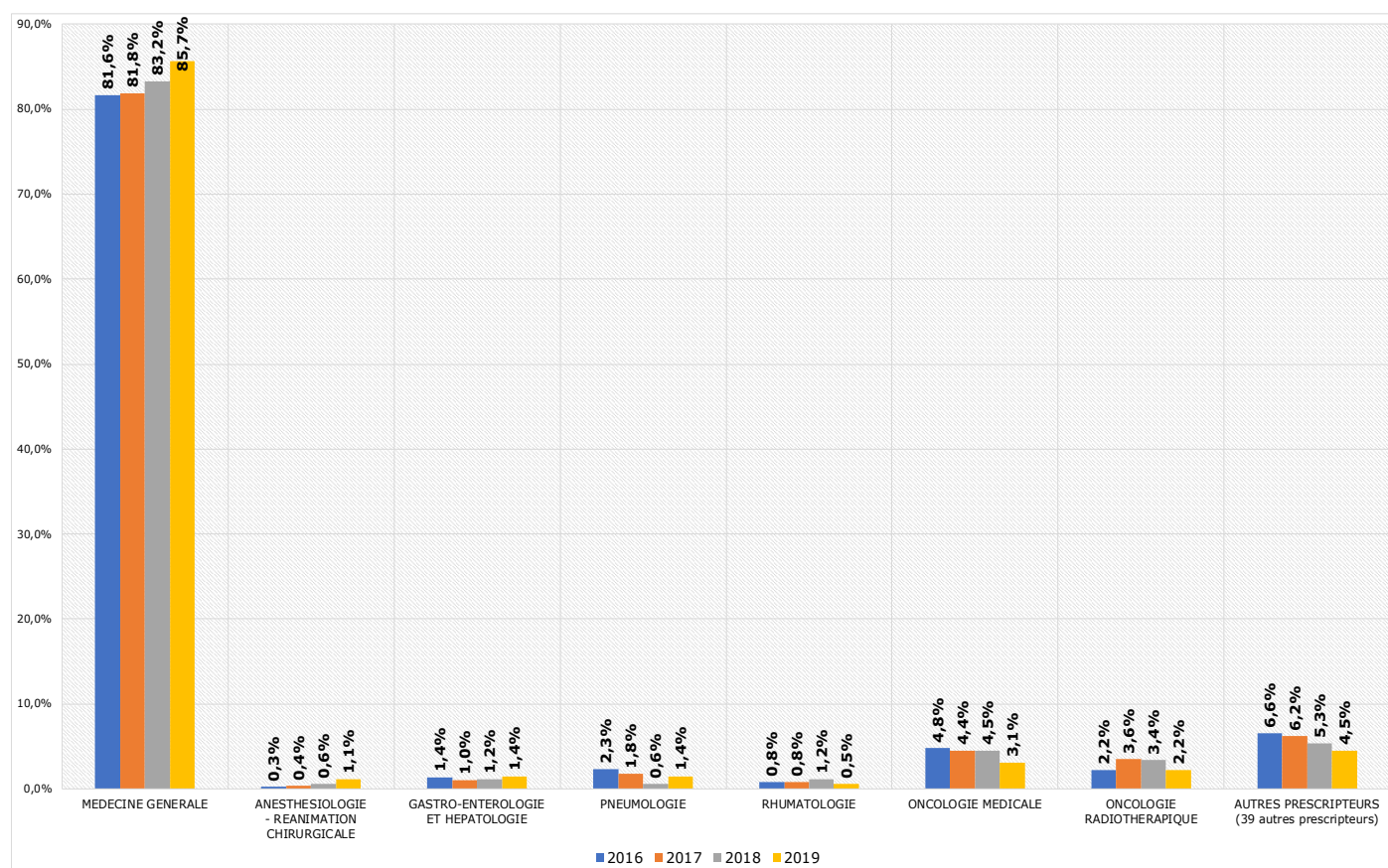
Les patients ayant obtenu un remboursement hors AMM ont majoritairement eu une prescription d'un médecin généraliste (9 patients sur 10).

c) Chez les patients bénéficiant de l'ALD n°5 ou n°8

En annexe 10 sont dénombrés par année, les effectifs de patients sous FAR selon l'ALD et le prescripteur.

Le nombre de patients sous FAR est majoritaire lorsque la prescription émane d'un médecin généraliste soit 86,1 % à 88,5 % des patients pour l'ALD n°5 et 82,3 % à 85,8 % pour l'ALD n°8.

d) Chez les patients ne bénéficiant pas d'une ALD



Source : Système National des Données de Santé

Figure 28 : Pourcentage de patients ne bénéficiant pas d'une ALD en fonction de la spécialité du prescripteur

Comme précédemment, les médecins généralistes sont les prescripteurs majoritaires (de l'ordre de 81,6 % à 85,7 %) chez les patients n'ayant pas d'ALD (figure 28). On note une progression constante sur la période du nombre de patients ayant eu une délivrance suite à une prescription par des médecins généralistes. Cette augmentation est de 1,05 fois entre 2016 et 2019.

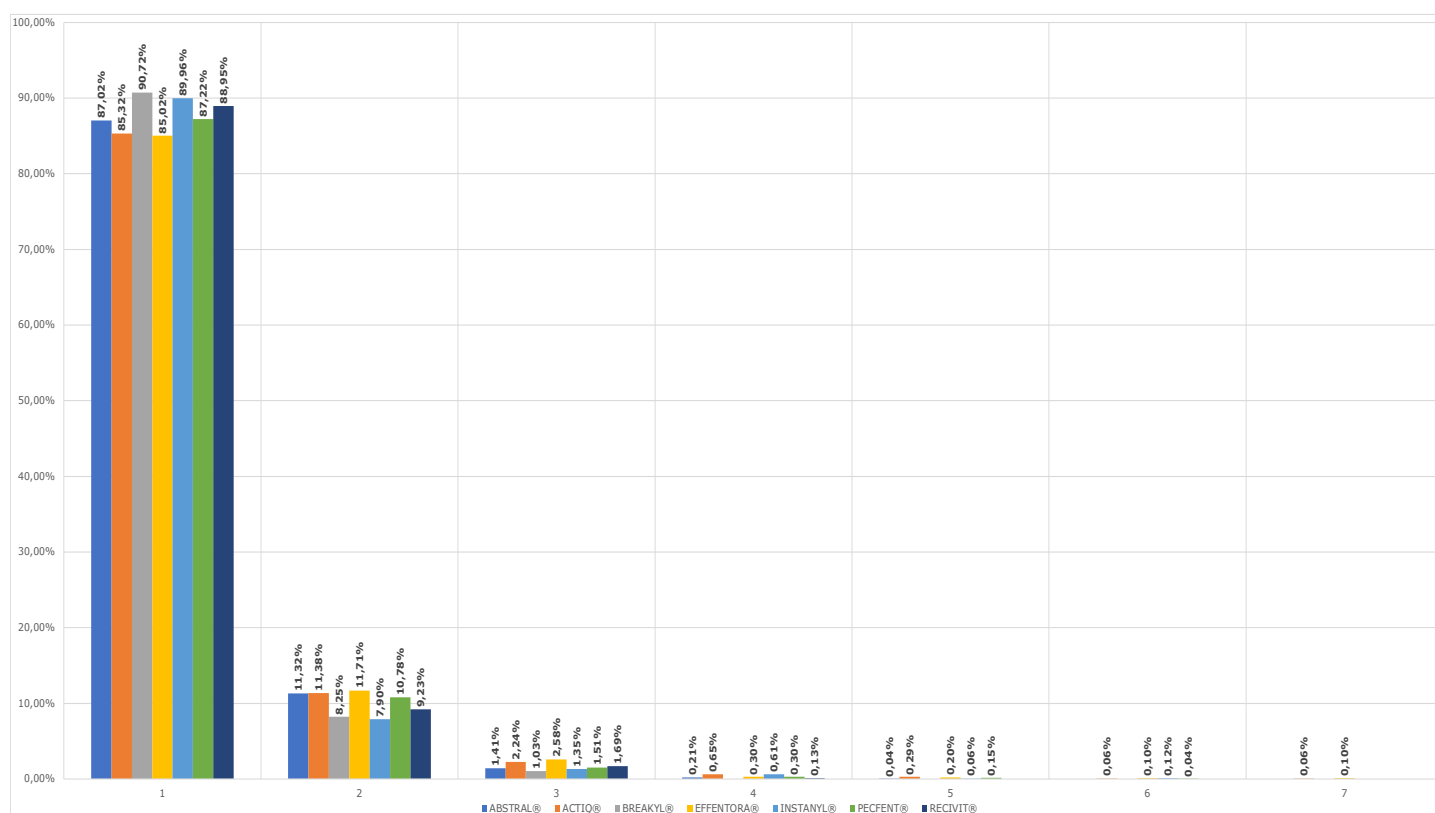
On observe que le second type de prescripteur est « les oncologues » (médicale et radiothérapique). En moyenne 7 % des patients sans ALD sous FAR ont un remboursement suite à la prescription d'un spécialiste en oncologie.

On peut émettre l'hypothèse que les 7 % de patients qui se sont vu délivrer des FAR sur prescription d'un oncologue peuvent être attribués à un traitement de douleurs cancéreuses paroxystiques alors que ces patients n'ont pas encore ou refusent l'obtention de l'ALD n°30 pour leur pathologie.

8. Nombre de prescripteurs par patient

La représentation ci-dessous (figure 29) nous permet de mettre en évidence par spécialité le nombre minimum et maximal de prescripteurs qui a établi une ordonnance.

Elle a été établie à partir des données des tableaux en annexe 11 récapitulant par année le nombre de patients par spécialité, et le nombre de prescripteurs différents.



Source : Système National des Données de Santé

Figure 29 : Pourcentage de patients par spécialité de FAR en fonction du nombre de prescripteurs (pourcentage résultant d'une moyenne sur 4 ans)

La question de nomadisme médical dans un but de mésusage ou d'abus est décrite lorsqu'un patient a de multiples prescriptions par plusieurs prescripteurs.

Pour 87,7 % des patients sous FAR, il y a un seul et unique prescripteur. 10,1 % des patients sous FAR se sont vus prescrire leur traitement par 2 prescripteurs différents, et 1,7 % des patients sous FAR par 3 prescripteurs.

Seuls 0,5 % des patients sous FAR ont consulté plus de 3 prescripteurs différents.

Ainsi, en moyenne, parmi les patients sous Abstral® qui ont eu un seul prescripteur, pour 72,9 % d'entre eux il s'agissait d'un médecin généraliste.

En faisant la même lecture du tableau, pour 95 % des patients sous Abstral® qui ont plus d'un prescripteur, il s'agissait de médecins généralistes.

Concernant la spécialité Actiq®, pour plus de 90 % des patients qui ont eu un ou plusieurs prescripteurs, il s'agissait de médecins généralistes.

Pour plus d'un patient sur neuf sous Instanyl® ou Pecfent® ou Recivit® qui ont eu au moins 2 prescripteurs, là aussi il s'agissait de médecins généralistes.

Enfin, en moyenne, pour plus de 95 % des patients sous Effentora® qui ont eu plus de 3 prescripteurs, il s'agissait là encore de médecins généralistes.

En conclusion, les patients consultant plusieurs prescripteurs vont donc majoritairement chez plusieurs médecins généralistes (tableau XX).

**Tableau XX : Pourcentage de patients ayant eu au moins un
remboursement suite à la prescription d'un médecin
généraliste parmi l'ensemble des prescripteurs en fonction de
l'année et de la spécialité**

NOMBRE DE PRESCRIPTEURS		1	2	3	4	5	6	7
ABSTRAL®	2016	77,4%	100,0%	100,0%	/	/	/	/
	2017	72,5%	96,1%	100,0%	/	100,0%	/	/
	2018	75,2%	98,3%	80,0%	100,0%	/	/	/
	2019	66,5%	89,7%	100,0%	100,0%	/	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	72,9%	96,0%	95,0%	100,0%	100,0%	/	/
ACTIQ®	2016	92,6%	98,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	/
	2017	90,6%	94,8%	100,0%	100,0%	/	/	/
	2018	90,9%	97,7%	100,0%	100,0%	100,0%	/	100,0%
	2019	91,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	91,3%	97,6%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
BREAKYL®	2016	57,9%	100,0%	/	/	/	/	/
	2017	77,8%	100,0%	100,0%	/	/	/	/
	2018	92,3%	/	/	/	/	/	/
	2019	80,0%	50,0%	/	/	/	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	77,0%	83,3%	100,0%	/	/	/	/
EFFENTORA®	2016	63,3%	93,3%	100,0%	/	100,0%	/	/
	2017	57,0%	83,3%	100,0%	100,0%	/	100,0%	/
	2018	61,6%	95,8%	90,0%	100,0%	100,0%	/	100,0%
	2019	66,0%	82,4%	100,0%	100,0%	/	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	62,0%	88,7%	97,5%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
INSTANYL®	2016	81,7%	97,3%	100,0%		/	100,0%	/
	2017	87,5%	97,4%	100,0%	100,0%	/	/	/
	2018	84,8%	90,0%	100,0%	100,0%	/	100,0%	/
	2019	90,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	86,0%	96,2%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	/
PECFENT®	2016	71,3%	88,8%	100,0%	100,0%	100,0%	/	/
	2017	72,1%	92,2%	93,3%	100,0%	/	100,0%	/
	2018	77,1%	90,0%	88,9%	100,0%	100,0%	/	/
	2019	76,0%	98,6%	100,0%	100,0%	/	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	74,1%	92,4%	95,6%	100,0%	100,0%	100,0%	/
RECIVIT®	2016	76,0%	96,0%	100,0%	/	/	/	/
	2017	79,1%	100,0%	100,0%	/	/	/	/
	2018	75,4%	100,0%	100,0%	/	/	/	/
	2019	77,9%	88,9%	100,0%	100,0%	/	/	/
	MOYENNE DES 4 ANNÉES	77,1%	96,2%	100,0%	100,0%	/	/	/

Source : Système National des Données de Santé

9. Répartition du nombre de pharmacies par spécialité

Le tableau XXI nous permet de déterminer si un patient fréquente plusieurs pharmacies et ainsi effectue du nomadisme pharmaceutique. En annexe 12, est répertorié par spécialité et par année le nombre de pharmacies fréquentées. Ce nomadisme, tout comme la multiplication du nombre de prescripteurs est un facteur d'aggravation du risque d'abus et de dépendance.

Tableau XXI : Nombre de patients par spécialité en fonction du nombre de pharmacies visitées (l'effectif correspond au cumul des 4 années)

		NOMBRE DE PHARMACIES					
		1	2	3	4	5	6
ABSTRAL®	EFFECTIF	2050	165	17	2	/	/
	%	91,8%	7,4%	0,8%	0,1%	/	/
ACTIQ®	EFFECTIF	1460	137	28	5	3	/
	%	89,4%	8,4%	1,7%	0,3%	0,2%	/
BREAKYL®	EFFECTIF	83	4	/	/	/	/
	%	95,4%	4,6%	/	/	/	/
EFFENTORA®	EFFECTIF	747	72	11	3	/	1
	%	89,6%	8,6%	1,3%	0,4%	/	0,1%
INSTANYL®	EFFECTIF	1461	78	17	1	2	/
	%	93,7%	5,0%	1,1%	0,1%	0,1%	/
PECFENT®	EFFECTIF	2334	125	15	1	4	/
	%	94,2%	5,0%	0,6%	0,0%	0,2%	/
RECIVIT®	EFFECTIF	661	46	4	3	1	/
	%	92,4%	6,4%	0,6%	0,4%	0,1%	/
MOYENNE DES 7 SPÉCIALITÉS		92,4%	6,5%	1,0%	0,2%	0,2%	0,1%

Source : Système National des Données de Santé

Quelle que soit la spécialité étudiée sur la période de 2016 à 2019, environ 9 patients sur 10 se font délivrer les spécialités de FAR dans une seule pharmacie.

Les patients fréquentant deux pharmacies, représentent 6,5 % des patients. On a 1 % des patients qui se sont vu délivrer leurs médicaments dans 3 pharmacies et seulement 0,5 % des patients dans plus de 3 pharmacies.

En conclusion, la proportion de patients effectuant du nomadisme médical est quasi identique à la proportion de patients effectuant du nomadisme pharmaceutique. Ces deux types de nomadisme restent marginaux.

10. Les patients ayant eu au moins un remboursement de FAR ont-ils des traitements de palier II associés ?

Dans le tableau XXII sont répertoriés les effectifs de patients sous FAR ayant un traitement de palier II associé.

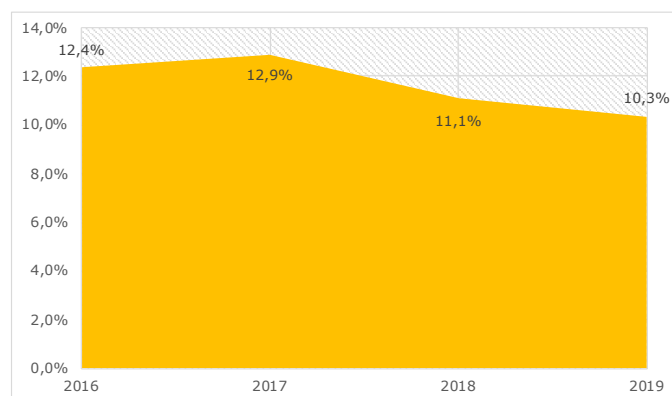
Tableau XXII : Nombre de patients bénéficiant ou non d'une ALD en fonction de la prescription concomitante d'un traitement antalgique de palier II

		2016		2017		2018		2019		MOYENNE DES 4 ANNÉES	
		ALD		ALD		ALD		ALD		ALD	
		NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI
TRAITEMENTS DE PALIER II ASSOCIÉS	NON	577	1515	629	1424	569	1372	482	1369	88,3%	88,3%
	OUI	87	208	96	207	62	180	54	159	11,7%	11,7%
SOUS-TOTAL		664	1723	725	1631	631	1552	536	1528		
TOTAL		2387		2356		2183		2064			

Source : Système National des Données de Santé

Parmi les patients sous FAR sans ALD, 88,3 % n'ont pas de délivrance de traitements de palier II.

Parmi les patients sous FAR bénéficiant d'une ALD, 88,3 % n'ont pas de délivrance de traitements de palier II.



Source : Système National des Données de Santé

Figure 30 : Pourcentage de patients ayant un traitement de palier II associé à une prescription de FAR

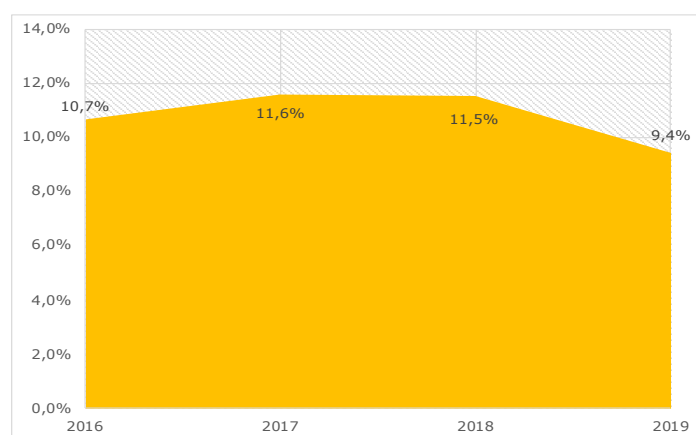
Au vu de la représentation (figure 30), on peut noter que la tendance est à la baisse sur les 3 dernières années soit une régression de 20,2 % de prescriptions de traitements de palier II.

Tableau XXIII : Nombre de patients bénéficiant ou non de l'ALD n°30 en fonction de la prescription concomitante d'un traitement antalgique de palier II

		2016		2017		2018		2019		MOYENNE DES 4 ANNÉES	
		ALD n°30		ALD n°30		ALD n°30		ALD n°30		ALD n°30	
		NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI
TRAITEMENTS DE PALIER II ASSOCIÉS	NON	1196	896	1291	762	1205	736	1139	712	87,7%	89,2%
	OUI	188	107	203	100	146	96	139	74	12,3%	10,8%
SOUS-TOTAL		1384	1003	1494	862	1351	832	1278	786	61,3%	38,7%
TOTAL		2387		2356		2183		2064			

Source : Système National des Données de Santé

Parmi les patients sous FAR bénéficiant de l'ALD n°30, une moyenne de 89,2 % n'ont pas de délivrance de traitements antalgiques de palier II (tableau XXIII).



Source : Système National des Données de Santé

Figure 31 : Pourcentage de patients sous FAR, bénéficiant d'une ALD n°30 associée à un traitement de palier II

La proportion de remboursement de traitements de palier II est stable sur la période d'étude allant de 9,4 % à 11,6 % des patients sous FAR bénéficiant d'une ALD n°30 (figure 31).

E. Discussion

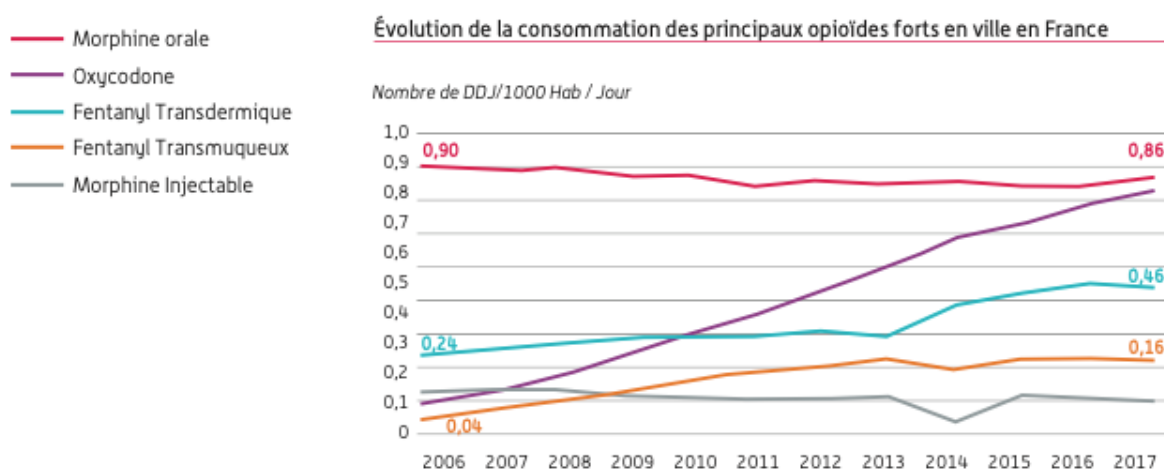
1. Introduction

Au vu du dernier rapport intitulé « Rapport 2019 : Évaluations des besoins du monde pour 2020 – Statistiques pour 2018 » publié par l'OICS, il s'avère que la fabrication mondiale de fentanyl a fortement augmenté depuis 1999 pour atteindre son maximum en 2010 avec 4,3 tonnes. Les années suivantes, la fabrication a oscillé pour s'établir en 2018 à 1,9 tonnes.

Ces premiers chiffres sont renforcés par les données de consommation mondiale, qui depuis 2005 varient de 1,0 à 1,7 tonnes. En 2018, elle s'élevait à 1,5 tonnes. (119)

L'ANSM a publié en février 2019 (115), un rapport sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes résultant des chiffres de ventes et de données de l'Assurance Maladie. Les résultats nationaux corroborent avec les conclusions mondiales de l'OICS. En France, la consommation entre 2006 et 2017 du fentanyl transmuqueux a notoirement augmenté (+ 339 % en 2017) en ville et à l'hôpital.

En ville, cet accroissement est représenté sur la figure 32.



Source : Rapport ANSM février 2019 (115)

Figure 32 : Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en ville en France

Notre étude avait pour but de décrire les données de remboursement des FAR dans la région Grand Est afin de les comparer aux données nationales en termes de :

- Respect de l'indication,
- Répartition des spécialités de FAR les plus prescrites,
- Établissement d'un profil patient et prescripteur,
- Évolution de la co-prescription d'antalgiques de palier II.

2. Les limites méthodologiques de l'étude

a) Au niveau de la population de l'étude

Le premier biais à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats ci-dessus, est lié aux données de remboursement. Elles sont extraites du système des données de santé de l'Inter Régime. Ce système ne contient pas les données de l'ensemble de la population du Grand Est. Il répertorie les données médicales des assurés bénéficiaires du régime général, du régime agricole, du régime social des indépendants. Il exclut les données médicales des assurés bénéficiant d'un régime spécial (par exemple le régime de la Société Nationale des Chemins de fer Français).

b) Au niveau de l'interprétation des données

Il est important de noter que sont exclues toutes les administrations effectuées dans des structures médicales (hôpitaux, cliniques etc.).

Afin d'établir des conclusions, nous avons émis deux postulats :

- Les données de remboursement correspondent à une consommation réelle du patient.
- Le remboursement d'un FAR chez des patients ayant une ALD n°30 se fait dans le cadre de cette ALD (ainsi, un patient bénéficiant d'une ALD n°30 ayant un remboursement de FAR, ce remboursement se fait dans le cadre d'une pathologie cancéreuse).

Cependant, il existe deux cas où l'ALD n°30 n'est pas attribuée à un patient ayant un cancer :

- Tout patient peut refuser la procédure d'obtention de l'ALD n°30 pour des raisons diverses et propres à chacun.
- Suite au diagnostic d'un cancer, l'obtention de la prise en charge d'une affection longue durée (ALD n°30) par l'Assurance Maladie peut être en cours. Ainsi, ces remboursements de FAR dans nos conclusions seront répertoriés hors ALD.

Le dernier biais lors de l'interprétation des résultats concerne les patients ayant eu au moins un remboursement de FAR et d'un traitement antalgique de palier II. Le remboursement concomitant d'un traitement antalgique de palier II ne nous permet pas de dire si l'antalgie de palier II est remboursée dans le cadre d'une administration chronique ou uniquement lors d'un épisode aigu.

3. Discussion des résultats (108,111,120)

Afin de mettre en perspective nos résultats de la région Grand Est avec les données nationales, nous allons les comparer aux derniers résultats publiés dans le document « Tableaux de bord antalgiques : Fentanyl à action rapide » (annexe 13), publié le 10 décembre 2020 par la Fondation Institut Analgesia en partenariat avec l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA). (120)

Ce document est scindé en deux parties. La première est une analyse transversale permettant d'établir l'évolution des remboursements des spécialités de FAR depuis 15 ans (2004-2018). Dans la seconde partie, il s'agit de la description des patients et des prescripteurs pour l'année 2017 à partir d'une analyse transversale de données du SNDS.

⇒ ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS PENDANT LA PÉRIODE DE L'ÉTUDE

Au niveau national, l'OFMA établit que le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de fentanyl (transdermique ou transmuqueux) a énormément augmenté jusqu'en 2011, puis a diminué de 15 % jusqu'en 2018. Par exemple « en 2017, 240 629 patients ont eu au moins un remboursement d'un médicament à base de fentanyl ». D'après ces données, en 2017, le nombre de patients en région Grand Est représentait environ 7 % de la population nationale ayant eu un remboursement de fentanyl.

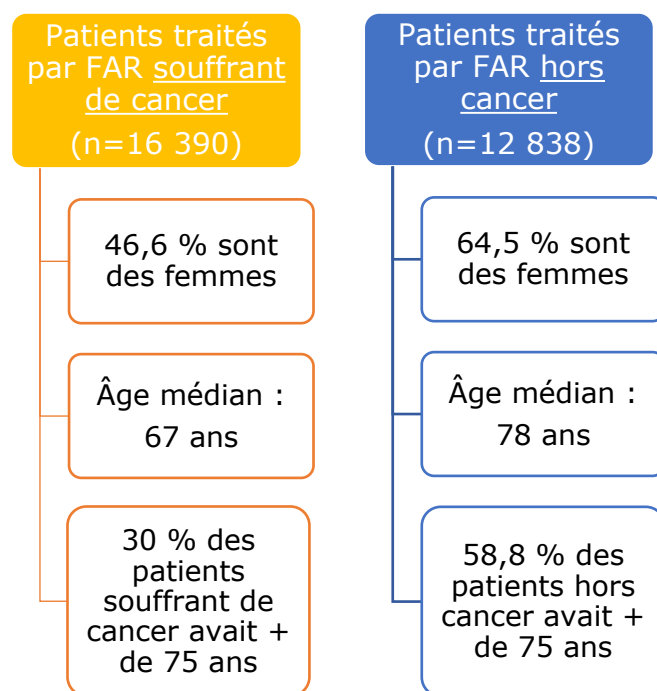
Ce phénomène est aussi recensé au niveau de la région Grand Est. On observe une légère diminution de l'ordre de 3,8 % sur notre période (2016 à 2019) du nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de médicaments à base de fentanyl, avec un maximum de 17 039 patients en 2017 et un minimum de 16 389 en 2019.

⇒ DESCRIPTION DES PATIENTS SOUS FAR

Le rapport de l'OFMA conclut à une diminution de la prévalence de patients traités par FAR, de 29 % depuis 2012. En 2017, on répertoriait 29 228 patients ayant eu au moins un remboursement de FAR. Pour l'année 2017, en région Grand Est, 2356 patients ont eu au moins un remboursement de FAR, soit 8,1 % des patients sous FAR au niveau national.

A l'échelon national, il a été comparé le sexe et l'âge de la population de patients souffrant de cancer traitée par FAR et de la population de patients hors cancer traitée par FAR pour l'année 2017.

La figure 33 présente les résultats nationaux qui s'avèrent différents dans les deux populations.



Source : Établie à partir de données de l'OFMA (120)

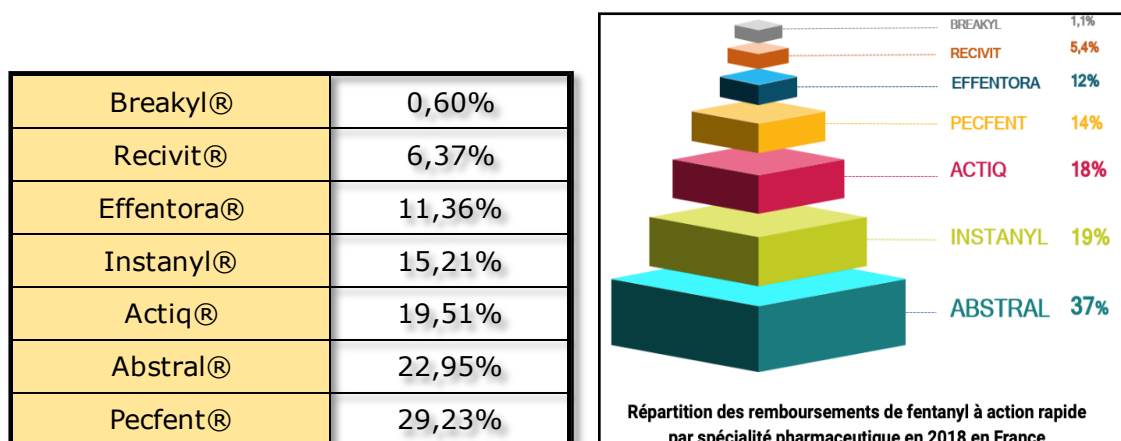
Figure 33 : Description du sexe et de l'âge des patients traités par FAR en 2017 à l'échelon national

En 2017, on dénombre 29 228 patients qui ont eu au moins un remboursement d'un FAR. Parmi les patients traités par FAR souffrant de cancer, 46,6 % sont des femmes soit $n \approx 7638$. Parmi les patients traités par FAR hors cancer, 64,5 % sont des femmes soit $n \approx 8281$. Ces calculs nous permettent de dire qu'environ 54,5 % des patients ayant eu au moins un remboursement d'un FAR sont des femmes ($n \approx 15\,919$).

Sur la même période d'étude en région Grand Est, la proportion de femmes est du même ordre de grandeur que pour les données de l'OFMA (56,4 % vs 43,6 % chez les hommes), avec un âge moyen plus élevé chez les femmes que les hommes (70,3 ans vs 66,4 ans).

En 2017, 31,4 % des patients sous FAR de sexe masculin avaient plus de 75 ans contre 45,9 % des patients sous FAR de sexe féminin. Ainsi en région Grand Est, 39,5 % des patients sous FAR en 2017 avaient plus de 75 ans. La proportion est quasiment équivalente au niveau national, puisqu'environ 42,7 % des patients sous FAR avaient plus de 75 ans (30 % des patients souffrant de cancer avait plus de 75 ans soit $n \approx 4917$ et 58,8 % des patients hors cancer avaient plus de 75 ans soit $n \approx 7549$; ainsi à l'échelon national en 2017, on a 12 466 patients de plus de 75 ans traités par FAR).

⇒ **RÉPARTITION DES SPÉCIALITÉS DE FAR REMBOURSÉES**
(figure 34)



Source : Système National des Données de Santé et tableau de bord de l'OFMA
(120)

Figure 34 : Répartition des remboursements de FAR par spécialité en 2018 en région Grand Est (à gauche) et en France (à droite)

Au niveau régional, tout comme au niveau national, on retrouve dans les 3 premières spécialités (en nombre de patients) : une spécialité administrée par pulvérisation intranasale et deux spécialités par voie buccale (sublingual, applicateur buccal).

Actiq®, devient la troisième spécialité remboursée en termes de patients (19,51 % en région Grand Est vs 18 % en France). Abstral® est en deuxième position en 2018 en région Grand Est (22,95 %) alors qu'au niveau national, Abstral® est en première position avec des prescriptions chez 4 patients sur 10.

La spécialité administrée par pulvérisation intranasale diverge tant au niveau de la spécialité elle-même, qu'au niveau du positionnement dans la répartition des remboursements de FAR en 2018 en France et région Grand Est. En France, la spécialité Instanyl® représente 19 % des remboursements de FAR alors qu'en région Grand Est, Pecfent® est la spécialité par voie nasale la plus remboursée. Celui-ci représente 29,23 % des patients ayant eu au moins un remboursement.

En conclusion, Abstral® et Actiq® font partie du top 3 des spécialités en France et en région Grand Est. A contrario, une des deux spécialités à administration nasale est largement favorisée (+ 10 %) en Grand Est (29,23 % pour Pecfent® vs 19 % pour Instanyl® en France).

De plus, en France, pour l'année 2018 « les trois premiers FAR prescrits hors cancer sont Abstral® (26 %), Actiq® (23 %) et Instanyl® (22 %) ». En région Grand Est, les trois premiers FAR en nombre de patients hors ALD n°30 sont Pecfent® (29 %), Actiq (21,5 %), suivi d'Abstral® (19,6 %).

⇒ **RESPECT DE L'INDICATION LORS DE LA PRESCRIPTION DE FAR**

La question que l'on peut se poser est comment se place la région Grand Est par rapport à l'ensemble des régions de France vis-à-vis de la prescription hors cancer ou de la prescription hors AMM sans traitement de fond opioïde concomitant.

Nous pouvons ainsi comparer les chiffres nationaux de 2017 aux chiffres régionaux de 2017 dans notre étude.

Au niveau national, parmi les 29 228 patients ayant eu au moins un remboursement d'un FAR, « 43,9 % soit 12 838 n'avaient pas d'antécédent de cancer » alors qu'en région Grand Est, parmi les 2356 patients ayant eu au moins un remboursement d'un FAR, 63,4 % soit 1494 patients n'avaient pas d'ALD n°30 soit une majoration de + 19,5 %.

Sur une période allant de 2006 à 2018, une variation de 40 à 54 % de remboursements de FAR hors cancer est observée au niveau national, alors qu'en région Grand Est, la proportion de patients sans pathologie cancéreuse (hors ALD n°30) est plus importante, variant de 58 à 63,4 %.

Comme nous l'avons décrit dans la méthode de l'étude, la prescription de FAR est en accord avec l'AMM si deux conditions sont réunies : la prescription pour des douleurs paroxystiques chez des patients cancéreux **et** la prescription d'un traitement de fond opioïde.

Concernant la seconde condition, en France, la prévalence des patients bénéficiant d'un remboursement de FAR hors cancer et l'absence d'opioïde LP associé va de 11 à 19 %, contre 32 à 37 % en région Grand Est.

Dans le rapport de l'OFMA, en 2017, « pour les 16 390 patients souffrant de cancer, 12,9 % (n=2210) n'avaient aucun remboursement d'un traitement de fond opioïde (i.e. libération prolongée) concomitant à leur FAR ».

À contrario, dans notre étude, parmi les 862 patients souffrant de cancer (bénéficiant de l'ALD n°30), 46,9 % (n=404) n'avaient aucun remboursement d'un traitement de fond opioïde concomitant.

De même qu'en 2017, « 31 % des patients « FAR / hors cancer » n'avaient jamais d'antalgique opioïde à action prolongée co-prescrit » en France. Alors que, dans notre étude, parmi les 1494 patients ne souffrant pas de cancer, 54,8 % (n=819) n'avaient aucun remboursement d'un traitement de fond opioïde concomitant.

Le rapport de l'Institut Analgesia conclut à « un remboursement hors AMM des FAR pour 51,1 % (n=14 948) des patients bénéficiant d'au moins une prescription remboursée de ces médicaments » en 2017.

En région Grand Est, cette proportion de patients hors AMM est beaucoup plus élevée soit 80,6 % (patients hors ALD n°30 n=1494 ; patients ayant ALD n°30 mais sans traitement de fond associé n=404 ; soit un total de 1898 patients hors AMM) pour la même année.

On peut se poser la question suivante : quelles sont les comorbidités fréquemment retrouvées hormis les patients cancéreux ?

Au niveau national, en 2017, les ALD (comorbidités) retrouvées chez les patients sans ALD n°30 sont : l'ALD n°8 (Diabète de type 1 et 2) représentée à hauteur de 15,5 % des patients, l'ALD n°15 (Maladie d'Alzheimer et autres démences) pour 13,8 %, ou l'ALD n°5 (Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves) pour 12,6 %.

En région Grand Est en 2017, nous retrouvons les mêmes comorbidités :

- 1^{er} : Les patients avec une ALD n°8 toutes spécialités confondues (n=315) soit 13,4 %,
- 2^{ème} : Les patients avec une ALD n°5 toutes spécialités confondues (n=166) soit 7,1 %,
- 3^{ème} : Les patients avec une ALD n°13 (maladie coronaire) (n=159) soit 6,8 %.

Dans les données nationales, il n'a pas été rapporté la proportion de patients sans ALD. En revanche, en région Grand Est, on note que le nombre de patients sans ALD est très élevé en 2017, il représente 30,8 % des patients sous FAR (n=725). Parmi les patients sans ALD traités par FAR en 2017, 54,8 % (n=397) n'ont pas de traitement de fond opioïde concomitant.

⇒ **DESCRIPTION DES PRESCRIPTEURS DE FAR**

L'OFMA nous rapporte que : « 74,4 % des patients hors cancer recevaient une prescription de FAR d'un médecin exerçant en libéral (*versus* 59,1 % si cancer, $p < 0,0001$). Il s'agissait dans 94,1 % des patients d'un médecin généraliste (vs 67,6 % si cancer, $p < 0,0001$) ».

En région Grand Est, nous arrivons à des résultats équivalents. Parmi l'ensemble des patients sous FAR, 79,5 % (moyenne des 4 années) des patients ont eu au moins un remboursement de FAR suite à la prescription d'un médecin généraliste.

Chez les patients bénéficiant d'une ALD n°30, en moyenne sur les 4 années de l'étude, 69 % des patients ont eu un remboursement suite à la prescription d'un médecin généraliste ; a contrario, parmi les patients bénéficiant d'une autre ALD ou n'ayant pas d'ALD on arrive à 89,2 % et 83,1 % des patients qui ont eu un remboursement suite à une prescription d'un médecin généraliste.

De plus, en région Grand Est, les patients bénéficiant d'une ALD (autre que l'ALD n°30) ont eu un remboursement de FAR suite à la prescription d'un :

- Oncologue : 2,1 % des patients,
- Rhumatologue : 1,2 % des patients,
- Néphrologue ou médecin de médecine interne : 0,9 % des patients chacun.

Les patients n'ayant pas d'ALD ont eu un remboursement de FAR suite à la prescription d'un :

- Oncologue : 7,1 % des patients,
- Pneumologue : 1,5 % des patients,
- Gastro-entéro-hépatologue : 1,3 % des patients,
- Rhumatologue : 0,8 % des patients.

Au niveau national, les autres spécialités de prescripteurs impliquées dans la prescription hors AMM sont assez semblables au résultat ci-dessus ; les trois premières spécialités médicales sont les rhumatologues, les néphrologues et les hépato-gastro-entérologues.

⇒ **LA CO-PRESCRIPTION D'ANTALGIQUES DE PALIER II**

Pour conclure, la dernière problématique rencontrée est la co-prescription d'antalgiques de palier II tant chez les patients cancéreux que chez les patients non cancéreux.

A l'échelon national, cette prescription concerne un pourcentage élevé chez les patients cancéreux ou non. Ainsi, 42,2 % des patients hors cancer ont eu une co-prescription d'un antalgique opioïde à libération immédiate et 57,8 % pour un antalgique non opioïde *versus* 55,8 % des patients cancéreux pour les antalgiques opioïdes à libération immédiate et 44,2 % des patients cancéreux pour les antalgiques non opioïdes.

Au sein de la population du Grand Est, ce pourcentage est beaucoup plus faible, environ 5 fois moins. En effet, seuls 12,3 % des patients n'ayant pas l'ALD n°30 ont eu un remboursement de FAR associé à un traitement de palier II *versus* 10,8 % pour les patients bénéficiant de l'ALD n°30 (moyenne sur les 4 années de l'étude).

4. Perspectives et propositions suite aux résultats de l'étude

⇒ PERSPECTIVES (108,110,111)

Au vu de ces résultats, le mésusage des FAR est significativement important. Il est dû à une prescription hors AMM tant en termes de l'indication hors pathologie cancéreuse, que de l'absence d'une co-prescription d'un traitement de fond.

La question que l'on doit se poser est : l'utilisation hors AMM de FAR a-t-elle une conséquence sur les risques d'abus/dépendance, d'intoxication et de consommation excessive ?

L'association française des Centres d'Addictovigilance a publié le 16 septembre 2020 un bulletin sur les « Mésusages et risques du fentanyl transmuqueux » (annexe 14), rédigé par le Centre d'addictovigilance de Nancy (108). Il rapporte les principales données du suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. Ce 4^{ème} volet du suivi national d'addictovigilance des FAR concerne la période allant du 1^{er} janvier 2016 au 30 juin 2019 pour Abstral[®], Actiq[®], Effentora[®], Instanyl[®], Pecfent[®] ; du 11 avril 2013 au 30 juin 2019 pour Breakyl[®] ; et du 24 juin 2014 au 30 juin 2019 pour Recivit[®]. (111)

Sur 328 cas signalés en pharmacovigilance et addictovigilance, les résultats de ce suivi montrent que :

- « Plus de 2/3 des cas d'abus/dépendance concernent des patients sans pathologie cancéreuse »,
- « Pour près de 30 % des cas d'abus/dépendance le traitement de fond est inexistant ou insuffisant »,
- « Le nombre de surdoses a plus que doublé entre 2015 et 2019 »,
- La fréquence de prises est supérieure à l'AMM chez 41 % des cas analysés.

Parmi les 155 cas relevant de l'addictovigilance (soit 47 % des cas totaux rapportés aux réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance), 79 % sont des cas graves. On remarque que la forme nasale (Instanyl[®] (n=49) et Pecfent[®] (n=35) ainsi que le comprimé avec applicateur buccal (Actiq[®] (n=40) sont souvent mis en cause. Un profil de ces cas est récapitulé dans le tableau XXIV.

De par la forme galénique attractive ou d'utilisation facile des FAR (forme de sucette pour l'Actiq[®] ou des sprays nasaux ressemblant à des sprays nasaux décongestionnants par exemple), on peut se questionner sur le rôle de la forme galénique dans les troubles de l'usage.

Ainsi, parmi les cas d'abus/dépendance, dans 4 % des cas, une dépendance au geste ou une consommation compulsive sont observées. Il a été rapporté des cas où des patients gardaient en permanence la "sucette" d'Actiq® à la bouche ou encore des cas de patients s'administrant nuit et jour les sprays de fentanyl.

Le tableau XXIV rapporte que dans moins d'1 cas sur 4, il existe des antécédents d'abus et psychiatriques. Il s'agit donc majoritairement d'une dépendance primaire au fentanyl pour des patients sans antécédents toxicomaniaques mais devenus dépendants à leur traitement antalgique mal prescrit. Les formes d'action rapide favorisant la répétition des prises et présentant un fort potentiel d'abus/dépendance.

Tableau XXIV : Profil des cas relevant de l'addictovigilance

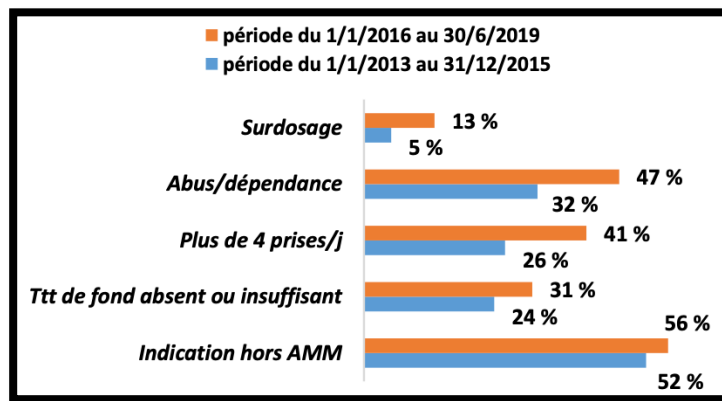
	2016/2019 (n=152*)	2013/2015 (n=109)
<i>Indication hors AMM</i>	70 %	72 %
<i>Ttt de fond absent ou insuffisant</i>	28 %	17 %
<i>Plus de 4 prises/j</i>	65 %	62 %
<i>ATCD psychiatriques</i>	20 %	28 %
<i>ATCD abus</i>	22 %	24 %
<i>dont substances illicites</i>	5 %	3 %
<i>dont médicaments</i>	12 %	18 %
<i>Nomadisme/falsification</i>	18 %	18 %

*les 155 cas concernent 152 sujets dont 3 mésusent 2 FTM

Source : Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance du 16.09.2020
(108)

La figure 35 compare les données des 2 dernières périodes du suivi national d'addictovigilance des FAR. Le constat montre qu'un important mésusage (hors AMM) persiste voire s'aggrave (56 % de 2016 à 2019 vs 52 % de 2013 à 2015). Il en est de même pour une posologie de plus de 4 prises/jour (41 % vs 26 %).

La prescription de FAR hors AMM, engendre donc une majoration du risque d'abus/dépendance, voire de toxicité (augmentation des surdoses), notamment lorsque les FAR sont utilisés dans des douleurs non cancéreuses pour lesquelles aucune preuve d'efficacité n'a été démontrée jusqu'alors.



Source : Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance du 16.09.2020
(108)

Figure 35 : Mésusages et risques identifiés

L'addictovigilance possède des outils supplémentaires et spécifiques basés sur des enquêtes réalisées annuellement (108,111,121-132) :

- **OSIAP** : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
 - Dans les résultats de l'enquête OSIAP de 2019, le fentanyl fait partie des médicaments cités, il est mentionné 2 fois plus par rapport à l'enquête OSIAP 2018. Ceci porte le fentanyl au 14^{ème} rang des médicaments les plus cités (vs 21^{ème} rang en 2018).
- **OPPIDUM** : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuses
 - Dès l'enquête OPPIDUM de 2016, il était avéré que les cas de fentanyl cités l'étaient majoritairement dans un contexte d'un usage problématique d'abus dépendance.
 - Sur la période allant de 2016 à 2018, 3 patients avaient déclaré consommer du FAR dans un cadre de dépendance.
- **ASOS** : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
 - Sur la période de 2016 à 2019, le fentanyl (FAR + FAP) fait partie des médicaments les plus prescrits. En 2016, 2017 et 2019 le fentanyl est le 3^{ème} médicament le plus prescrit, respectivement 28,3 %, 30,2 %, et 32,2 %. En revanche en 2018, le fentanyl est le premier médicament le plus prescrit (36,7 %).
 - Les résultats de 2016 à 2018 confirment un mésusage des spécialités de FAR notamment par une mauvaise indication et/ou l'absence de la mise en place d'un traitement de fond opioïde. De 2016 à 2018, la prescription de FAR hors AMM représente respectivement 55 %, 67 % et 50 % des ordonnances recensées des FAR contre 35 % en 2015.

- DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
 - Aucun cas n'a été rapporté sur la période 2015 – 2017
- DTA : Décès Toxiques par Antalgiques
 - Des décès directs sont rapportés, imputant le fentanyl toute forme galénique confondue (FAR ou FAP)
 - 4 décès en 2016 sur 84 décès directs
 - 3 décès en 2017 sur 105 décès directs
 - 4 décès en 2018 sur 109 décès directs
 - 5 décès en 2019 sur 145 décès directs

⇒ PROPOSITIONS

Afin de diminuer les mésusages décrits tant au niveau des résultats de cette thèse, que dans les multiples rapports des centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance et de l'ANSM, il apparaît nécessaire de mettre en place de nouvelles mesures pour améliorer l'usage, et réduire au maximum le risque d'abus-dépendance et le potentiel d'intoxication pouvant conduire à des décès.

Ces mesures peuvent être de plusieurs natures :

- La première pourrait être mise en œuvre via des instances de santé et des canaux d'informations existants (Agence Régionale de Santé (ARS), Direction Générale de la Santé (DGS), etc) :
 - Améliorer et amplifier la transmission d'informations envers les professionnels de santé prescrivant, délivrant ou administrant des FAR. Ces informations peuvent être un rappel du bon usage des antalgiques de concert avec les dernières recommandations des sociétés savantes ou de la HAS. Il conviendrait par ailleurs de présenter les résultats des données de pharmacovigilance et d'addictovigilance synthétisant les types de mésusage rencontrés et le profil des cas rapportés afin de mettre en alerte les différents acteurs intervenant auprès des patients douloureux. Les données d'addictovigilance ont été communiquées au groupe de travail sur les antalgiques de la DGS par l'ANSM.
 - Diffuser des organigrammes de titration des différents FAR à l'ensemble des prescripteurs (hospitaliers et officinaux) et des pharmaciens, en complément des documents officiels déjà proposés par les différents laboratoires.
Pour ce faire, j'ai réalisé à partir des RCP (23–29) des organigrammes de titration harmonisés pour chaque spécialité de FAR (annexe 15). La diffusion de ceux-ci devra nécessiter auparavant une relecture et une validation des autorités sanitaires.

- Diffuser des fiches conseils à destination des pharmaciens et/ou des patients réalisées à partir des RCP (23–29). L'information prodiguée aux patients est responsable du succès de leurs observances, de la limitation des risques identifiés et potentiels et du lien patient-professionnel de santé.

Les pharmaciens pourraient s'aider lors de la délivrance de FAR de ces fiches.

Pour ce faire, à partir des RCP (23–29), j'ai réalisé pour chaque spécialité une « fiche patient » pour le bon usage des spécialités de FAR détaillant (annexe 16) :

- La présentation du médicament
- Comment utiliser ce médicament ?
- L'élimination des médicaments endommagés ou périmés
- Les effets indésirables
- Des conseils

La diffusion de ces fiches à qui de droit devra nécessiter auparavant une relecture et une validation des autorités sanitaires.

- La deuxième mesure aurait pour but de limiter le risque de surdosage ou d'abus :

- Ce risque est lié à la forme galénique des FAR et en particulier à la forme nasale avec Instanyl® ou Pecfent®, mais aussi la forme orale avec Actiq®. Pour Instanyl® et Pecfent®, il serait favorable d'apporter une amélioration du dispositif d'administration.

Il conviendrait d'ajouter un système de blocage des doses avec une période réfractaire pour limiter les administrations répétées, ainsi qu'un blocage du nombre de doses quotidiennes.

De plus pour Instanyl®, un compteur de dose devrait être ajouté au dispositif. Des améliorations galéniques sont en cours.

- La troisième mesure vient à la suite d'un questionnaire sur la redéfinition des règles de prescription (111) :

- On pourrait restreindre la prescription de FAR à une prescription initiale hospitalière ou restreinte à certains prescripteurs.

Le renouvellement pouvant être effectué par tout prescripteur dans la limite d'un an à la suite duquel une nouvelle prescription par un spécialiste est requise ; ou un renouvellement par tout prescripteur sans limite de temps.

La question suivante a été proposée auprès du Comité Scientifique Permanent « Psychotropes, Stupéfiants et Addictions » (CSP PSA) : « Êtes-vous favorables à la primo-prescription des fentanyl transmuqueux par des médecins oncologues et des médecins exerçants dans des centres de prise en charge de la douleur, avec un renouvellement par tout médecin prescripteur ? ».

À ce jour cette proposition n'a pas été retenue.

- Une autre mesure a été faite auprès du CSP PSA de l'ANSM : Afin de limiter le mésusage et en particulier diminuer la prescription hors AMM, le centre d'addictovigilance a proposé la mise en place d'une « formation spécifique habilitant les médecins spécialistes et généralistes amenés à prendre en charge des patients cancéreux ». Cette formation serait nécessaire aussi pour les pharmaciens et les infirmiers qui doivent être informés des risques potentiels de mésusages. Cette mise en place de mesures permettrait d'améliorer le parcours de soins et prévenir les différents risques décrits dans les plans de gestion.

À ce jour les membres du CSP PSA ont voté favorablement pour une formation mais non habilitante car trop contraignante (111). Cette formation pourrait être intégrée au plan antalgique de la DGS qui est en cours de rédaction.

- La dernière mesure proposée fait suite à une décision du 28 mars 2020 (133,134) :
 - L'ANSM impose aux laboratoires pharmaceutiques fabricant des spécialités à base de paracétamol seul ou en association, d'apposer sur le conditionnement extérieur un pictogramme et un message d'alerte sur les risques d'un surdosage.
 - Ce type de mesure pourrait être aussi mis en application pour le fentanyl transmuqueux afin d'éduquer le patient et renforcer la prévention des risques. L'objet des messages que l'on pourrait faire apparaître sur le conditionnement extérieur sont (figure 36) :
 - Le rappel de la seule indication de ces spécialités
 - Une vigilance accrue des risques encourus en cas de prise accidentelle par un enfant
 - Un message d'alerte sur le surdosage



SURDOSAGE = DANGER

Dépasser la dose peut conduire à des graves répercussions sur votre santé

ATTENTION

Une SEULE indication d'utilisation :

Ce médicament contient un morphinique. Il est indiqué UNIQUEMENT dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients ayant une pathologie cancéreuse.

- Réservé à l'adulte
- Espacer les prises d'au moins 4 heures
- Ce médicament permet de traiter 4 accès douloureux paroxystiques par jour au maximum.
- Tenir hors de portée des enfants

Figure 36 : Proposition de messages d'alerte à apposer sur le conditionnement externe des spécialités de FAR

Conclusion

De 1990 à 2018, on note une augmentation de 65 % du nombre de nouveaux cas de cancer. Le nombre de nouveaux cas de cancer en 2018 s'élevait à 382 000. Entre 2010 et 2018, « le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté de 6060 chez l'homme et de 23 053 chez la femme ». (135,136)

Par conséquent, la France a décidé en février 2021 d'engager pour la première fois une stratégie décennale de lutte contre les cancers (2021-2030). Cette stratégie vient dans la continuité de 3 plans quinquennaux, le dernier allant de 2014 à 2019. (137)

Le deuxième axe de cette stratégie a pour objectif de « limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie des patients ».

La prise en charge de la douleur en fait partie intégrante, le souhait étant de « garantir une prise en compte renforcée de la douleur » via des soins de supports adaptés. (137)

La mise au point du fentanyl transmuqueux fut une avancée majeure dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques. Avant cette innovation, aucune spécialité d'antalgique opioïde à libération immédiate ne permettait d'avoir une action aussi rapide et efficace vis-à-vis des exacerbations brèves et intenses de la douleur de fond.

Le fentanyl transmuqueux ayant une action environ 100 fois plus puissante que la morphine et un profil pharmacocinétique équivalent à la cinétique des ADP, la HAS a recommandé en juillet 2014 l'utilisation des FAR pour traiter les ADP, uniquement chez les patients cancéreux.

Le 10 février 2020, une nouvelle recommandation de bonne pratique a été mise en ligne par la HAS intitulée « Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte (138) : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie ». La HAS préconise l'utilisation du fentanyl transmuqueux à une « dose la plus basse possible de la forme galénique utilisée » dans des douleurs procédurales rebelles c'est-à-dire des douleurs induites par les soins.

Par exemple, lors de la pose d'une sonde, d'une perfusion, lors d'un changement de pansement ou lors d'examen de type ponction lombaire. Elles peuvent être induites simplement par la mobilisation du patient.

La HAS précise que le fentanyl transmuqueux « devra être réservé à l'usage professionnel afin d'éviter le stockage du médicament au domicile du patient, et de réduire les risques de dépression respiratoire liés à son utilisation sans surveillance rapprochée par le patient ou par une tierce personne (en automédication ou pour un usage récréatif) ».

Grâce aux données fournies par la DRSM Grand Est, nous avons pu étudier les remboursements de FAR effectués au sein des antes régions Lorraine, Champagne-Ardenne et Alsace au cours des années 2016, 2017, 2018, 2019.

Les principales conclusions de cette étude s'avèrent en corrélation avec les données de la littérature mais aussi des réseaux de pharmacosurveillance (enquête Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées, suivi national des CRPV et des CEIP-A). À noter, que la prescription hors AMM est supérieure en région Grand-Est en comparaison des données nationales.

Les remboursements hors AMM sont en effet majoritaires avec les FAR qui sont largement prescrits chez des patients non cancéreux (hors ALD n°30), mais aussi sans traitement de fond équilibré, y compris chez les patients ayant un cancer. Il existe donc un risque potentiel de mésusage, d'abus pouvant conduire à des comportements de dépendance.

Dans la plupart du temps, le prescripteur est un médecin généraliste. À noter que le nomadisme pharmaceutique et/ou médical est, pour l'heure, marginal en région Grand Est, comme sur l'ensemble du territoire.

Ces risques identifiés font partie des problèmes de santé publique, ils nécessitent la mise en place d'actions telles que proposées précédemment, afin de maintenir un rapport bénéfice/risque favorable. L'ANSM, grâce aux Plans de Gestion des Risques, a instauré pour ces médicaments un suivi de pharmacosurveillance (pharmacovigilance et addictovigilance) afin de quantifier les risques, et de proposer des actions afin de minimiser les risques identifiés et potentiels dans les conditions réelles d'utilisation.

Cette étude corroborant avec les diverses publications montre le besoin d'apporter des actions réglementaires visant à rétablir le bon usage des FAR et des actions de communication pour améliorer la connaissance des mésusages et sensibiliser à la nécessité du respect de l'AMM en termes d'indication incluant une pathologie cancéreuse et un traitement de fond opioïde préexistant à la prescription de FAR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation Mondiale de la Santé. Latest global cancer data : Cancer burden rises to 19.3 million new cases [en ligne]. 2020 [consulté le 10 févr. 2021]. Disponible sur : https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf
2. Centre International de Recherche sur le Cancer, Organisation Mondiale de la Santé. Communiqué de Presse n°263 : Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 [en ligne]. 2018 [consulté le 10 févr. 2021]. Disponible sur : https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf
3. Santé Publique France. Cancers - Les cancers représentent en France la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. Santé Publique France copilote la surveillance épidémiologique et participe à leur prévention. [en ligne]. 2021 [consulté le 2 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
4. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Le cancer en chiffres [en ligne]. 2021 [consulté le 1 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/le-cancer-en-chiffres>
5. Delorme T, Institut National du Cancer. La douleur en cancérologie [en ligne]. Institut National du Cancer ; 2011. 4 p. (Collection Fiches repère). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-douleur-en-cancerologie>
6. Stanley TH, Egan TD, Van Aken H. A Tribute to Dr. Paul A. J. Janssen : Entrepreneur Extraordinaire, Innovative Scientist, and Significant Contributor to Anesthesiology. *Anesth Analg.* févr. 2008 ; 106 (2) : 451-62.
7. Chast Fr. Paul Janssen (1926-2003). *Ann Pharm Fr.* juill. 2004 ; 62 (4) : 274-83.
8. Stanley TH. The Fentanyl Story. *J Pain.* 1 déc. 2014 ; 15 (12) : 1215-26.
9. U.S. National Library of Medicine. ChemIDplus - Fentanyl [en ligne]. National Library of Medicine. [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur : <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/437-38-7>
10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Glossaire - Biodisponibilité [en ligne]. [consulté le 19 janv. 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/glossaire/B>
11. Fiche info - ULTIVA 1 mg [en ligne]. Base de données publique des médicaments. [consulté le 10 avr. 2020]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68201593>
12. U.S. National Library of Medicine. ChemIDplus - Sufentanil [en ligne]. [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur : <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/56030-54-7>

13. U.S. National Library of Medicine. ChemIDplus - Remifentanyl [en ligne]. [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur : <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/132875-61-7>
14. U.S. National Library of Medicine. ChemIDplus - Alfentanyl [en ligne]. [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur : <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/71195-58-9>
15. Dictionnaire VIDAL eVIDAL [en ligne]. 2020. Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/>
16. Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique, Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Durogésic [en ligne]. 2008 [consulté le 9 mars 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/durogasic_-_ct-5878.pdf
17. Le Moniteur des Pharmacies. Patchs de fentanyl : attention à l'exposition accidentelle ! Le Moniteur des pharmacies.fr [en ligne]. 26 juin 2014 ; Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/140625-patchs-de-fentanyl-des-produits-a-risque.html>
18. Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies. Fentanyl drug profile [en ligne]. [consulté le 1 mars 2021]. Disponible sur : https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_fr
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD - Classe ATC fentanyl [en ligne]. 2020 [consulté le 19 janv. 2021]. Disponible sur : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AB03
20. Vardanyan RS, Hruby VJ. Fentanyl-related compounds and derivatives : current status and future prospects for pharmaceutical applications. Future Med Chem. mars 2014 ; 6 (4) : 385-412.
21. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. PUM ; 2005. 608 p.
22. Substance Fentanyl [en ligne]. eVidal. 2021 [consulté le 2 mai 2021]. Disponible sur : <https://evidal.vidal.fr/substance/details/1476/fentanyl.html>
23. Résumé des caractéristiques du produit - ABSTRAL 100 microgrammes [en ligne]. Base de données publique des médicaments ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68336954&typedoc=R>
24. Résumé des caractéristiques du produit - ACTIQ 200 microgrammes [en ligne]. Base de données publique des médicaments ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64226300&typedoc=R>
25. Résumé des caractéristiques du produit - BREAKYL 200 microgrammes [en ligne]. Base de données publique des médicaments ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61300005&typedoc=R>
26. Résumé des caractéristiques du produit - Notice - EFFENTORA [en ligne]. Commission Européenne ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210407151231/anx_151231_fr.pdf

27. Résumé des caractéristiques du produit - Notice - INSTANYL [en ligne]. Commission Européenne ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210407151229/anx_151229_fr.pdf
28. Résumé des caractéristiques du produit - Notice - PECFENT [en ligne]. Commission Européenne ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210331150945/anx_150945_fr.pdf
29. Résumé des caractéristiques du produit - RECIVIT 133 microgrammes [en ligne]. Base de données publique des médicaments ; [consulté le 17 mai 2020]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64426863&typedoc=R>
30. Actiq - Citrate de Fentanyl par voie orale transmuqueuse [en ligne]. [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.sante-centre.fr>
31. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Effentora [en ligne]. 2009 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/effentora_-_ct-6829.pdf
32. Orbach D. Diplôme Universitaire soins palliatifs module pédiatrique [en ligne]. 2012 nov. [consulté le 19 mai 2020]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/7566540-Du-soins-palliatifs-module-pediatrique.html>
33. Grunenthal. Recivit® – Patient guide [en ligne]. [consulté le 29 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.recivit.com/hcp/Patient-Guide>
34. Le Quotidien du Pharmacien. Instanyl 50, 100 et 200 µg/dose. 12 avr. 2010 [consulté le 3 juill. 2020] ; Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/instanyl-50-100-et-200-mgdose>
35. Le Quotidien du Pharmacien. Pecfent 100 µg et 400 µg/dose. Le Quotidien du Pharmacien.fr [en ligne]. 17 nov. 2011 [consulté le 3 juill. 2020] ; Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/pecfent-100-mg-et-400-mgdose>
36. Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [en ligne]. 2013 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
37. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Abstral [en ligne]. 2009 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-6575_ABSTRAL%20-%20CT-%206575.pdf
38. Haute Autorité de Santé, Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Actiq [en ligne]. 2009 [consulté le 23 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-6269_ACTIQ%20-%20CT-%206269.pdf

39. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Breakyl [en ligne]. 2012 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/breakyl_05092012_avis_ct12199.pdf
40. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Instanyl [en ligne]. 2010 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/instanyl_-_ct-7206.pdf
41. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Pecfent [en ligne]. 2011 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-03/pecfent_-_ct-_9366.pdf
42. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis de la commission de la transparence de la HAS : Recivit [en ligne]. 2014 [consulté le 20 avr. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13431_RECIVIT_PIS_INS_Avis2_CT13431.pdf
43. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv. 2010 ; 68 (1) : 3-11.
44. Bonsergent M. Pharmacologie des morphiniques et antalgiques [en ligne]. 2019 oct. 8 [consulté le 1 juin 2020] ; Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Disponible sur : https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/iade-medicaments-de-l-anesthesie-0810_1570550139202-pdf?ID_FICHE=20771&INLINE=FALSE
45. Bourquin V, Petignat P-A, Besson M, Piguet V. Analgésie et insuffisance rénale. *Rev Médicale Suisse.* 2008 ; (175) : 5.
46. Lötsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. *Clin Pharmacokinet.* janv. 2013 ; 52 (1) : 23-36.
47. Haute Autorité de Santé. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer [en ligne]. HAS ; 2014 [consulté le 1 déc. 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj_juillet2014.pdf
48. Douulton B. Prise en charge pharmacologique de la douleur cancéreuse paroxystique chez l'adulte. *Can Fam Physician.* déc. 2014 ; 60 (12) : e585-9.
49. Raj SX, Thronaes M, Brunelli C, Hjermstad MJ, Klepstad P, Kaasa S. A cross-sectional study on prevalence of pain and breakthrough pain among an unselected group of outpatients in a tertiary cancer clinic. *Support Care Cancer.* 1 juill. 2014 ; 22 (7) : 1965-71.
50. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain : characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain.* 1 mai 1999 ; 81 (1) : 129-34.
51. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain : definition, prevalence and characteristics. *Pain.* juin 1990 ; 41 (3) : 273-81.

52. Légifrance. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000533085/>
53. Meddispar. Conditions de délivrance des médicaments stupéfiants et assimilés [en ligne]. Meddispar - Ordre National des Pharmaciens. 2015 [consulté le 27 janv. 2020]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
54. Légifrance. Arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5132-5 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=7B5D879EE8C5C83E43EF2709AB09CC46.tpdjo13v_3?cidTexte=LEGITEXT000020796089&dateTexte=20141218
55. Légifrance. Article L5121-12-1 [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721223/
56. Ordre National des Pharmaciens. Les prescriptions et délivrances hors AMM à l'officine [en ligne]. 2015 [consulté le 27 avr. 2020]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-prescriptions-et-delivrances-hors-AMM-a-l-officine>
57. Légifrance. Arrêté du 26 février 2021 modifiant l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5125-5 du code de la santé publique [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043189686>
58. Assurance Maladie. Tout savoir sur le Dossier Médical Partagé [en ligne]. 2021 [consulté le 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/dossier-medical-partage/tout-savoir-sur-dossier-medical-partage>
59. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP? - Le Dossier Pharmaceutique [en ligne]. 2019 [consulté le 19 avr. 2021]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>
60. Organisation Mondiale de la Santé. Syndrome de dépendance [en ligne]. World Health Organization ; [consulté le 19 mai 2020]. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
61. Légifrance. Article L5133-1 du Code de la santé publique [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033897144
62. Organisation Mondiale de la Santé. Définition Substances psychoactives [en ligne]. World Health Organization ; [consulté le 18 avr. 2021]. Disponible sur : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/

63. Morel A. Les drogues : définition et classification [en ligne]. Vol. 2e éd., Addictologie. Dunod ; 2015. Disponible sur : <https://www.cairn.info/addictologie-9782100721429-page-21.htm>
64. Danel V, Université Grenoble Alpes. Drogues et stupéfiants : Classifications [en ligne]. Société Française de Médecine d'Urgence. 2017 [consulté le 18 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.sfmur.org/toxin/DROGUES/CLASSIFS.HTM>
65. Légifrance. Article R5121-152 du Code de la santé publique [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/
66. Ministère des Solidarités et de la Santé. Glossaire : Mésusage [en ligne]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [consulté le 1 mars 2021]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
67. Légifrance. Article R5132-97 du Code de la santé publique [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039659171/
68. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Pharmacodépendance (Addictovigilance) [en ligne]. [consulté le 28 janv. 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
69. GATIGNOL C. Les CEIP à Biarritz : dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance. *Courr Addict.* mars 2000 ; (Vol.2, n°1) : 25-6.
70. Dependence WEC on D, Organization WH. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance [réuni à Genève du 9 au 16 avril 1987] : vingt-quatrième rapport [en ligne]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 1988 [consulté le 1 mars 2021]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40035>
71. GIBAJA V, TOURNEBIZE, J. Cours Vigilances pharmaceutiques : CEIP-A ; Missions et Outils. 2018.
72. BRUNETIERE JR, Ministère des affaires sociales et de la solidarité. Circulaire DPHM/03/09/90/1 du 1er octobre 1990 relative à la mise en place des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances. 1990.
73. JOSPIN L, AUBRY M, GUIGOU E, CHEVENEMENT JP, STRAUSS-KAHN D, GLAVANY J, et al. Décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 1999.
74. Légifrance. Section 3 : Addictovigilance (Articles R5132-97 à R5132-116) [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000034687241/>
75. Légifrance. Article R5219-3 du Code de la santé publique [en ligne]. Code de la santé publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006801374/1999-04-01

76. Légifrance. Article R5132-99 - Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001144367
77. Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacologie et de Toxicologie de Lyon. Addictovigilance [en ligne]. [consulté le 5 mars 2021]. Disponible sur : <https://shupt.univ-lyon1.fr/addictovigilance/>
78. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Compte-rendu du Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions N°1 [en ligne]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; 2019 sept. [consulté le 1 févr. 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-3>
79. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Décision DG n° 2019-319 du 12/07/2019 - Création CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions [en ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2019/07/29/47d444bdbd3e314f62b236d7321e20b3.pdf>
80. Baumevieille M, Perri-Plandé J, Miremont-Salamé G, Daveluy A, Haramburu F. Du médicament psychoactif à l'addictovigilance dans le Code de la santé publique en France (1990-2017). Therapies. 1 juin 2019 ; 74 (3) : 375-82.
81. Légifrance. Arrêté du 5 février 2021 pris en application de l'article R. 1413-61-4 du code de la santé publique définissant les missions des centres et coordonnateurs régionaux sur les vigilances relatives aux produits de santé [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043100729>
82. Légifrance. Sous-section 2 : Vigilances relatives aux produits de santé (Articles R1413-61-1 à R1413-61-7) [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000043104952/2021-05-18/?isSuggest=true>
83. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) [en ligne]. [consulté le 1 avr. 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-devaluation-et-dinformation-sur-la-pharmacodependance-addictovigilance-ceip-a>
84. Ministère des affaires sociales et de la solidarité. Communiqué de Presse - Marisol TOURAINE ouvre le site signalement-sante.gouv.fr, pour que chaque Français puisse signaler facilement, à tout moment, un événement sanitaire indésirable [en ligne]. Ministère des affaires sociales et de la santé ; 2017 [consulté le 18 avr. 2021]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/17_03_13_-_cp_ouverture_portail_des_signalements.pdf

85. Légifrance. Article R5132-102 - Code de la santé publique [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039659116/
86. Légifrance. Article R5132-103 - Code de la santé publique [en ligne]. Code de la Santé Publique. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039659143?isSuggest=true
87. Ministère chargé de la santé. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [en ligne]. Portail de signalement des événements sanitaires indésirables. [consulté le 11 mars 2021]. Disponible sur : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil
88. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance [en ligne]. [consulté le 21 avr. 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
89. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Comment identifier un signal en addictovigilance? *Thérapie*. 1 mars 2015 ; 70 (2) : 113-22.
90. Micallef J, Mallaret M. Les 25 ans des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. *Thérapies*. 1 sept. 2016 ; 71 (4) : 375-8.
91. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance : méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique. *Thérapies*. 1 déc. 2019 ; 74 (6) : 579-90.
92. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Présentation de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies [en ligne]. [consulté le 21 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/ofdt/>
93. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Le dispositif TREND - Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues [en ligne]. [consulté le 18 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/FlyerTREND.pdf>
94. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Le dispositif SINTES - Système d'Identification National des Toxiques et des Substances [en ligne]. [consulté le 18 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/FlyerSINTES.pdf>
95. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Plan de gestion des risques - Minimiser les risques tout au long de la vie du produit [en ligne]. 2006 [consulté le 22 mai 2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Plan-de-gestion-des-risques-Minimiser-les-risques-tout-au-long-de-la-vie-du-produit>

96. Boulos M, Mallaret M, Castot A, Richard N. Plan de gestion des risques : aspects spécifiques de la pharmacodépendance – Risk management plan : specific aspects of dependence and abuse liability. *Courr Addict.* déc. 2007 ; 2.
97. Peyrière H, Gibaja V, Association des CEIP-Addictovigilance. Plans de gestion des risques : bilan des premières expériences en addictovigilance. *Lett Pharmacol.* juin 2011 ; Vol 25 (2) : 4.
98. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Addendum au compte-rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 8 janvier 2009 [en ligne]. 2009 janv. p. 9. Disponible sur : http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d34094cd97cbecdcdfc9019b9a671c270.pdf
99. European Medicines Agency. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use. 14 nov. 2005 ; 32.
100. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Addendum au compte rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 février 2008 [en ligne]. 2008 févr. p. 6. Disponible sur : http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a35a6395358592fcb25251d3081f8c87.pdf
101. Agence Européenne du Médicament. Assessment Report for Pecfent [en ligne]. 2010 sept. [consulté le 10 nov. 2020] p. 62. Report No. : Procedure No. EMA/H/C/001164. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pecfent-epar-public-assessment-report_en.pdf
102. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Abstral, Actiq, Effentora, Instanyl, Pecfent : Surveillance et plan de gestion de risques [en ligne]. 2012 [consulté le 27 janv. 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ABSTRAL-ACTIQ-EFFENTORA-INSTANYL-PECFENT>
103. Agence Européenne du Médicament. Summary of risk management plan for Instanyl (fentanyl citrate) [en ligne]. 2019 [consulté le 27 janv. 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/instanyl-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
104. Conseil national de l'Ordre des médecins, Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Fiche Pratique - La prescription et délivrance de médicaments hors AMM [en ligne]. 2020 [consulté le 1 mars 2021]. Disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf
105. Assurance Maladie. FAITS MARQUANTS - Des soins de qualité pour tous [en ligne]. 2013 [consulté le 19 mars 2021]. Disponible sur : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/FMeditation2003.pdf

106. Benyamina A, Unité 1178 Inserm/université Paris Sud, Hôpital universitaire Paul-Brousse, Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, Villejuif. Addictions - Du plaisir à la dépendance [en ligne]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [consulté le 23 févr. 2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
107. Tassin J-P. Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept. Inf Psychiatr. 2007 ; Volume 83 (2) : 91-7.
108. CEIP-A Nancy. Mésusages et risques du fentanyl transmuqueux [en ligne]. Addictovigilance. 2020 [consulté le 10 nov. 2020]. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/bulletin/bulletin-n16-septembre-2020/>
109. GIBAJA VR, TOURNEBIZE J, JAVOT L, DAVELUY A, KAHN JP. Mésusage du fentanyl à libération immédiate : quand la dépendance s'installe. Courr Addict. sept. 2015 ; (Vol.17, n°3) : 18-20.
110. Tournebize J, Gibaja V, Frauger E, Authier N, Seyer D, Perri-Plandé J, et al. Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. Therapies [en ligne]. 25 nov. 2019 [consulté le 28 janv. 2020] ; Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004059571930174X>
111. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Compte-rendu du Comité Scientifique Permanent « Psychotropes, Stupéfiants et Addictions » du 25 juin 2020 [en ligne]. 2020 juin [consulté le 1 févr. 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-1>
112. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Compte-rendu de la séance du 11 mai 2017 - Journée d'échange partenarial sur l'usage des antalgiques opioïdes en France - Commission des stupéfiants et psychotropes [en ligne]. ANSM ; 2017 mai [consulté le 20 mai 2021] p. 23. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf
113. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Compte-rendu - Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance [en ligne]. 2016 sept. [consulté le 1 févr. 2021] p. 20. Report No. : CT022016043. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf
114. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Compte-rendu de séance - Conditions de Prescription et de Délivrance des médicaments [en ligne]. 2013 déc. [consulté le 1 févr. 2021]. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b916dde6e816e818e9dee9865b17fe2.pdf

115. Monzon E, CEIP-A, Observatoire Français des Médicaments Antalgiques, Cavalié P, Fabreguettes A, Fernandez A, et al. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques [en ligne]. ANSM ; 2019 févr. [consulté le 25 sept. 2020] p. 52. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
116. Gibaja V, Tournebize J, Javot L, Seyer D, Kahn J-P. Mésusage et dépendance au fentanyl transmuqueux : résultats de 3 années de surveillance en France. *Thérapies*. 1 févr. 2017 ; 72 (1) : 145-6.
117. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Qu'est-ce que le SNDS ? [en ligne]. Système National des Données de Santé. [consulté le 1 févr. 2021]. Disponible sur : <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>
118. Assurance Maladie. Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? [en ligne]. 2021 [consulté le 1 févr. 2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
119. INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD. NARCOTICS DRUGS 2019 : estimated world requirements for 2020 - statistics for 2018. S.I. : UNITED NATIONS ; 2020.
120. Authier N, Chenaf C, Delorme J, Bertin C, Libert F, Eschalié A, et al. Publication du 1er tableau de bord « Antalgiques » avec l'OFMA - Fentanyl à action rapide [en ligne]. *Analgesia*. 2020 [consulté le 11 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.institut-analgesia.org/wp-content/uploads/2020/12/TDB-Fentanyl-V4.pdf>
121. CEIP-A. Enquête ASOS 2017 - Résumé des résultats [en ligne]. 2017 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-asos-resultat-enquete-2017.pdf>
122. CEIP-A. Enquête ASOS 2016 - Résumé des résultats [en ligne]. 2016 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-asos-resultat-enquete-2016.pdf>
123. CEIP-A. Enquête ASOS 2018 - Résumé des résultats [en ligne]. 2018 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-asos-resultat-enquete-2018.pdf>
124. CEIP-A Bordeaux. Enquête ASOS 2019 - Résumé des résultats [en ligne]. CEIP-A ; 2019 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-asos-resultat-enquete-2019.pdf>
125. CEIP-A Grenoble. Enquête DTA 2016 - Résumé des résultats [en ligne]. 2016 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2016.pdf>

126. CEIP-A Grenoble. Enquête DTA 2017 - Résumé des résultats [en ligne]. 2017 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2017.pdf>
127. CEIP-A Grenoble. Enquête DTA 2018 - Résumé des résultats [en ligne]. 2018 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-dta-resultats-enquete-2018.pdf>
128. CEIP-A Grenoble. Enquête DTA 2019 - Résumé des résultats [en ligne]. 2019 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/09/plaquette-dta-2019-v2.pdf>
129. CEIP-A PACA-Corse. Enquête OPPIDUM 2016 - Résumé des résultats [en ligne]. 2016 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-oppidum-resultats-enquete-2016.pdf>
130. CEIP-A PACA-Corse. Enquête OPPIDUM 2019 - Résumé des résultats [en ligne]. 2019 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-oppidum-resultats-enquete-2019.pdf>
131. Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E, CEIP-A Toulouse. Enquête OSIAP 2019 - Résumé des résultats [en ligne]. 2019 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2019.pdf>
132. Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E, CEIP-A Toulouse. Enquête OSIAP 2018 - Résumé des résultats [en ligne]. 2018 [consulté le 3 mai 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2018.pdf>
133. Nicolet C. Paracétamol : le nouveau pictogramme s'affichera pour le 28 mars | Le Quotidien du Pharmacien.fr. 28 févr. 2020 [consulté le 1 avr. 2021] ; Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/paracetamol-le-nouveau-pictogramme-saffichera-pour-le-28-mars>
134. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Communiqué - Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament [en ligne]. 2019 [consulté le 1 avr. 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-dalerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-communique>
135. Institut National du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [en ligne]. 2021 [consulté le 17 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
136. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019.

137. Institut National du Cancer. Stratégie Décennale de Lutte Contre les Cancers 2021-2030 ; Feuille de Route 2021-2025 [en ligne]. 2021 [consulté le 17 janv. 2021]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf
138. Emmanuel N. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. 2020 janv. p. 34.

ANNEXES

Annexe 1 : Extrait des avis de la HAS (31,37-42)

ABSTRAL® :

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « Les spécialités ABSTRAL n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux morphiniques d'action rapide dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) ABSTRAL, fentanyl sous forme de comprimé sublingual à dissolution rapide, est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients cancéreux déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. Il n'est qu'un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. (...) »
- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. »
- **Conditionnements** : « non adaptés aux conditions de prescription. La Commission de la transparence souhaite la mise à disposition de conditionnements permettant une titration progressive telle que proposée par le RCP. »

➔ ACTIQ® :

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « L'amélioration du service médical rendu est de niveau III versus la prise en charge habituelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) ACTIQ, fentanyl par voie transmuqueuse, est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS.

Il n'est qu'un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. (...) »

- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM. »
- **Conditionnements** : « Adaptés aux conditions de prescription. A chaque conditionnement est joint un container d'élimination destiné à recevoir les unités usagées. Ce système est un élément de sécurité demandé par l'Afssaps pour réduire le risque potentiel d'exposition accidentelle. »

➔ **BREAKYL® :**

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « BREAKYL n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques transmuqueux d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) BREAKYL est un des traitements existant des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse déjà équilibrées par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. Il constitue une alternative aux spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale ou nasale. (...) »
- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. »
- **Conditionnements** : « adaptés aux conditions de prescription. »

➔ EFFENTORA® :

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « En l'absence d'étude versus comparateur actif, EFFENTORA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) EFFENTORA, fentanyl sous forme de comprimé gingival à dissolution rapide, est un des traitements existant des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse déjà équilibrées par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. (...) »
- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM. »
- **Conditionnements** : « adaptés aux conditions de prescription. »

➔ INSTANYL® :

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « Les données comparatives du fentanyl nasal *versus* le fentanyl administré par voie orale transmuqueuse n'ont pas permis de démontrer la supériorité d'INSTANYL par rapport au comparateur partageant la même indication ; INSTANYL n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) INSTANYL constitue une alternative aux spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale. Il est notamment intéressant en cas de contre-indication à l'administration orale :
 - Mucite et lésions bucco-gingivales (modification difficilement évaluable de l'absorption)
 - Etat général altéré avec vomissements, asthénie, invalidité, troubles cognitifs..., symptômes fréquents dans les pathologies cancéreuses.

En revanche, l'utilisation d'INSTANYL en cas de congestion nasale est déconseillée en cas d'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal en raison d'une modification du profil d'absorption pouvant retarder et diminuer l'action analgésique.

Son utilisation est contre indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aérienne, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie du visage. (...) »

- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. »
- **Conditionnements** : « adaptés aux conditions de prescription. »

➔ **PECFENT®** :

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « Pecfent n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) Pecfent, fentanyl pour pulvérisation nasale, est un des traitements existant des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse déjà équilibrées par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. Il constitue une alternative aux spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale. Il est notamment intéressant en cas de contre-indication à l'administration orale :
 - Mucite et lésions bucco-gingivales (modification difficilement évaluable de l'absorption),
 - Etat général altéré avec vomissements, asthénie, invalidité, troubles cognitifs..., symptômes fréquents dans les pathologies cancéreuses.

En revanche, Pecfent est déconseillé en cas de congestion nasale, d'épisodes récurrents d'épistaxis, d'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal en raison d'une modification du profil d'absorption pouvant retarder et diminuer l'action analgésique. De même, il est contre-indiqué en cas de bronchopneumopathie obstructive sévère. »

- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. »

- « La commission de la transparence est préoccupée par les risques de mésusage et d'usage détourné avec les spécialités à base de fentanyl administrées par voie intranasale (cf. PGR européen). Elle souhaite donc disposer, dans un délai d'un an, de donnée d'utilisation de ces spécialités (Pecfent et Instanyl). Elle sollicite à ce titre les caisses d'assurance maladie et les laboratoires, le cas échéant. »
- **Conditionnements** : « adaptés aux conditions de prescription. »

→ **RECIVIT® :**

- **Service Médical rendu** : important
- **Amélioration du service médical rendu** : « RECIVIT n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique. »
- **Place dans la stratégie thérapeutique** : « (...) RECIVIT, fentanyl sous forme de comprimé sublingual, est un des traitements existant des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse déjà équilibrées par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. (...) »
- **Recommandations de la commission de la transparence** : « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM. »
- **Conditionnements** : « adaptés aux conditions de prescription. »

Annexe 2 : Extrait de l'arrêté du 31 mars 1999 (54)

Arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5132-5 du code de la santé publique

NOR: MESP9921063A
Version consolidée au 26 avril 2020

ANNEXE [En savoir plus sur cet article...](#)

Modifié par [Arrêté du 18 juin 2009 - art.](#)

I. - SPÉCIFICATIONS DU DOCUMENT

Objectifs

La rédaction des spécifications du document répond aux objectifs et aux principes suivants :

1. Définir les éléments :

- conférant aux ordonnances des aptitudes contre des risques majeurs de fraudes, que ceux-ci relèvent de la contrefaçon, de la falsification ou du vol ;
- permettant une reconnaissance aisée, immédiate et sans moyen technique spécifique par les pharmaciens.

2. Créer, dans une certaine mesure, une harmonisation des ordonnances mais sans conduire à leur standardisation. En effet, tous les paramètres techniques du document ne sont pas fixés. Sur ces paramètres les acteurs concernés restent libres de faire des choix en fonction de leurs contraintes propres ou encore des besoins de leurs clients.

Les paramètres laissés libres sont notamment :

- le (ou les) format(s) de l'ordonnance, à l'exception des ordonnances destinées à une édition informatique ;
- la (ou les) zone(s) servant à disposer les informations d'identification du professionnel de santé ;
- la (ou les) police(s) de caractères utilisée(s) ;
- la possibilité d'afficher des éléments publicitaires sur ou à l'intérieur du support de présentation des ordonnances ;
- le support de présentation des ordonnances (ex. : bloc, feuille à feuille) ;
- le nombre d'ordonnances contenues dans chaque support de présentation ;
- la limite supérieure du grammage de l'ordonnance.

3. Respecter les exigences réglementaires et de santé publique, relatives notamment à la prescription des substances vénéneuses ou aux ordonnances bizonnes, qui constituent la toile de fond que les acteurs concernés doivent respecter.

4. Ne pas poser d'exigences relatives aux éventuels duplicata et triplicata de l'ordonnance, à l'exception des aspects pouvant avoir un impact sur la sécurisation de l'original de l'ordonnance. Il est cependant rappelé qu'un duplicata est obligatoire dans les conditions définies par l'arrêté du 29 août 1983 relatif à l'envoi des ordonnances aux organismes d'assurance maladie par les assurés sociaux.

A. - Spécifications relatives à l'impression

L'ordonnance ne peut être vierge. Sa préimpression comporte les aspects suivants :

- une personnalisation permettant l'identification nominative du professionnel de santé utilisateur, conformément à la réglementation en vigueur, et donnant un moyen, tel qu'un numéro de téléphone, de contacter ce professionnel.

Pour les établissements de santé, publics ou privés, la personnalisation doit faire au minimum apparaître l'identification de l'établissement et le nom du responsable de l'unité de soins, et également prévoir une zone permettant à chaque professionnel de santé prescripteur d'indiquer son nom, sa qualité, les numéros de téléphone et de télécopie auxquels il peut être contacté au sein de l'établissement ;

- deux carrés de 1 centimètre et 1,3 centimètre de côté, avec une tolérance de plus ou moins 0,5 millimètre, le premier carré se situant à l'intérieur du second.

Ces carrés sont destinés aux professionnels de santé pour leur permettre d'indiquer le nombre de spécialités médicales prescrites. Les centres des carrés sont situés à 2 centimètres du coin inférieur droit de l'ordonnance et dans une direction faisant un angle de 45 degrés avec ce coin. Dans le cas où les mentions préimprimées justifient impérativement un déplacement des carrés, ceux-ci demeurent dans la zone inférieure droite sur un espace de 6 centimètres de côté.

Les contours des carrés sont réalisés à l'aide de micro-lettres d'une hauteur de 0,4 millimètre avec une tolérance de plus ou moins 0,05 millimètre. Ces micro-lettres forment l'expression ordonnance sécurisée répétée autant de fois que nécessaire pour réaliser les contours des carrés, avec l'insertion d'un motif de caducée entre chaque expression ;

- un numéro destiné à l'identification :

- de l'année d'impression de l'ordonnance : 1 caractère numérique ;

- de l'opérateur ayant vendu l'ordonnance : 1 caractère alphabétique au minimum ;

- de chaque commande d'ordonnances, avec un changement de numéro par lot de 10 000 ordonnances maximum.

La hauteur des caractères du numéro est de 2 millimètres avec une tolérance de plus ou moins 0,5 millimètre. Le numéro est écrit de bas en haut à partir de 2 centimètres du bas de l'ordonnance et à 0,5 centimètre du bord latéral gauche. Dans le cas où les mentions préimprimées justifient impérativement un déplacement du numéro, celui-ci demeure dans la bande latérale inférieure gauche sur un espace de 10 centimètres en hauteur et de 1,5 centimètre de côté.

Toute la préimpression des éléments ci-dessus sur l'ordonnance est faite à l'encre bleue selon une teinte et une intensité conformes à l'échantillon de référence.

La teinte et l'intensité de l'encre restent facilement reconnaissables à la lumière, sous l'éclairage naturel ou artificiel d'une officine, pendant au moins dix-huit mois après la préimpression.

L'encre ne doit pas provoquer d'incompatibilité avec le papier ou avec le système de duplication utilisée.

La préimpression ne provoque pas d'incompatibilité avec l'utilisation d'imprimantes de bureau qu'elles soient matricielles, à jet d'encre ou laser.

Par ailleurs, la préimpression de l'ordonnance ne comprend pas d'autres éléments ou motifs imprimés de sécurisation du document que ceux définis ci-dessus.

B. - Spécifications relatives au papier

Présentation visuelle :

Le papier est sans azurant optique. Sa couleur est d'un blanc naturel conforme à l'échantillon de référence.

Filigrane :

Le papier comporte un filigrane ombré, non chimique, figurant un caducée et conforme à la maquette de référence. Quel que soit le format du papier, le motif du caducée doit apparaître de manière complète, non tronquée, un minimum de une fois sur chaque ordonnance et, de manière éventuellement incomplète, un minimum de deux fois.

Le filigrane peut être immédiatement identifié en posant l'ordonnance à plat ou par transparence en l'exposant à la lumière, sous l'éclairage naturel ou artificiel d'une officine.

Par ailleurs, le papier ne comprend aucun autre élément de sécurisation du document autre que le filigrane et l'absence d'azurant optique.

Grammage :

Le grammage du papier, indépendamment des effets liés à la mise en oeuvre d'une technique particulière de duplication, est d'un minimum de 77 g/m² avec une tolérance inférieure de 5 %.

Ce grammage peut être supérieur. Pour les modèles destinés à des usages d'édition informatique et demandant une qualité d'imprimante informatique pour le papier, le grammage respecte les exigences usuelles pour les matériels correspondants.

Format :

Le format est libre, mais un modèle d'ordonnance prédécoupée à usage informatique doit être proposé dans la gamme de produits de toute entreprise commercialisant des ordonnances. Ce modèle intègre l'ordonnance et le duplicata côte à côte sur une même feuille de papier filigrané et prédécoupée de format 21 centimètres sur 29,7 centimètres.

Aptitude à l'écriture :

Le degré de collage-écriture est au moins équivalent au degré 4 de l'échelle définie par la norme NF Q 03-015 (Essais des papiers et cartons, détermination du degré de collage-écriture). Le papier est compatible avec toute écriture faite au stylo pointe bille, au stylo plume et au feutre sur une surface plane et rigide correspondant à des conditions usuelles d'utilisation ou encore avec une inscription donnée avec un coup de tampon.

Informatique :

Le papier est compatible avec l'utilisation d'imprimantes de bureau qu'elles soient matricielles, à jet d'encre ou laser.

C. - Spécifications relatives au duplicata

Lorsqu'un ou plusieurs duplicata sont fournis de manière attenante à l'ordonnance, le procédé utilisé pour la duplication préserve la possibilité d'identifier le filigrane de l'ordonnance en posant l'ordonnance à plat ou par transparence en l'exposant à la lumière, sous l'éclairage naturel ou artificiel d'une officine.

Le duplicata ne peut en aucun cas pouvoir être confondu avec l'ordonnance.

Pour les ordonnances destinées à un usage informatique où le duplicata est une partie d'une feuille de papier filigranée prédécoupée intégrant également l'original de l'ordonnance, le duplicata ne comporte pas les deux carrés constitués de micro-lettres imprimées sur l'original de l'ordonnance. De plus, le mot " duplicata " y figurent trois fois avec une répartition homogène sur la feuille. L'inscription est faite à l'encre bleue selon la même teinte que celle utilisée pour l'impression de l'ordonnance, mais avec une intensité comprise entre 30 % et 45 % de celle-ci. Les caractères utilisés sont d'une hauteur minimum de 4 millimètres.

D. - Spécifications relatives à l'emballage

L'emballage de chaque paquet ou bloc d'ordonnances ou, à défaut, la facture correspondante indique les références de l'autorisation délivrée pour la vente d'ordonnances.

Annexe 3 : Liste des ALD (118)

- ALD n°1 : Accident vasculaire cérébral invalidant
- ALD n°2 : Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
- ALD n°3 : Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
- ALD n°4 : Bilharziose compliquée
- ALD n°5 : Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
- ALD n°6 : Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
- ALD n°7 : Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- ALD n°8 : Diabète de type 1 et diabète de type 2
- ALD n°9 : Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave
- ALD n°10 : Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères
- ALD n°11 : Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
- ALD n°12 : Hypertension artérielle sévère
- ALD n°13 : Maladie coronaire
- ALD n°14 : Insuffisance respiratoire chronique grave
- ALD n°15 : Maladie d'Alzheimer et autres démences
- ALD n°16 : Maladie de Parkinson
- ALD n°17 : Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé
- ALD n°18 : Mucoviscidose
- ALD n°19 : Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
- ALD n°20 : Paraplégie
- ALD n°21 : Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique
- ALD n°22 : Polyarthrite rhumatoïde évolutive
- ALD n°23 : Affections psychiatriques de longue durée
- ALD n°24 : Recto-colite hémorragique et maladie de Crohn évolutives
- ALD n°25 : Sclérose en plaques
- ALD n°26 : Scoliose idiopathique structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne
- ALD n°27 : Spondylarthrite grave
- ALD n°28 : Suites de transplantation d'organe
- ALD n°29 : Tuberculose active, lèpre
- ALD n°30 : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique
- POLY-HL : ALD polypathologie et hors liste

Annexe 4 : Nombre de patients sous FAP

- Répartition des patients sous FAP par année et par sexe

Nombre de patients sous FAP				
	Masculin	Féminin	Non Connu	Effectif total
2016	5478	10335	1	15814
2017	5657	10584	0	16241
2018	5498	10472	0	15970
2019	5361	10352	0	15713

Source : Système National des Données de Santé

- Répartition des patients sous FAP par spécialité, sexe et année

	Répartition des patients sous FAP en fonction de la spécialité remboursée								
	2016			2017		2018		2019	
	Masculin	Féminin	Non Connu	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Durogésic®	4352	8153	1	4342	8044	4011	7550	3715	7048
Matrifen®	150	326	0	169	323	146	296	98	208
Génériques	1462	2775	0	1664	3190	1925	3754	2089	4164

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 5 : Nombre de patients sous FAR

- Nombre de patients sous FAR par spécialité et année

Répartition des patients sous FAR en fonction de la spécialité remboursée				
	2016	2017	2018	2019
Abstral®	597	568	501	568
Actiq®	444	389	426	374
Breakyl®	34	28	13	12
Effentora®	193	193	248	200
Instanyl®	470	426	332	331
Pecfent®	585	646	638	610
Recivit®	236	239	139	101

Source : Système National des Données de Santé

- Nombre de patients sous FAR par spécialité, sexe et année

Répartition des patients sous FAR en fonction de la spécialité remboursée et du sexe								
	Masculin				Féminin			
	2016	2017	2018	2019	2016	2017	2018	2019
Abstral®	291	279	238	268	306	289	263	300
Actiq®	217	164	180	139	227	225	246	235
Breakyl®	19	11	4	6	15	17	9	6
Effentora®	97	95	109	93	96	98	139	107
Instanyl®	185	153	133	115	285	273	199	216
Pecfent®	282	280	250	244	303	366	388	366
Recivit®	114	111	57	44	122	128	82	57

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 6 : Nombre de patients par spécialité de FAR en fonction de l'ALD n°30

Nombre de patients par spécialité de FAR en fonction de l'ALD n°30								
	Oui				Non			
	2016	2017	2018	2019	2016	2017	2018	2019
Abstral®	313	256	223	258	284	312	278	310
Actiq®	127	114	120	86	317	275	306	288
Breakyl®	14	7	4	5	20	21	9	7
Effentora®	95	96	147	115	98	97	101	85
Instanyl®	162	121	93	84	308	305	239	247
Pecfent®	275	227	226	211	310	419	412	399
Recivit®	103	84	63	39	133	155	76	62

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 7 : Nombre de patients sous FAR dispensés dans le cadre d'ALD ou d'absence d'ALD par année

• En 2016 :

Nombre de patients sous FAR dispensés dans le cadre d'ALD ou d'absence ALD														
	Abstral®	Rang	Actiq®	Rang	Breakyl®	Rang	Effentora®	Rang	Instanyl®	Rang	Pecfent®	Rang	Recivit®	Rang
ALD n°1	12	11	6	16	1	10	6	9	17	10	19	10	7	9
ALD n°2	3	21	1	22	0	15	0	20	1	21	1	25	0	21
ALD n°3	13	10	9	12	2	5	8	7	13	11	17	11	11	7
ALD n°4	0	28	0	28	0	16	0	21	0	25	0	28	0	22
ALD n°5	34	6	24	6	1	11	14	4	40	6	32	8	16	5
ALD n°6	5	17	0	29	0	17	0	22	0	26	4	20	0	23
ALD n°7	2	23	1	23	0	18	0	23	1	22	1	26	1	19
ALD n°8	73	3	63	3	6	3	26	3	59	3	72	3	28	3
ALD n°9	6	14	11	11	2	6	2	16	6	14	10	14	1	20
ALD n°10	1	25	1	24	0	19	0	24	0	27	2	23	0	24
ALD n°11	0	29	4	20	0	20	0	25	2	19	2	24	0	25
ALD n°12	25	7	29	5	0	21	7	8	24	9	46	5	11	8
ALD n°13	44	4	24	7	2	7	9	5	35	7	44	6	18	4
ALD n°14	7	13	6	17	0	22	0	26	6	15	11	13	2	16
ALD n°15	12	12	8	13	0	23	5	11	45	5	54	4	5	11
ALD n°16	3	22	6	18	1	12	0	27	9	12	13	12	6	10
ALD n°17	1	26	1	25	1	13	0	28	0	28	0	29	0	26
ALD n°18	1	27	0	30	0	24	0	29	0	29	0	30	0	27
ALD n°19	16	9	3	21	0	25	3	13	6	16	10	15	4	12
ALD n°20	0	30	0	31	0	26	0	30	0	30	0	31	0	28
ALD n°21	5	18	5	19	0	27	3	14	2	20	6	17	0	29
ALD n°22	6	15	14	9	0	28	6	10	9	13	7	16	2	17
ALD n°23	23	8	24	8	2	8	2	17	26	8	25	9	4	13
ALD n°24	6	16	8	14	2	9	3	15	6	17	6	18	3	15
ALD n°25	5	19	7	15	0	29	1	18	1	23	3	22	4	14
ALD n°26	0	31	1	26	0	30	1	19	1	24	1	27	0	30
ALD n°27	5	20	14	10	1	14	4	12	3	18	4	21	2	18
ALD n°28	2	24	0	32	0	31	0	31	0	31	6	19	0	31
ALD n°29	0	32	1	27	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32
ALD n°30	313	1	127	2	14	1	95	1	162	1	275	1	103	1
ALD POLY	44	5	34	4	3	4	9	6	46	4	39	7	14	6
Absence ALD	144	2	160	1	12	2	46	2	135	2	115	2	68	2

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2017 :**

Nombre de patients sous FAR dispensés dans le cadre d'ALD ou d'absence ALD														
	Abstral®	Rang	Actiq®	Rang	Breakyl®	Rang	Effentora®	Rang	Instanyl®	Rang	Pecfent®	Rang	Recivit®	Rang
ALD n°1	9	11	4	18	0	12	3	10	17	10	26	9	4	11
ALD n°2	0	26	1	22	0	13	0	19	1	22	2	23	1	22
ALD n°3	14	10	8	13	0	14	2	12	15	11	23	10	4	12
ALD n°4	0	27	0	28	0	15	0	20	0	27	0	29	0	26
ALD n°5	28	5	19	7	2	3	11	4	30	6	61	5	15	6
ALD n°6	3	17	0	29	0	16	0	21	2	20	3	20	1	23
ALD n°7	1	22	1	23	0	17	0	22	1	23	1	26	2	19
ALD n°8	78	3	50	3	2	4	20	3	47	4	81	3	37	3
ALD n°9	4	15	9	12	1	6	2	13	5	15	13	14	3	14
ALD n°10	1	23	1	24	0	18	0	23	0	28	2	24	1	24
ALD n°11	1	24	2	21	0	19	0	24	0	29	2	25	1	25
ALD n°12	24	6	15	9	1	7	4	9	25	7	48	7	15	7
ALD n°13	35	4	21	5	1	8	7	5	18	8	57	6	20	5
ALD n°14	4	16	7	14	0	20	2	14	3	17	14	13	2	20
ALD n°15	8	12	5	16	2	5	3	11	53	3	64	4	9	8
ALD n°16	1	25	3	20	0	21	0	25	8	14	10	15	3	15
ALD n°17	0	28	1	25	0	22	0	26	1	24	1	27	0	27
ALD n°18	0	29	0	30	0	23	0	27	0	30	0	30	0	28
ALD n°19	15	9	10	11	0	24	1	17	9	12	15	12	2	21
ALD n°20	0	30	0	31	0	25	0	28	0	31	0	31	0	29
ALD n°21	2	20	4	19	0	26	1	18	3	18	5	18	3	16
ALD n°22	6	13	15	10	0	27	6	6	9	13	7	16	7	10
ALD n°23	16	8	20	6	1	9	2	15	18	9	23	11	9	9
ALD n°24	3	18	7	15	0	28	2	16	4	16	7	17	3	17
ALD n°25	3	19	5	17	1	10	0	29	1	25	3	21	3	18
ALD n°26	0	31	1	26	0	29	0	30	2	21	0	32	0	30
ALD n°27	6	14	17	8	1	11	6	7	3	19	5	19	4	13
ALD n°28	2	21	0	32	0	30	0	31	1	26	3	22	0	31
ALD n°29	0	32	1	27	0	31	0	32	0	32	1	28	0	32
ALD n°30	256	1	114	2	7	2	96	1	121	2	227	1	84	1
ALD POLY	19	7	30	4	0	32	6	8	35	5	44	8	21	4
Absence ALD	180	2	146	1	10	1	60	2	140	1	175	2	71	2

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2018 :**

Nombre de patients sous FAR dispensés dans le cadre d'ALD ou d'absence ALD														
	Abstral®	Rang	Actiq®	Rang	Breakyl®	Rang	Effentora®	Rang	Instanyl®	Rang	Pecfent®	Rang	Recivit®	Rang
ALD n°1	13	10	7	15	1	7	7	9	14	9	29	10	3	11
ALD n°2	1	21	2	21	0	12	0	20	1	22	2	23	0	19
ALD n°3	15	9	9	12	2	4	6	10	8	11	11	13	2	14
ALD n°4	0	27	0	26	0	13	0	21	0	23	0	27	0	20
ALD n°5	28	5	16	8	0	14	15	4	40	3	53	5	11	5
ALD n°6	1	22	1	23	0	15	0	22	0	24	4	20	1	16
ALD n°7	1	23	0	27	0	16	0	23	0	25	2	24	1	17
ALD n°8	60	3	55	3	3	3	27	3	39	4	81	3	23	3
ALD n°9	8	13	9	13	0	17	3	13	4	14	10	14	4	9
ALD n°10	1	24	0	28	0	18	0	24	0	26	2	25	0	21
ALD n°11	1	25	2	22	0	19	0	25	2	19	4	21	0	22
ALD n°12	17	8	11	11	0	20	8	7	18	8	44	8	7	7
ALD n°13	31	4	29	5	2	5	8	8	25	7	51	6	15	4
ALD n°14	3	17	4	17	0	21	3	14	8	12	14	12	0	23
ALD n°15	13	11	13	9	1	8	1	15	38	5	81	4	4	10
ALD n°16	3	18	4	18	0	22	0	26	4	15	9	16	0	24
ALD n°17	2	19	1	24	0	23	0	27	0	27	2	26	1	18
ALD n°18	0	28	0	29	0	24	0	28	0	28	0	28	0	25
ALD n°19	12	12	6	16	1	9	1	16	2	20	17	11	2	15
ALD n°20	0	29	0	30	0	25	0	29	0	29	0	29	0	26
ALD n°21	2	20	3	19	0	26	0	30	2	21	6	19	0	27
ALD n°22	6	14	12	10	0	27	5	11	6	13	10	15	6	8
ALD n°23	20	6	27	6	0	28	5	12	11	10	31	9	3	12
ALD n°24	4	16	8	14	1	10	1	17	4	16	8	18	0	28
ALD n°25	1	26	3	20	0	29	1	18	3	17	0	30	0	29
ALD n°26	0	30	1	25	0	30	1	19	0	30	0	31	0	30
ALD n°27	6	15	17	7	1	11	10	6	3	18	9	17	3	13
ALD n°28	0	31	0	31	0	31	0	31	0	31	3	22	0	31
ALD n°29	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32
ALD n°30	223	1	120	2	4	1	147	1	93	1	226	1	63	1
ALD POLY	19	7	38	4	2	6	12	5	26	6	48	7	10	6
Absence ALD	152	2	153	1	4	2	55	2	92	2	176	2	38	2

Source : *Système National des Données de Santé*

- **En 2019 :**

Nombre de patients sous FAR dispensés dans le cadre d'ALD ou d'absence ALD														
	Abstral®	Rang	Actiq®	Rang	Breakyl®	Rang	Effentora®	Rang	Instanyl®	Rang	Pecfent®	Rang	Recivit®	Rang
ALD n°1	12	11	6	15	1	5	3	12	9	11	26	9	2	10
ALD n°2	2	20	3	19	0	9	0	21	0	24	1	23	0	18
ALD n°3	19	8	9	12	1	6	4	10	14	9	21	11	0	19
ALD n°4	0	28	0	27	0	10	0	22	0	25	0	27	0	20
ALD n°5	34	5	19	8	0	11	7	5	31	5	56	5	10	4
ALD n°6	1	23	2	22	0	12	0	23	1	20	1	24	0	21
ALD n°7	1	24	2	23	0	13	0	24	0	26	2	22	1	15
ALD n°8	65	3	51	3	0	14	19	3	38	4	85	3	13	3
ALD n°9	7	15	8	13	0	15	3	13	7	13	10	15	4	8
ALD n°10	1	25	1	26	0	16	0	25	0	27	3	19	0	22
ALD n°11	2	21	2	24	0	17	0	26	1	21	1	25	1	16
ALD n°12	21	7	17	9	0	18	2	15	15	8	42	7	5	6
ALD n°13	39	4	22	6	2	3	9	4	18	7	39	8	7	5
ALD n°14	8	13	7	14	0	19	1	17	5	16	7	17	0	23
ALD n°15	13	10	14	10	0	20	4	11	44	3	76	4	3	9
ALD n°16	0	29	5	17	0	21	1	18	7	14	18	13	0	24
ALD n°17	2	22	0	28	0	22	1	19	1	22	0	28	2	11
ALD n°18	1	26	0	29	0	23	0	27	0	28	0	29	0	25
ALD n°19	8	14	3	20	0	24	5	7	6	15	19	12	0	26
ALD n°20	0	30	0	30	0	25	0	28	0	29	0	30	0	27
ALD n°21	6	16	3	21	0	26	3	14	2	18	8	16	0	28
ALD n°22	5	18	11	11	1	7	5	8	9	12	14	14	2	12
ALD n°23	14	9	23	5	0	27	5	9	11	10	24	10	2	13
ALD n°24	6	17	6	16	0	28	1	20	2	19	3	20	0	29
ALD n°25	3	19	4	18	0	29	0	29	1	23	1	26	1	17
ALD n°26	1	27	2	25	0	30	0	30	0	30	0	31	0	30
ALD n°27	9	12	21	7	1	8	2	16	5	17	4	18	2	14
ALD n°28	0	31	0	31	0	31	0	31	0	31	3	21	0	31
ALD n°29	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32	0	32
ALD n°30	258	1	86	2	5	1	115	1	84	2	211	1	39	1
ALD POLY	24	6	34	4	2	4	6	6	20	6	44	6	5	7
Absence ALD	157	2	129	1	4	2	48	2	107	1	148	2	29	2

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 8 : Nombre de patients ayant un traitement de fond opioïde dans le cadre de chaque ALD

Nombre de patients sous FAR ayant un traitement de fond opioïde dans le cadre de chaque ALD										
ALD n°	2016		2017		2018		2019		Cumul des 4 années	
	Effectif	Effectif total de patients sous FAR par ALD	Effectif	Effectif total de patients sous FAR par ALD	Effectif	Effectif total de patients sous FAR par ALD	Effectif	Effectif total de patients sous FAR par ALD	Effectif	Effectif total de patients sous FAR par ALD
1	23	56	21	61	30	71	21	63	95	251
2	0	4	2	4	3	5	3	6	8	19
3	30	60	33	56	31	58	29	66	123	240
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	73	161	69	159	59	163	72	171	273	654
6	6	8	2	11	4	8	0	5	12	32
7	2	4	1	5	1	5	2	4	6	18
8	158	320	160	316	110	273	123	272	551	1181
9	17	38	18	39	17	40	15	36	67	153
10	3	4	2	4	3	4	3	5	11	17
11	6	8	2	4	2	7	2	6	12	25
12	54	127	47	127	37	92	37	92	175	438
13	74	172	63	150	70	146	59	145	266	613
14	13	28	11	28	16	33	13	29	53	118
15	55	132	56	137	58	146	63	154	232	569
16	13	34	9	26	7	21	13	31	42	112
17	1	3	3	4	1	6	3	6	8	19
18	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
19	18	40	26	49	18	39	21	41	83	169
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	14	23	8	16	8	12	13	20	43	71
22	15	39	16	42	22	40	19	43	72	164
23	53	95	39	82	41	89	32	80	165	346
24	16	25	8	20	12	24	9	23	45	92
25	9	22	2	10	3	8	3	8	17	48
26	0	1	1	3	0	1	1	4	2	9
27	14	31	25	44	17	40	21	43	77	158
28	6	7	4	5	2	4	3	6	15	22
29	1	1	1	2	1	1	0	0	3	4
30	553	1003	458	862	426	832	413	786	1850	3483
Poly	85	159	74	147	66	145	72	139	297	590
Absence d'ALD	286	664	328	725	236	631	222	536	1072	2556

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 9 : Nombre des patients sous FAR selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD

• En 2016 :

Dénombrement des patients sous FAR selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD						
2016	ALD		ALD n°30	ABSENCE ALD + AUTRES ALD (hors ALD n°30)	AUTRES ALD (hors ALD n°30)	TOTAL
	NON	OUI				
MEDECINE GENERALE	595	1490	820	1265	670	2085
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	2	10	5	7	5	12
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	2	2	1	3	1	4
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	2	4	3	3	1	6
CHIRURGIE GENERALE	2	4	4	2	0	6
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	12	9	6	3	15
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	0	7	6	1	1	7
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	10	20	12	18	8	30
MEDECINE INTERNE	3	27	19	11	8	30
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	5	4	4	5	0	9
PEDIATRE	0	2	1	1	1	2
PNEUMOLOGIE	17	38	37	18	1	55
OPHTALMOLOGIE	0	2	1	1	1	2
RHUMATOLOGIE	6	7	2	11	5	13
REANIMATION MEDICALE	0	1	1	0	0	1
CHIRURGIE UROLOGIQUE	0	5	4	1	1	5
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLOME	2	0	0	2	0	2
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	2	0	4	2	4
PSYCHIATRIE GENERALE	2	3	2	3	1	5
NEUROLOGIE	4	2	1	5	1	6
GERIATRIE	4	5	1	8	4	9
NEPHROLOGIE	4	13	5	12	8	17
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	2	1	2	1	3
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	5	2	3	3	5
CHIRURGIE INFANTILE	0	3	2	1	1	3
CHIRURGIE PLASTIQUE RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	0	1	0	1	1	1
CHIRURGIE ORALE	1	0	0	1	0	1
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE	1	2	2	1	0	3
CHIRURGIE VASCULAIRE	0	1	0	1	1	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	1	1	1	1	0	2
MEDECINE NUCLEAIRE	0	1	1	0	0	1
GYNECOLOGIE MEDICALE	0	2	1	1	1	2
HEMATOLOGIE	2	11	7	6	4	13
ONCOLOGIE MEDICALE	35	112	102	45	10	147
PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	0	1	1	0	0	1
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	1	1	1	1	0	2
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	16	73	64	25	9	89
RADIOTHERAPIE	6	17	16	7	1	23
TOTAL	729	1893	1139	1483	754	2622

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2017 :**

Dénombrement des patients sous FAR selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD						
2017	ALD		ALD n°30	ABSENCE ALD + AUTRES ALD (hors ALD n°30)	AUTRES ALD (hors ALD n°30)	TOTAL
	NON	OUI				
MEDECINE GENERALE	644	1387	671	1360	716	2031
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	3	6	4	5	2	9
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	5	2	4	3	6
CHIRURGIE GENERALE	2	4	4	2	0	6
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	2	2	1	3	1	4
RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE MEDICALE	7	7	5	9	2	14
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	8	20	19	9	1	28
MEDECINE INTERNE	5	16	10	11	6	21
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	2	6	6	2	0	8
PEDIATRE	1	2	0	3	2	3
PNEUMOLOGIE	14	29	23	20	6	43
RHUMATOLOGIE	6	25	5	26	20	31
OPHTALMOLOGIE	0	5	2	3	3	5
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	4	3	2	1	5
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	5	2	1	6	1	7
PSYCHIATRIE GENERALE	2	6	4	4	2	8
GERIATRIE	2	5	3	4	2	7
NEPHROLOGIE	3	11	6	8	5	14
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	2	3	2	3	1	5
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	5	2	5	3	7
CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	1	1	0	2	1	2
CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	0	2	1	1	1	2
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	0	2	1	1	1	2
CHIRURGIE ORALE	0	3	3	0	0	3
HEMATOLOGIE	3	11	11	3	0	14
ONCOLOGIE MEDICALE	35	102	92	45	10	137
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	28	83	75	36	8	111
RADIOTHERAPIE	1	14	10	5	4	15
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	3	4	4	3	0	7
NEUROCHIRURGIEN	1	0	0	1	0	1
STOMATOLOGIE	0	1	1	0	0	1
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	0	1	1	0	0	1
NEURO PSYCHIATRIE	1	0	0	1	0	1
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLÔME	0	1	1	0	0	1
NEUROLOGIE	1	6	1	6	5	7
ANATOMIE-CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	1	1	1	1	0	2
TOTAL	787	1782	975	1594	807	2569

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2018 :**

Dénombrement des patients sous FAR selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD						
2018	ALD		ALD n°30	ABSENCE ALD + AUTRES ALD (hors ALD n°30)	AUTRES ALD (hors ALD n°30)	TOTAL
	NON	OUI				
MEDECINE GENERALE	561	1329	650	1240	679	1890
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	4	9	5	8	4	13
PATHOLOGIE CARDIO- VASCULAIRE	2	2	1	3	1	4
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	0	4	2	2	2	4
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	2	12	9	5	3	14
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	8	31	24	15	7	39
MEDECINE INTERNE	4	19	12	11	7	23
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	10	10	1	0	11
PEDIATRE	2	1	0	3	1	3
PNEUMOLOGIE	4	31	25	10	6	35
RHUMATOLOGIE	8	12	4	16	8	20
OPHTALMOLOGIE	0	7	6	1	1	7
STOMATOLOGIE	0	1	0	1	1	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	3	1	3	2	4
NEUROLOGIE	2	2	2	2	0	4
PSYCHIATRIE GENERALE	3	5	1	7	4	8
GERIATRIE	1	6	1	6	5	7
NEPHROLOGIE	4	6	3	7	3	10
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	5	2	4	3	6
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	5	4	1	1	5
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	0	1	0	1	1	1
CHIRURGIE VASCULAIRE	0	3	2	1	1	3
GYNECOLOGIE MEDICALE	0	1	0	1	1	1
HEMATOLOGIE	1	7	5	3	2	8
ONCOLOGIE MEDICALE	30	85	76	39	9	115
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	23	66	60	29	6	89
RADIOTHERAPIE	5	10	9	6	1	15
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	1	4	4	1	0	5
CHIRURGIE UROLOGIQUE	0	3	3	0	0	3
SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	0	2	1	1	1	2
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE ET MEDICALE	2	0	0	2	0	2
CHIRURGIE ORALE	0	1	0	1	1	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	2	2	2	2	0	4
NEUROCHIRURGIEN	1	0	0	1	0	1
CHIRURGIE GENERALE	1	1	1	1	0	2
TOTAL	674	1686	925	1435	761	2360

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2019 :**

Dénombrement des patients sous FAR selon la spécialité du prescripteur et la notion d'ALD						
2019	ALD		ALD n°30	ABSENCE ALD + AUTRES ALD (hors ALD n°30)	AUTRES ALD (hors ALD n°30)	TOTAL
	NON	OUI				
MEDECINE GENERALE	474	1306	608	1172	698	1780
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	6	7	3	10	4	13
CHIRURGIE GENERALE	0	2	1	1	1	2
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	3	4	0	7	4	7
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	0	6	5	1	1	6
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	8	30	25	13	5	38
MEDECINE INTERNE	1	14	7	8	7	15
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	11	9	3	2	12
PEDIATRE	3	6	4	5	2	9
PNEUMOLOGIE	8	48	41	15	7	56
RHUMATOLOGIE	3	8	3	8	5	11
OPHTALMOLOGIE	1	2	2	1	0	3
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	5	3	3	2	6
NEURO PSYCHIATRIE	2	0	0	2	0	2
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	1	1	2	0	3
NEUROLOGIE	0	7	4	3	3	7
PSYCHIATRIE GENERALE	1	3	2	2	1	4
GERIATRIE	2	9	5	6	4	11
NEPHROLOGIE	1	14	3	12	11	15
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	4	2	2	2	4
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	0	1	0	1	1	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	0	2	2	0	0	2
CHIRURGIE ORALE	1	0	0	1	0	1
HEMATOLOGIE	0	5	3	2	2	5
ONCOLOGIE MEDICALE	17	118	109	26	9	135
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	12	63	61	14	2	75
RADIOTHERAPIE	2	5	4	3	1	7
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	0	6	6	0	0	6
CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	0	1	1	0	0	1
PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	0	1	1	0	0	1
SANTÉ PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	1	0	0	1	0	1
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	1	0	1
NEUROCHIRURGIEN	1	0	0	1	0	1
SPE ET MED GENERALE AVEC DIPLÔME	1	1	0	2	1	2
ANATOMIE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	0	1	1	0	0	1
CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	0	1	1	0	0	1
GENETIQUE MEDICALE	0	2	1	1	1	2
TOTAL	553	1694	918	1329	776	2247

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 10 : Nombre de patients sous FAR selon le type d'ALD et la spécialité du prescripteur

• En 2016 :

	ALD N°																																Absence ALD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Poly		
MEDECINE GENERALE	53	3	55	0	147	5	3	283	34	2	7	116	155	26	123	33	3	1	35	0	21	38	80	24	20	1	30	5	1	820	145	595	
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	2	
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	
CHIRURGIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	2	
RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE MEDICALE	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	9	1	3	
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	1	0	4	1	0	0	0	0	0	12	1	10	
MEDECINE INTERNE	1	0	1	0	1	1	0	5	1	0	0	2	3	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0	0	0	0	1	0	19	3	3	
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	5	
PEDIATRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
PNEUMOLOGIE	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	37	3	17	
OPHTALMOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
RHUMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	2	1	6	
REANIMATION MEDICALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
CHIRURGIE UROLOGIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	4	1	0
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLOME	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	
PSYCHIATRIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	2	
NEUROLOGIE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	
GERIATRIE	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	4	
NEPHROLOGIE	0	0	1	0	3	1	0	6	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	2	4	
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	
CHIRURGIE INFANTILE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	
CHIRURGIE PLASTIQUE RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CHIRURGIE ORALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	
CHIRURGIE VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
MEDECINE NUCLEAIRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
GYNECOLOGIE MEDICALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
HEMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0	7	1	2	
ONCOLOGIE MEDICALE	1	0	4	0	5	1	0	15	1	0	0	1	7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	102	3	35	
PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	1	0	2	0	3	0	1	7	0	0	0	2	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	64	1	16	
RADIOTHERAPIE	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	6	
TOTAL	57	3	69	0	166	8	4	330	39	4	8	126	183	28	129	34	4	1	45	0	25	48	102	30	24	1	32	7	1	1139	173	729	

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2017 :**

	ALD N°																																Absence ALD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Poly		
MEDECINE GENERALE	59	4	50	0	143	8	4	274	37	3	3	116	134	23	130	25	4	0	47	0	14	39	77	19	9	3	37	5	1	671	134	644	
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	2	3	
PATHOLOGIE CARDIO- VASCULAIRE	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1	1	
CHIRURGIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	
RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE MEDICALE	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	5	2	7	
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	0	8	
MEDECINE INTERNE	0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	10	1	5	
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	2	
PEDIATRE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
PNEUMOLOGIE	1	0	2	0	0	0	0	8	0	0	0	3	4	1	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	23	2	14	
RHUMATOLOGIE	0	0	1	0	3	0	0	6	0	0	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0	0	7	0	0	5	2	6	
OPHTAMOLOGIE	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
CHIRURGIE UROLOGIQUE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	
PSYCHIATRIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	4	0	2	
GERIATRIE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	
NEPHROLOGIE	0	0	0	0	1	2	0	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	3	
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	
CHIRURGIE MAXILLO- FACIALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
CHIRURGIE MAXILLO- FACIALE ET STOMATOLOGIE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
CHIRURGIE ORALE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
HEMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	11	0	3	
ONCOLOGIE MEDICALE	1	0	1	0	5	1	1	6	0	0	0	2	5	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	92	0	35	
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	1	0	2	0	4	0	0	12	1	1	0	5	7	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	75	5	28	
RADIOTHERAPIE	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10	1	1	
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	3	
NEUROCHIRURGIEN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
STOMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCUALIRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
NEURO PSYCHIATRIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLÔME	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
NEUROLOGIE	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	
ANATOMIE-CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
TOTAL	63	4	58	0	166	12	6	333	43	4	4	135	167	31	134	26	5	0	54	0	16	48	89	21	12	3	50	5	2	975	156	787	

Source : Système National des Données de Santé

• En 2018 :

	ALD N°																																Absence ALD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Poly		
MEDECINE GENERALE	64	5	55	0	145	8	5	250	37	3	6	80	131	32	138	21	4	0	33	0	12	31	83	23	7	1	35	4	1	650	130	561	
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	1	4	
PATHOLOGIE CARDIO- VASCULAIRE	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	
RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE MEDICALE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	2	2	
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	0	0	1	0	1	0	0	4	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	2	3	3	0	0	0	0	0	24	2	8	
MEDECINE INTERNE	1	0	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	12	2	4	
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10	0	1	
PEDIATRE	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
PNEUMOLOGIE	1	0	1	0	6	0	0	6	0	0	0	3	5	1	1	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	1	0	0	25	2	4	
RHUMATOLOGIE	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	5	0	0	4	6	8	
OPHTAMOLOGIE	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	
STOMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
NEUROLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	
PSYCHIATRIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3	
GERIATRIE	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	4	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3	1	4	
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	1	
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CHIRURGIE VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
GYNECOLOGIE MEDICALE	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
HEMATOLOGIE	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	1	
ONCOLOGIE MEDICALE	2	0	2	0	4	0	0	8	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	1	0	0	3	1	3	0	0	0	0	0	76	5	30	
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	0	0	1	0	4	0	0	6	0	0	0	2	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	60	2	23	
RADIOTHERAPIE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	5	
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	
CHIRURGIE UROLOGIQUE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE ET MEDICALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
CHIRURGIE ORALE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	
NEUROCHIRURGIEN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
CHIRURGIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
TOTAL	73	5	66	0	166	8	6	290	44	3	7	91	157	37	144	21	6	0	41	0	13	43	99	33	8	1	44	4	1	925	157	674	

Source : Système National des Données de Santé

• **En 2019 :**

	ALD N°																																Absence ALD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Poly		
MEDECINE GENERALE	58	5	58	0	158	5	4	240	34	5	6	83	124	26	148	29	6	1	31	0	18	42	75	23	8	4	42	5	0	608	133	474	
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	6	
CHIRURGIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	3	
RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE MEDICALE	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	1	0	1	0	0	0	0	4	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	25	1	8	
MEDECINE INTERNE	2	0	0	0	2	0	0	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	7	0	1	
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	9	0	1	
PEDIATRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	1	3	
PNEUMOLOGIE	0	0	1	0	2	0	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	1	0	41	1	8	
RHUMATOLOGIE	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	0	0	3	4	3	
OPHTAMOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	1	
NEURO PSYCHIATRIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2		
NEUROLOGIE	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4	1	0	
PSYCHIATRIE GENERALE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	
GERIATRIE	0	0	3	0	2	0	0	3	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	2	
NEPHROLOGIE	0	0	1	0	3	0	1	7	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0		
CHIRURGIE ORALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
HEMATOLOGIE	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
ONCOLOGIE MEDICALE	1	0	4	0	6	0	0	10	0	0	0	2	8	4	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	109	2	17	
ONCOLOGIE RADIOThERAPIQUE	1	0	0	0	3	0	0	4	0	0	0	2	7	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61	1	12	
RADIOThERAPIE	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
SANTÉ PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
PATHOLOGIE CARDIO- VASCULAIRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
NEUROCHIRURGIEN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
SPE ET MED GENERALE AVEC DIPLÔME	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
ANATOMIE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
CHIRURGIE MAXILLO- FACIALE ET STOMATOLOGIE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
GENETIQUE MEDICALE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
TOTAL	64	6	71	0	181	5	5	290	37	6	6	95	151	33	151	30	8	1	46	0	24	45	81	32	8	4	47	6	0	918	148	553	

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 11 : Nombre de patients par année, spécialité en fonction du nombre de prescripteurs ou de la spécialité du prescripteur

Source : Système National des Données de Santé

- **Nombre de patients par année et spécialité en fonction du nombre de prescripteurs**

NOMBRE DE PRESCRIPTEURS		1	2	3	4	5	6	7
ABSTRAL®	2016	558	69	9	/	/	/	/
	2017	528	77	13	/	1	/	/
	2018	475	59	5	1	/	/	/
	2019	538	68	7	4	/	/	/
ACTIQ®	2016	391	50	14	3	2	1	/
	2017	339	58	9	2	/	/	/
	2018	384	44	8	3	1	/	1
	2019	333	41	7	3	2	/	/
BREAKYL®	2016	38	4	/	/	/	/	/
	2017	27	2	1	/	/	/	/
	2018	13	/	/	/	/	/	/
	2019	10	2	/	/	/	/	/
EFFENTORA®	2016	199	30	5	/	1	/	/
	2017	200	30	5	1	/	1	/
	2018	258	24	10	1	1	/	1
	2019	200	34	6	1	/	/	/
INSTANYL®	2016	449	37	7	3	/	1	/
	2017	391	39	6	3	/	/	/
	2018	316	30	4	2	/	1	/
	2019	313	23	5	2	1	/	/
PECFENT®	2016	558	80	10	1	3	/	/
	2017	599	77	15	1	/	1	/
	2018	594	60	9	3	1	/	/
	2019	562	69	6	3	/	/	/
RECIVIT®	2016	225	25	3	/	/	/	/
	2017	234	20	2	/	/	/	/
	2018	130	17	3	/	/	/	/
	2019	95	9	5	1	/	/	/

- **Nombre de patients par spécialité en fonction de la spécialité du prescripteur et du nombre de prescripteurs**

ABSTRAL® (2016)	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS			TOTAL
	1	2	3	
MEDECINE GENERALE	432	69	9	510
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	6	0	0	6
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	2	0	0	2
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	1
RADIO DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	4	0	0	4
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	7	0	0	7
MEDECINE INTERNE	7	0	0	7
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	2	0	0	2
PNEUMOLOGIE	14	0	0	14
RHUMATOLOGIE	2	0	0	2
OPHTAMOLOGIE	1	0	0	1
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	1
REANIMATION MEDICALE	1	0	0	1
GERIATRIE	3	0	0	3
NEPHROLOGIE	6	0	0	6
GYNECOLOGIE MEDICALE	1	0	0	1
HEMATOLOGIE	2	0	0	2
MEDECINE NUCLEAIRE	1	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	39	0	0	39
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	7	0	0	7
PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	1	0	0	1
RADIOTHERAPIE	9	0	0	9
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	1	0	0	1
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLOME	1	0	0	1
PEDIATRE	1	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	0	0	2
CHIRURGIE INFANTILE	2	0	0	2
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	1	0	0	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	1	0	0	1
TOTAL	558	69	9	636

ACTIQ® (2016)	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS						TOTAL
	1	2	3	4	5	6	
MEDECINE GENERALE	362	49	14	3	2	1	431
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	3	0	0	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	3	0	0	0	0	0	3
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	0	0	1
PEDIATRE	1	0	0	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	5	0	0	0	0	0	5
PSYCHIATRIE GENERALE	1	0	0	0	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	1	0	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	7	1	0	0	0	0	8
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	1	0	0	0	0	0	1
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	0	0	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	2	0	0	0	0	0	2
HEMATOLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
TOTAL	391	50	14	3	2	1	461

BREAKYL® (2016)	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS		TOTAL
	1	2	
MEDECINE GENERALE	22	4	26
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	2	0	2
PNEUMOLOGIE	12	0	12
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	1	0	1
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	1	0	1
TOTAL	38	4	42

EFFENTORA® (2016)	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	5	
MEDECINE GENERALE	126	28	5	1	160
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE GENERALE	2	0	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	4	0	0	0	4
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	3	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	3	0	0	0	3
MEDECINE INTERNE	5	0	0	0	5
PNEUMOLOGIE	5	1	0	0	6
NEUROLOGIE	2	0	0	0	2
ONCOLOGIE MEDICALE	23	0	0	0	23
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	15	1	0	0	16
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	1	0	0	0	1
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	1
RHUMATOLOGIE	5	0	0	0	5
CHIRURGIE VASCULAIRE	1	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	2	0	0	0	2
TOTAL	199	30	5	1	235

INSTANYL® (2016)	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	6	
MEDECINE GENERALE	367	36	7	3	1	414
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	0	1
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	2	0	0	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	5	0	0	0	0	5
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	0	0	0	0	2
PSYCHIATRIE GENERALE	1	0	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE ORALE	1	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	27	1	0	0	0	28
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	9	0	0	0	0	9
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	1
MEDECINE INTERNE	8	0	0	0	0	8
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	4	0	0	0	0	4
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	0	2
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLOME	1	0	0	0	0	1
GERIATRIE	4	0	0	0	0	4
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE PLASTIQUE RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	1
RADIOTHERAPIE	3	0	0	0	0	3
CHIRURGIE INFANTILE	1	0	0	0	0	1
TOTAL	449	37	7	3	1	497

PECFENT® (2016)	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	5	
MEDECINE GENERALE	398	71	10	1	3	483
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE GENERALE	3	1	0	0	0	4
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	2	0	0	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	0	3
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	2	0	0	0	0	2
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	8	0	0	0	0	8
MEDECINE INTERNE	4	0	0	0	0	4
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	6	0	0	0	0	6
PNEUMOLOGIE	11	0	0	0	0	11
OPHTHALMOLOGIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE UROLOGIQUE	2	0	0	0	0	2
NEUROLOGIE	3	0	0	0	0	3
PSYCHIATRIE GENERALE	3	0	0	0	0	3
GERIATRIE	1	0	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	6	0	0	0	0	6
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
HEMATOLOGIE	8	0	0	0	0	8
ONCOLOGIE MEDICALE	39	4	0	0	0	43
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	42	4	0	0	0	46
RADIOTHERAPIE	10	0	0	0	0	10
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	2	0	0	0	0	2
GYNECOLOGIE MEDICALE	1	0	0	0	0	1
TOTAL	558	80	10	1	3	652

RECIVIT® 2016	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS			TOTAL
	1	2	3	
MEDECINE GENERALE	171	24	3	198
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	2	0	0	2
MEDECINE INTERNE	5	0	0	5
PNEUMOLOGIE	7	0	0	7
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	10	1	0	11
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	14	0	0	14
RADIOTHERAPIE	1	0	0	1
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	1	0	0	1
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	2	0	0	2
RHUMATOLOGIE	4	0	0	4
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	1
GERIATRIE	1	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	1
HEMATOLOGIE	2	0	0	2
TOTAL	225	25	3	253

ABSTRAL® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	5	
MEDECINE GENERALE	383	74	13	1	471
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	6	0	0	0	6
CHIRURGIE GENERALE	1	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	12	0	0	0	12
MEDECINE INTERNE	6	0	0	0	6
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	1
PEDIATRE	1	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	14	1	0	0	15
RHUMATOLOGIE	7	0	0	0	7
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE UROLOGIQUE	2	0	0	0	2
NEPHROLOGIE	7	0	0	0	7
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	0	0	0	2
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE ORALE	3	0	0	0	3
HEMATOLOGIE	3	0	0	0	3
ONCOLOGIE MEDICALE	41	1	0	0	42
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	19	1	0	0	20
RADIOTHERAPIE	6	0	0	0	6
STOMATOLOGIE	1	0	0	0	1
GERIATRIE	4	0	0	0	4
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	1
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	1	0	0	0	1
TOTAL	528	77	13	1	619

ACTIQ® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	307	55	9	2	373
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	1
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	0	0	0	2
PSYCHIATRIE GENERALE	0	1	0	0	1
CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE ORALE	1	0	0	0	1
HEMATOLOGIE	2	0	0	0	2
ONCOLOGIE MEDICALE	5	2	0	0	7
GASTRO-ENTERO ET HEPATOLOGIE	2	0	0	0	2
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE GENERALE	1	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	1	0	0	0	1
MEDECINE INTERNE	2	0	0	0	2
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	4	0	0	0	4
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	2
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLOME	1	0	0	0	1
ANATOMO CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	1	0	0	0	1
ONCOLOGIE RADIOTHERAPEUTIQUE	3	0	0	0	3
TOTAL	339	58	9	2	408

BREAKYL® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS			TOTAL
	1	2	3	
MEDECINE GENERALE	21	2	1	24
HEMATOLOGIE	1	0	0	1
PNEUMOLOGIE	5	0	0	5
TOTAL	27	2	1	30

EFFENTORA® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	6	
MEDECINE GENERALE	114	25	5	1	1	146
CHIRURGIE GENERALE	2	0	0	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	2	0	0	0	0	2
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	1	0	0	0	0	1
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	3	0	0	0	0	3
MEDECINE INTERNE	4	0	0	0	0	4
PNEUMOLOGIE	2	0	0	0	0	2
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	0	0	1
STOMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	2	0	0	0	0	2
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
HEMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	26	2	0	0	0	28
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	20	3	0	0	0	23
RHUMATOLOGIE	16	0	0	0	0	16
ANATOMO-CYTOLOGIE ET PATHOLOGIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	1	0	0	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	0	0	1
TOTAL	200	30	5	1	1	237

INSTANYL® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	342	38	6	3	389
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	1
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	3	0	0	0	3
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	0	1
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	6	0	0	0	6
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	3	0	0	0	3
PSYCHIATRIE GENERALE	2	0	0	0	2
GERIATRIE	1	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	1
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	5	0	0	0	5
RADIOTHERAPIE	2	0	0	0	2
PEDIATRIE	1	0	0	0	1
RHUMATOLOGIE	1	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	10	1	0	0	11
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	2	0	0	0	2
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	2	0	0	0	2
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	1
PNEUMOLOGISTE	2	0	0	0	2
CHIRURGIE UROLOGISTE	1	0	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	1	0	0	0	1
HÉMATOLOGIE	1	0	0	0	1
TOTAL	391	39	6	3	439

PECFENT® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	6	
MEDECINE GENERALE	432	71	14	1	1	519
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE GENERALE	2	0	0	0	0	2
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	3	0	0	0	0	3
MEDECINE INTERNE	6	0	0	0	0	6
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	4	0	0	0	0	4
PNEUMOLOGIE	7	1	0	0	0	8
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	0	2
OPHTHALMOLOGIE	2	0	0	0	0	2
PSYCHIATRIE GENERALE	5	0	0	0	0	5
GERIATRIE	2	0	0	0	0	2
NEPHROLOGIE	2	0	1	0	0	3
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	3	0	0	0	0	3
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	0	0	0	0	2
CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	2	0	0	0	0	2
HEMATOLOGIE	8	0	0	0	0	8
ONCOLOGIE MEDICALE	44	2	0	0	0	46
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	55	3	0	0	0	58
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	0	1
RADIOTHERAPIE	7	0	0	0	0	7
NEURO PSYCHIATRIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	1	0	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	0	0	0	0	2
NEUROLOGIE	1	0	0	0	0	1
TOTAL	599	77	15	1	1	693

RECIVIT® 2017	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS			TOTAL
	1	2	3	
MEDECINE GENERALE	185	20	2	207
MEDECINE INTERNE	2	0	0	2
PEDIATRE	1	0	0	1
RHUMATOLOGIE	4	0	0	4
HEMATOLOGIE	1	0	0	1
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	6	0	0	6
DERMATOLOGIE	2	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	4	0	0	4
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	4	0	0	4
GASTRO-ENTERO ET HEPATOLOGIE	2	0	0	2
NEUROCHIRURGIE	1	0	0	1
PNEUMOLOGIE	8	0	0	8
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	0	0	2
ONCOLOGIE MEDICALE	6	0	0	6
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	1
NEUROLOGIE	3	0	0	3
NEPHROLOGIE	1	0	0	1
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	1
TOTAL	234	20	2	256

ABSTRAL® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	357	58	4	1	420
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	4	0	0	0	4
CHIRURGIE GENERALE	1	0	0	0	1
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	2	0	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	19	0	1	0	20
MEDECINE INTERNE	5	0	0	0	5
NEUROCHIRURGIEN	1	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	10	1	0	0	11
RHUMATOLOGIE	3	0	0	0	3
OPHTALMOLOGIE	4	0	0	0	4
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	0	0	0	2
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	2	0	0	0	2
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	1	0	0	0	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	2	0	0	0	2
HEMATOLOGIE	2	0	0	0	2
ONCOLOGIE MEDICALE	37	0	0	0	37
RADIOTHERAPIE	5	0	0	0	5
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	2	0	0	0	2
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	2	0	0	0	2
PEDIATRIE	2	0	0	0	2
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	0	1
ONCOLOGIE RADIOTHERAPEUTIQUE	6	0	0	0	6
SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	1	0	0	0	1
TOTAL	475	59	5	1	540

ACTIQ® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS						TOTAL
	1	2	3	4	5	7	
MEDECINE GENERALE	349	43	8	3	1	1	405
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	2	0	0	0	0	0	2
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	2	0	0	0	0	0	2
PNEUMOLOGIE	3	0	0	0	0	0	3
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	0	0	2
STOMATOLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
NEUROLOGIE	2	0	0	0	0	0	2
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	1	0	0	0	0	0	1
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
CHIRURGIE VASCULAIRE	2	0	0	0	0	0	2
HEMATOLOGIE	3	0	0	0	0	0	3
ONCOLOGIE MEDICALE	5	1	0	0	0	0	6
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	6	0	0	0	0	0	6
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	1	0	0	0	0	0	1
PEDIATRE	1	0	0	0	0	0	1
PSYCHIATRIE GENERALE	2	0	0	0	0	0	2
TOTAL	384	44	8	3	1	1	441

BREAKYL® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS	TOTAL
	1	
MEDECINE GENERALE	12	12
PNEUMOLOGIE	1	1
TOTAL	13	13

INSTANYL® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	6	
MEDECINE GENERALE	268	27	4	2	1	302
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	3	0	0	0	0	3
CHIRURGIE GENERALE	1	0	0	0	0	1
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	0	3
MEDECINE INTERNE	2	0	0	0	0	2
OPHTHALMOLOGIE	1	0	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	0	0	0	0	1
PSYCHIATRIE GENERALE	1	1	0	0	0	2
GERIATRIE	2	0	0	0	0	2
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE ORALE	1	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	11	2	0	0	0	13
RADIOTHERAPIE	2	0	0	0	0	2
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	1	0	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	2	0	0	0	0	2
RHUMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	0	0	1
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATIQUE	5	0	0	0	0	5
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISMES	1	0	0	0	0	1
GYNECOLOGIE MEDICALE	1	0	0	0	0	1
HEMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE RADIOTHERAPEUTIQUE	3	0	0	0	0	3
TOTAL	316	30	4	2	1	353

EFFENTORA® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS						TOTAL
	1	2	3	4	5	7	
MEDECINE GENERALE	159	23	9	1	1	1	194
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	5	0	0	0	0	0	5
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	0	1
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	4	0	0	0	0	0	4
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	3	0	0	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	5	1	0	0	0	0	6
MEDECINE INTERNE	8	0	0	0	0	0	8
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	2	0	0	0	0	0	2
PNEUMOLOGIE	7	0	0	0	0	0	7
RHUMATOLOGIE	12	0	1	0	0	0	13
CHIRURGIE UROLOGIQUE	2	0	0	0	0	0	2
NEUROLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	28	0	0	0	0	0	28
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	18	0	0	0	0	0	18
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE et MEDICALE	1	0	0	0	0	0	1
TOTAL	258	24	10	1	1	1	295

PECFENT® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	5	
MEDECINE GENERALE	458	54	8	3	1	524
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	1
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	2	0	0	0	0	2
MEDECINE INTERNE	6	0	0	0	0	6
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	5	1	0	0	0	6
PNEUMOLOGIE	6	1	0	0	0	7
RHUMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
PSYCHIATRIE GENERALE	4	0	0	0	0	4
GERIATRIE	4	0	0	0	0	4
NEPHROLOGIE	6	0	0	0	0	6
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	2	0	0	0	0	2
HEMATOLOGIE	4	0	0	0	0	4
ONCOLOGIE MEDICALE	29	2	0	0	0	31
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	52	2	1	0	0	55
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	0	1
PEDIATRIE	1	0	0	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISMES	2	0	0	0	0	2
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	1
RADIOTHERAPIE	6	0	0	0	0	6
SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	1	0	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	1	0	0	0	0	1
TOTAL	594	60	9	3	1	667

RECIVIT® 2018	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS			TOTAL
	1	2	3	
MEDECINE GENERALE	98	17	3	118
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	2	0	0	2
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	4	0	0	4
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	1
PNEUMOLOGIE	5	0	0	5
OPHTHALMOLOGIE	2	0	0	2
GERIATRIE	1	0	0	1
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	2	0	0	2
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	0	0	2
ONCOLOGIE MEDICALE	3	0	0	3
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	3	0	0	3
RADIOTHERAPIE	2	0	0	2
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	1
MEDECINE INTERNE	1	0		1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	0	0	2
CHIRURGIE VASCULAIRE	1	0	0	1
TOTAL	130	17	3	150

ABSTRAL® 2019	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	358	61	7	4	430
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	5	0	0	0	5
CHIRURGIE GENERALE	1	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	3	0	0	0	3
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	20	1	0	0	21
MEDECINE INTERNE	6	0	0	0	6
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	3	0	0	0	3
PNEUMOLOGIE	24	0	0	0	24
CHIRURGIE UROLOGIQUE	1	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	0	0	0	1
NEUROLOGIE	2	0	0	0	2
NEPHROLOGIE	4	0	0	0	4
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	2	0	0	0	2
CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	2	0	0	0	2
CHIRURGIE ORALE	1	0	0	0	1
HEMATOLOGIE	3	0	0	0	3
ONCOLOGIE MEDICALE	66	6	0	0	72
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	23	0	0	0	23
DERMATOLOGIE	3	0	0	0	3
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	1	0	0	0	1
RHUMATOLOGIE	3	0	0	0	3
PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT	1	0	0	0	1
RADIOTHÉRAPIE	1	0	0	0	1
PEDIATRIE	1	0	0	0	1
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLÔME	1	0	0	0	1
GERIATRIE	1	0	0	0	1
ANATOMIE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE	1	0	0	0	1
TOTAL	538	68	7	4	617

ACTIQ® 2019	NOMBRE DES PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	5	
MEDECINE GENERALE	304	41	7	3	2	357
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	2	0	0	0	0	2
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	0	2
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	0	0	0	0	1
PSYCHIATRIE GENERALE	2	0	0	0	0	2
NEPHROLOGIE	2	0	0	0	0	2
GASTRO-ENTERO ET HEPATOLOGIE	3	0	0	0	0	3
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	0	1
PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	0	1
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	1	0	0	0	0	1
NEUROCHIRURGIEN	1	0	0	0	0	1
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	0	1
PEDIATRE	3	0	0	0	0	3
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	0	1
NEURO PSYCHIATRIE	1	0	0	0	0	1
SPE EN MED GENERALE AVEC DIPLÔME	1	0	0	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	0	0	1
ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISMES	1	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	3	0	0	0	0	3
TOTAL	333	41	7	3	2	386

BREAKYL® 2019	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS		TOTAL
	1	2	
MEDECINE GENERALE	8	1	9
PNEUMOLOGIE	2	1	3
TOTAL	10	2	12

EFFENTORA® 2019	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	132	28	6	1	167
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	3	0	0	0	3
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	1	0	0	0	1
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	2	0	0	0	2
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	4	1	0	0	5
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	9	1	0	0	10
CHIRURGIE UROLOGIQUE	2	0	0	0	2
NEUROLOGIE	1	0	0	0	1
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIE	1	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	24	1	0	0	25
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	15	2	0	0	17
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	1
RHUMATOLOGIE	1	1	0	0	2
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	1
GENETIQUE MEDICALE	1	0	0	0	1
TOTAL	200	34	6	1	241

INSTANYL® 2019	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS					TOTAL
	1	2	3	4	5	
MEDECINE GENERALE	282	23	5	2	1	313
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	2	0	0	0	0	2
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	3	0	0	0	0	3
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	1	0	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	1	0	0	0	0	1
NEUROLOGIE	1	0	0	0	0	1
HEMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	7	0	0	0	0	7
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	1	0	0	0	0	1
GASTRO-ENTERO ET HEPATOLOGIQUE	4	0	0	0	0	4
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	0	2
ONCOLOGIE RADIOTHERAPEUTIQUE	1	0	0	0	0	1
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	0	1
PEDIATRE	1	0	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	1	0	0	0	0	1
PSYCHIATRIE GÉNÉRALE	1	0	0	0	0	1
GÉRIATRIE	2	0	0	0	0	2
CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE	1	0	0	0	0	1
TOTAL	313	23	5	2	1	344

PECFENT® 2019	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	427	68	6	3	504
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	2	0	0	0	2
DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE	1	0	0	0	1
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE	2	0	0	0	2
GASTRO-ENTEROLOGIE ET HEPATOLOGIE	5	0	0	0	5
MEDECINE INTERNE	5	0	0	0	5
OTO RHINO LARYNGOLOGISTE	6	0	0	0	6
PEDIATRE	4	0	0	0	4
PNEUMOLOGIE	11	0	0	0	11
RHUMATOLOGIE	2	0	0	0	2
CHIRURGIE UROLOGIQUE	3	0	0	0	3
NEURO PSYCHIATRIE	1	0	0	0	1
NEUROLOGIE	2	0	0	0	2
PSYCHIATRIE GENERALE	1	0	0	0	1
GERIATRIE	8	0	0	0	8
NEPHROLOGIE	7	0	0	0	7
ENDOCRINOLOGIE et METABOLISMES	1	0	0	0	1
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	1	0	0	0	1
ONCOLOGIE MEDICALE	29	0	0	0	29
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	36	1	0	0	37
RADIOTHERAPIE	6	0	0	0	6
SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE	1	0	0	0	1
HÉMATOLOGIE	1	0	0	0	1
TOTAL	562	69	6	3	640

RECIVIT® 2019	NOMBRE DE PRESCRIPTEURS				TOTAL
	1	2	3	4	
MEDECINE GENERALE	74	8	5	1	88
ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION CHIRURGICALE	1	0	0	0	1
MEDECINE INTERNE	1	0	0	0	1
OPHTALMOLOGIE	1	0	0	0	1
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	2	0	0	0	2
ONCOLOGIE MEDICALE	4	0	0	0	4
ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE	2	0	0	0	2
GYNECOLOGIE OBSTÉTRIQUE	1	0	0	0	1
PNEUMOLOGIE	4	1	0	0	5
CHIRURGIE GÉNÉRALE	1	0	0	0	1
GASTRO-ENTERO ET HEPATOLOGIE	1	0	0	0	1
PEDIATRE	1	0	0	0	1
NEPHROLOGIE	1	0	0	0	1
GENETIQUE MEDICALE	1	0	0	0	1
TOTAL	95	9	5	1	110

Annexe 12 : Nombre de patients par spécialité en fonction du nombre de pharmacies fréquentées

		NOMBRE DE PHARMACIES					
		1	2	3	4	5	6
ABSTRAL®	2016	550	41	6	/	/	/
	2017	516	47	4	1	/	/
	2018	459	38	3	1	/	/
	2019	525	39	4	/	/	/
ACTIQ®	2016	401	36	5	1	1	/
	2017	351	32	4	2	/	/
	2018	374	39	11	1	1	/
	2019	334	30	8	1	1	/
BREAKYL®	2016	33	1	/	/	/	/
	2017	27	1	/	/	/	/
	2018	13	/	/	/	/	/
	2019	10	2	/	/	/	/
EFFENTORA®	2016	172	19	/	2	/	/
	2017	175	15	3	/	/	/
	2018	220	23	4	1	/	/
	2019	180	15	4	/	/	1
INSTANYL®	2016	440	26	3	/	1	/
	2017	400	19	7	/	/	/
	2018	302	24	4	1	1	/
	2019	319	9	3	/	/	/
PECFENT®	2016	542	38	4	/	1	/
	2017	609	33	4	/	/	/
	2018	607	27	3	/	1	/
	2019	576	27	4	1	2	/
RECIVIT®	2016	220	15	1	/	/	/
	2017	224	14	1	/	/	/
	2018	126	10	1	1	1	/
	2019	91	7	1	2	/	/

Source : Système National des Données de Santé

Annexe 13 : « Tableaux de bord antalgiques : Fentanyl à action rapide » (OFMA) (120)



Fentanyl à action rapide

INTRODUCTION

Les spécialités de Fentanyl à Action Rapide (FAR) ou transmuqueux, commercialisées depuis 2002, sont destinées exclusivement au traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant d'un cancer, recevant déjà un traitement de fond opioïde, c'est-à-dire à action prolongée.

Sept spécialités de fentanyl transmuqueux à action rapide sont commercialisées en France en 2020 : Abstral® (comprimé sublingual), Actiq® (applicateur buccal), Breakyl® (film oro-dispersible), Effentora® (comprimé bucco-lingival), Instanyl® (pulvérisateur nasal), Pecfent® (pulvérisateur nasal) et Recivit® (comprimé sublingual).

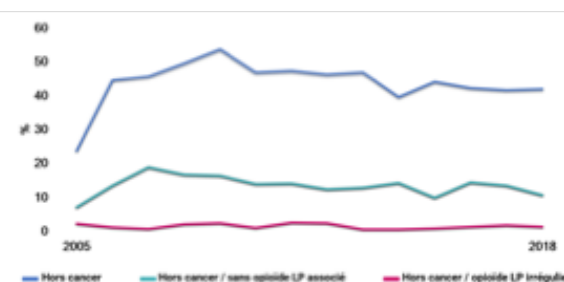
Selon les dernières données du réseau national d'addictovigilance [1], les complications notifiées pour ces médicaments sont fréquemment associées à des prescriptions non conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) notamment hors cancer ou sans traitement opioïde de fond associé.

En complément des données de pharmacovigilance de l'ANSM, ce tableau de bord vise à estimer la prévalence des prescriptions de FAR à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie et à décrire les patients bénéficiant du remboursement de ces médicaments et les prescripteurs concernés, notamment en dehors d'un diagnostic de cancer.

Évolution des remboursements hors AMM

Les remboursements de FAR hors cancer n'ont pas significativement évolué entre 2006 et 2018 fluctuant entre 40% et 54% ; de même que ceux combinant l'absence d'antécédent de cancer et de traitement de fond opioïde associé, fluctuant de 11% à 19%.

La prévalence des patients bénéficiant du remboursement d'au moins une ordonnance de FAR sans association à un traitement de fond opioïde a augmenté (+111%) jusqu'en 2012 (0,019% des Français) pour ensuite diminuer (-38%) jusqu'en 2018 à 0,013% des Français.



Prévalence des patients bénéficiant d'un remboursement de fentanyl à action rapide hors AMM entre 2005 et 2018 en France

ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS

Évolution globale

On a observé jusqu'en 2011 une augmentation de 92% du nombre de patients ayant au moins un remboursement d'une prescription de fentanyl (toutes formes), suivie d'une diminution de 15% jusqu'en 2018, où ces prescriptions concernaient 0,33% des Français.

Plus de 29 000 Français ont été traités par fentanyl à action rapide en 2017

La prévalence des Français traités par FAR (seul ou associé à du fentanyl à action prolongée) a diminué de 29% depuis 2012 (0,06%). En 2018, les patients bénéficiant d'au moins un remboursement de FAR représentaient 0,04% des Français.

Évolution des différentes spécialités pharmaceutiques remboursées

Jusqu'en 2008, l'Actiq® représentait 100% des FAR remboursés. La part de cette spécialité chez les patients traités par FAR a diminué à partir de 2009 avec la commercialisation progressive des autres spécialités. **En 2018, l'Actiq® était le troisième FAR remboursé** en termes de patients traités (18,3%).

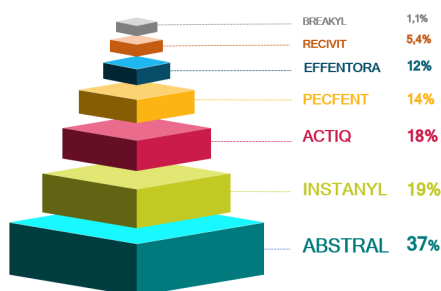
En 2009, l'Abstral®, représentait 12% des patients traités par FAR. Elle devient progressivement la première spécialité, en nombre de patients traités, dès 2012 (27,8%). **En 2018, l'Abstral® représentait 40% des patients traités.**

L'Abstral® est le fentanyl à action rapide le plus prescrit avec 4 patients sur 10

L'Instanyl® concernait 18,6% des patients traités par FAR en 2018 en deuxième position après l'Abstral®, et très légèrement au-dessus de l'Actiq® (18,3%).

Le Pecfent®, deuxième spécialité administrée par pulvérisation intranasale après l'Instanyl®, a été remboursé à 14% des patients traités par FAR. Ainsi, **les deux formes intranasales représentaient 32,6% en 2018 des patients bénéficiant d'un remboursement de FAR.**

Les trois premiers FAR prescrits hors cancer sont l'Abstral® (26%), l'Actiq® (23%) et l'Instanyl® (22%). Par ailleurs, on observe une part plus importante de prescriptions « hors cancer » versus « cancer » pour les spécialités Actiq® (23% vs 10,2%), Instanyl® (22% vs 16,4%) et Recivit® (9,7% vs 8%).



Répartition des remboursements de fentanyl à action rapide par spécialité pharmaceutique en 2018 en France

DESCRIPTION DES PATIENTS

En 2017, 240 629 patients ont eu au moins un remboursement d'un médicament à base de fentanyl dont **29 228 patients au moins un remboursement d'un FAR.** Parmi ces 29 228 patients, 43,9% soit 12 838 n'avaient pas d'antécédent de cancer (groupe « FAR / hors cancer »). Pour les 16 390 patients souffrant de cancer (groupe « FAR / cancer »), 12,9% (n=2 110) n'avaient aucun remboursement d'un traitement de fond opioïde (i.e. libération prolongée) concomitant à leur FAR.

Plus d'un patient sur deux est traité par FAR hors AMM

Ainsi, on dénombre en 2017 un remboursement hors AMM des FAR pour 51,1% (n = 14 948) des patients bénéficiant d'au moins une prescription remboursée de ces médicaments.



Prévalence des patients avec remboursement hors AMM de fentanyl à action rapide en 2017

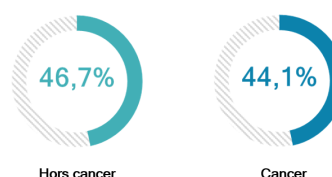
Comparativement aux patients souffrant de cancer, les patients traités par FAR hors cancer étaient majoritairement des femmes (64,5% vs 46,6%, $p < 0,0001$), plus âgés (âge médian 78 ans vs 67 ans, $p < 0,0001$), présentaient plus fréquemment des comorbidités médicales (71,3% vs 40,8%, $p < 0,0001$) et une posologie journalière médiane moins élevée,

495 vs 685 µg, $p < 0,0001$. 58,8% des patients sans cancer avaient plus de 75 ans, versus 30% des patients souffrant d'un cancer.

Concernant les comorbidités retrouvées chez ces patients sans cancer, on note une plus forte représentation des patients avec une ALD 8 (diabète / 15,5%), une ALD 15 (Alzheimer et autres démences / 13,8%) ou une ALD 5 (insuffisance cardiaque grave / 12,6%). Deux fois plus d'ALD 23 (trouble mental / 8,7%) ont aussi été observées chez ces patients sans cancer. Cette prévalence plus élevée est au moins en partie liée à l'âge plus élevé des patients traités par FAR sans cancer. Hors cancer, 46,7% des patients ont bénéficié d'un seul remboursement de FAR sur l'année 2017 et 15,7% de deux remboursements.

Ces chiffres sont comparables à ceux des patients souffrant de cancer, respectivement 44,1 et 17,8%.

Une majorité de patients n'aurait pas un usage chronique de fentanyl à action rapide



Patients avec une délivrance unique de fentanyl à action rapide en 2017

Co-prescriptions d'antalgiques

31% des patients « FAR / hors cancer » n'avaient jamais d'antalgique opioïde à action prolongée co-prescrit, versus 12,9% des patients dans le groupe « FAR/cancer ». Chez les patients « FAR / hors cancer », 53,6% avait une prescription concomitante de fentanyl à libération prolongée, versus 64,3% chez les patients « FAR / cancer ».

L'oxycodone LP était le deuxième opioïde à action prolongée co-prescrit pour 8,7% de patients (versus 20,7% dans le groupe « FAR/cancer »), suivi du tramadol LP co-prescrit chez 8,4% de patients, en proportion équivalente à la population des patients « FAR/cancer ».

42,2% des patients « FAR / hors cancer » (versus 55,8% en cas de cancer) **ont bénéficié d'une co-prescription remboursée d'un autre antalgique opioïde à libération immédiate,** majoritairement le tramadol.

57,8% des patients « FAR / hors cancer » (versus 44,2% en cas de cancer) **ont bénéficié d'une co-prescription remboursée d'un antalgique non opioïde,** majoritairement le paracétamol.

Un patient sur trois sans cancer n'a pas de traitement de fond opioïde associé

Abus de FAR et hospitalisations pour surdoses aux opioïdes

La prévalence des patients présentant au moins un épisode de « doctor shopping » sur l'année 2017 semblait faible avec 0,2% des patients « FAR / hors cancer » (n=23), versus 0,09% chez les patients « FAR / cancer » (n=14).

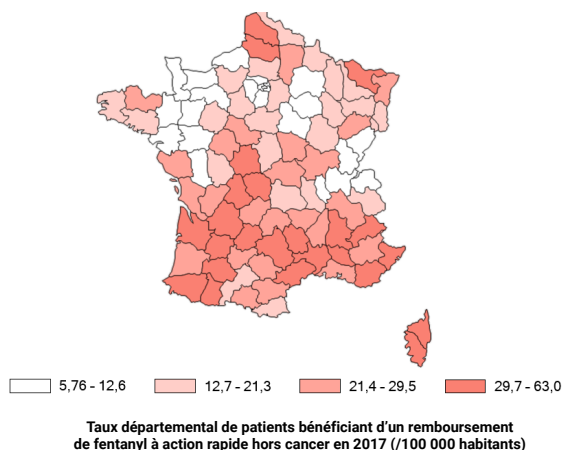
En étudiant la répartition des patients selon le nombre de DDD (Defined Daily Dose, estimée à 600 µg par l'OMS), on a observé une proportion plus importante (22,5% versus 19,6%) de patients au-delà de 3 DDD dans le groupe « FAR / hors cancer ».

Par exemple 4,4% des patients « FAR / hors cancer » (n=304) dépassaient 10 DDD, versus 2,2% dans le groupe « FAR / cancer ».

Chez les patients bénéficiant d'un remboursement de FAR en 2016, on a observé une prévalence des hospitalisations pour surdose en opioïdes de 0,48% (n=150), versus 0,01% dans une population contrôle sans FAR. Dans le groupe FAR, la prévalence de ces surdoses était de 0,3% (n=33) des patients « FAR / hors cancer » et de 0,6% (n=117) des patients « FAR / cancer ».

Analyse territoriale des patients bénéficiant d'un remboursement de FAR

Les principaux départements avec un taux de patients bénéficiant d'au moins un remboursement de FAR hors cancer supérieur ou égal à 45/100 000 habitants sont : la Haute Vienne (63/100 000), le Lot (57/100 000), les Hautes Pyrénées (55/100 000), le Var (48/100 000), le Lot et Garonne (46/100 000) et la Dordogne (45/100 000). Les départements avec le plus grand nombre de patients bénéficiant d'au moins un remboursement d'un FAR hors cancer en 2017 sont : les Bouches du Rhône (569), le Nord (527), le Pas de Calais (524), le Var (506), la Gironde (504) et les Alpes Maritimes (460).



DESCRIPTION DES PRESCRIPTEURS

Toutes prescriptions

74,4% des patients hors cancer recevaient une prescription de FAR d'un médecin exerçant en libéral (versus 59,1% si cancer, $p < 0,0001$). Il s'agissait **dans 94,1% des patients d'un médecin généraliste** (vs 67,6% si cancer, $p < 0,0001$). Les autres spécialités les plus impliquées dans ces prescriptions hors AMM étaient les rhumatologues, les néphrologues et les hépato-gastro-entérologues. En 2017, ce sont 5 430 médecins généralistes libéraux qui ont prescrit exclusivement des FAR hors cancer à 7 117 patients différents, dont 53,4% de délivrances uniques (pour 2 039 médecins généralistes).

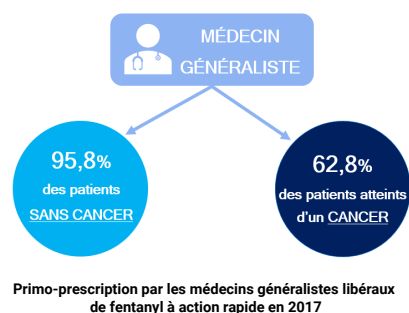
Cas des primo-prescriptions

En 2017, 75% des patients bénéficiaient d'une primo-prescription (aucun remboursement dans l'année précédente). **La primo-prescription de FAR hors cancer était essentiellement le fait des médecins libéraux,**

majoritairement des généralistes pour 95,8% des patients, versus 62,8% des patients avec antécédent de cancer. Parmi les médecins généralistes libéraux (n=6 765) ayant instauré un traitement par FAR en 2017, 51% (n=3 468 médecins) ont prescrit exclusivement ces médicaments hors cancer à 6 444 patients différents, dont 60,4% de délivrances uniques (pour 1 296 médecins généralistes).

Dans le contexte de la primo-prescription de FAR, 59% des patients sans cancer, versus 37,8% des patients avec cancer, **ne bénéficiaient pas d'une co-prescription d'un antalgique opioïde à action prolongée.**

Les médecins généralistes libéraux primo-prescrivent pour 95% des patients sans cancer

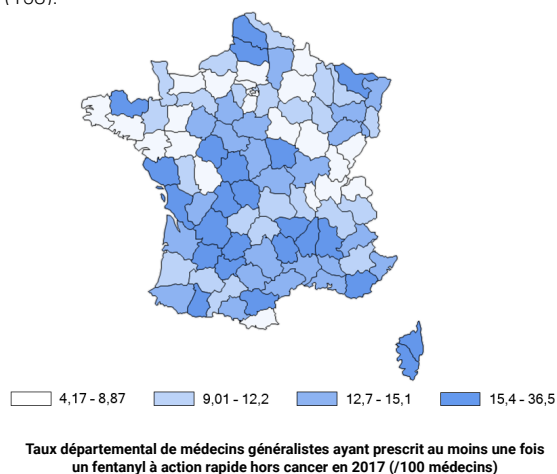


La spécialité Instanyl® était la plus primo-prescrite avec 24,6% des patients concernés, suivie de l'Actiq® (20,5%) et de l'Abstral® (20,1%).

Analyse territoriales des prescripteurs hors AMM

Les principaux départements avec un taux de médecins généralistes prescripteurs de « FAR / hors cancer » supérieur ou égal à 20% sont : la Corse (33 et 36%), la Lozère (25%), le Lot et Garonne (22%), la Haute Vienne (21%), l'Indre (21%) et la Creuse (20%).

Les départements avec le plus grand nombre de médecins généralistes ayant prescrit en 2017 au moins une fois un FAR hors cancer sont : le Nord (245), les Bouches du Rhône (238), la Gironde (205), le Var (178), le Pas de Calais (172) et l'Hérault (158).



CONCLUSION

Cette étude montre que plus de la moitié des prescriptions de fentanyl transmuqueux à action rapide étaient hors AMM, c'est à dire hors cancer et/ou sans traitement de fond opioïde (libération prolongée) associé. La grande majorité de ces prescriptions de FAR hors AMM étaient instaurées par des médecins généralistes en exercice libéral. Néanmoins, les médecins généralistes sont aussi impliqués dans les deux tiers des patients recevant une primo-prescription de fentanyl à action rapide dans le cancer. Il faut noter que la majorité des patients, y compris hors cancer, ont un nombre de délivrance de FAR limité sur l'année en faveur d'un usage irrégulier ou sur une courte période.

Il serait important d'identifier les motifs de prescription hors AMM des FAR hors cancer via des études de terrain auprès des prescripteurs. Une première enquête réalisée auprès de 327 médecins généralistes et internes de médecine générale, a rapporté plusieurs situations cliniques pouvant motiver une prescription de FAR, en dehors de la douleur du cancer. Ainsi, sont cités la crise drépanocytaire, les coliques néphrétiques, les douleurs aiguës liées aux soins (ulcères, escarres...), certaines douleurs rhumatologiques et neuropathiques, et des situations palliatives hors cancer. Les patients douloureux avec un trouble de la déglutition ou une pose de voie intraveineuse difficile, mais aussi ceux présentant une insuffisance rénale seraient aussi des profils retrouvés dans cet usage de FAR hors AMM [2].

Une information sur la juste prescription du fentanyl à action rapide auprès des médecins, notamment spécialistes de médecine générale, doit être réalisée. Cela afin de prévenir la chronicisation de certaines prescriptions notamment hors AMM pouvant évoluer vers de véritables troubles de l'usage ou addiction au fentanyl.

Rappel des indications du fentanyl à action rapide

Les FAR sont indiqués dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant déjà un traitement de fond par un antalgique opioïde pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les FAR sont réservés aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique (ou opioïdes) de fond de la douleur cancéreuse chronique ; c'est-à-dire les patients recevant déjà au moins 60 mg de morphine par jour par voie orale, au moins 25 µg de fentanyl par heure par voie transdermique, au moins 30 mg d'oxycodone par jour par voie orale ou au moins 8 mg d'hydromorphone par jour par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis une semaine minimum.

Si le patient présente plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, la dose du morphinique ou opioïde à longue durée d'action utilisée pour traiter la douleur chronique doit être réévaluée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Tournebise J, Gibaja X, Frauger E, et al. French trends in the misuse of Fentanyl: From 2010 to 2015. [published online ahead of print, 2019 Nov 25]. *Therapie*. 2019;50(4):595-716(30174-X). doi:10.1016/j.therap.2019.11.002.
- [2] Clotilde Héland-Dubriel. 2014. Mémoire pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014.

Compte rendu du comité permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions, 25 juin 2020, ANSM.
https://www.ansm.sante.fr/document/download/184599/2415463/version/1/18459900625_CR_CSP_PSA.pdf

MÉTHODOLOGIE

Une approche de pharmacoépidémiologie sur les données de remboursement de l'assurance maladie et d'hospitalisation a été utilisée pour élaborer ce tableau de bord. La notion de remboursement hors AMM fait référence dans cette étude à l'absence de diagnostic de cancer rapporté pour le patient.

Évolution de la prévalence du remboursement des FAR : une analyse transversale répétée annuellement entre 2004 et 2018 à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie a été réalisée. L'EGB est un échantillon représentatif au 1/97^{ème} des données du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) pour les patients appartenant au régime général, à la mutuelle sociale agricole (MSA) et au régime social des indépendants (RSI). Il contient des données médicales, au travers des affections de longue durée (ALD30) et données d'hospitalisation avec le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Caractéristiques des patients et prescripteurs : transversale réalisée à partir des données exhaustives 2017 du Système National des Données de Santé (SNDS). Il couvre plus de 98% de la population française et chaîne entre elles les données du SNIIRAM de remboursements des prestations de soins et les données du PMSI des établissements de santé publics et privés.

Le code ATC N02AB03 a été utilisé pour identifier les médicaments à base de fentanyl. Les patients souffrant d'un cancer ont été identifiés à partir de l'existence d'une ALD 30 ou d'une hospitalisation avec un code diagnostic CIM10 de cancer. La Defined Daily Dose (DDD) est estimée selon l'OMS à 600 µg/j pour les FAR. L'estimation du comportement de « doctor shopping » est basée sur l'identification d'une séquence avec un chevauchement d'ordonnances d'au moins 1 jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes. Les hospitalisations pour intoxication accidentelle aux opioïdes ont été identifiées à partir des codes CIM-10 suivant : T400, T402, T404, T406, X42 et Y12. La primo-prescription a été définie par l'absence de délivrances de FAR dans les 12 mois précédents.

Directeur de publication : Pr Nicolas Authier
Comité de rédaction : Dr Chouki Chenaf, Dr Jessica Delorme, Dr Céline Bertin, Dr Frédéric Libert, Pr Nicolas Authier, Pr Alain Eschalié, Dr Alice Corteval.
Liens d'intérêts des auteurs : aucun

Conception, réalisation : Fondation Institut ANALGESIA
Marine Magenties
Crédits photos et illustrations : OFMA et Fotolia

Email de contact : contact@ofma.fr
www.ofma.fr



Annexe 14 : « Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance » N°16, septembre 2020 (108)



N° 16, septembre 2020

Addictovigilance

Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance
www.addictovigilance.fr

Article rédigé par le Centre d'Addictovigilance de Nancy

MESUSAGES ET RISQUES DU FENTANYL TRANSMUQUEUX

MESSAGES CLÉS

Le fentanyl transmuqueux (FTM), sous formes buccales et nasales, est commercialisé depuis 2003. Ces nouvelles formes galéniques, d'action rapide, font l'objet d'un suivi national par les 2 réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Depuis le début du suivi (2009), **un mésusage très important est rapporté**, en particulier une **utilisation hors AMM, que ce soit en termes d'indication** (rappelons qu'une indication unique est reconnue : les accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse), **d'absence ou d'insuffisance de traitement de fond** mais aussi **d'une fréquence de prises supérieure à celle recommandée par l'AMM**. Alors que les FTM présentent une **forte absorption et des délais et durées d'action brefs, la répétition des prises**, du fait d'un manque d'efficacité pour des indications hors AMM ou d'un traitement de fond inadéquat ou encore d'une prescription excessive, **majorer les risques d'abus/dépendance et d'intoxication**. Les dernières données du suivi, sur la période 2016-2019, montrent ainsi que :

- plus de **2/3 des cas d'abus/dépendance** concernent des **patients sans pathologie cancéreuse**
- pour **près de 30 % des cas d'abus/dépendance** le **traitement de fond** est **inexistant ou insuffisant**
- le **nombre de surdoses** a plus que **doublé entre 2015 et 2019**

SPÉCIALITÉS CONCERNÉES

VOIE D'ADMINISTRATION Date de commercialisation	SPECIALITE Forme galénique Dosages	Biodisponibilité Délai d'action
FORMES BUCCALES		
Juillet 2009	ABSTRAL® Cp sublingual 100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg	70% 15 min
Mars 2002	ACTIQ® Cp avec applicateur buccal 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	50% Non précisé
	EFFENTORA® Cp gingival 100, 200, 400, 600, 800 µg	65% 10 min
Février 2010	BREAKYL® Film buccal 200, 400 (600, 800, 1200 µg arrêt)	71% Non précisé
Avril 2013	RECIVIT® Cp sublingual 67 (arrêt), 133, 267, 400, 533, 800 µg	70% Non précisé
Juin 2014		
FORMES NAsALES		
Avril 2010	INSTANYL® Solution pour pulvérisation nasale 50, 100 et 200 µg	89% 7 min
Septembre 2011	PECFENT® Solution pour pulvérisation nasale 100 et 400 µg	Non précisé 15 à 21 min



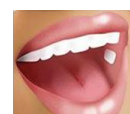
Cp sublingual



Cp avec applicateur buccal



Cp gingival



Film buccal

BONNES PRATIQUES D'UTILISATION

- Détermination individuelle de la posologie *via* une phase de titration
- Nombre maximal de prises par jour : 4
- Délai minimal avant une nouvelle prise : 4h
- Toujours associé à un traitement de fond opioïde stabilisé *
- Pas de switch direct entre les différentes formes : nécessité d'une nouvelle titration

A noter, un générique vient d'être commercialisé : Fentanyl Arrow, comprimé buccogingival, 100, 200, 400 et 600 µg

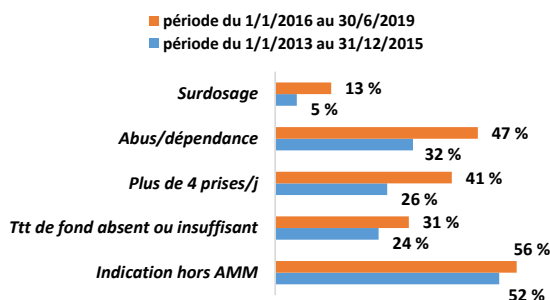
* au moins 25 µg/h de fentanyl transdermique ou 60 mg/j de morphine ou 30 mg/j d'oxycodone ou 8 mg/j d'hydromorphone per os ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde et ceci depuis une semaine minimum avant la prescription de FTM

PRINCIPAUX RÉSULTATS

Depuis 2009, eu égard au possible mésusage majorant les risques de dépendance et de toxicité du fentanyl transmuqueux, l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance portant sur l'ensemble des cas signalés aux 2 réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. La dernière période du suivi s'étend de janvier 2016 à juin 2019 pour Abstral®, Actiq®, Effentora®, Instanyl® et Pecfent®. Pour Breakyl® les données concernent la période qui s'étend d'avril 2013 (date de commercialisation) à juin 2019 et pour Recivit® de juin 2014 (date de commercialisation) à juin 2019.

MÉSUSAGES ET RISQUES IDENTIFIÉS

Au total 328 cas ont été analysés. Cette analyse montre une augmentation de la proportion des mésusages/risques, par rapport à la période précédente, en particulier **des indications hors AMM, l'absence ou l'insuffisance de traitement de fond ou une fréquence de prises supérieure à celle recommandée par l'AMM**. Cette prescription non conforme à l'AMM majore le risque de surdosage et d'abus/dépendance. Ainsi 47 % des patients présentaient un abus, une dépendance ou une consommation problématique de FTM.



Tournebise J et al., 2019. French trends in the misuse of Fentanyl: from 2010 to 2015. Doi : 10.1016/j.j.therap.2019.11.002.

PROFIL DES CAS RELEVANT DE L'ADDICTOVIGILANCE (ABUS/DÉPENDANCE/CONSUMMATION PROBLÉMATIQUE)

155 cas -dont 79 % sont graves- relèvent de l'addictovigilance. Les formes galéniques les plus souvent impliquées sont les formes nasales (Instanyl® 49 cas et Pecfent® 35 cas) et la forme comprimé avec applicateur buccal (Actiq® 40 cas), mais toutes les spécialités sont concernées. Les hommes comme les femmes sont concernés et l'âge médian est de 45 ans. **L'indication est hors AMM dans 70% des cas et le traitement de fond est inexistant ou insuffisant pour 28% des cas.** Une dépendance au geste/consommation compulsive est observée dans 4% des cas, peut-être en lien avec les formes galéniques (spray nasal, «sucette»).

	2016/2019 (n=152*)	2013/2015 (n=109)
Indication hors AMM	70 %	72 %
Ttt de fond absent ou insuffisant	28 %	17 %
Plus de 4 prises/j	65 %	62 %
ATCD psychiatriques	20 %	28 %
ATCD abus	22 %	24 %
dont substances illicites	5 %	3 %
dont médicaments	12 %	18 %
Nomadisme/falsification	18 %	18 %

*les 155 cas concernent 152 sujets dont 3 mésusent 2 FTM

ENQUÊTES SPÉCIFIQUES D'ADDICTOVIGILANCE (DONNÉES 2016 À 2018)

- **ASOS**⁽¹⁾ : les enquêtes 2016 à 2018 **confirment la prescription hors AMM** (indication non cancéreuse et/ou traitement de fond opioïde absent) de ces spécialités : respectivement 55 %, 67 % et 50 % *versus* seulement 35 % en 2015
- **OPPIDUM**⁽²⁾ : les 3 patients ayant déclaré avoir consommé du FTM l'ont **tous fait dans un contexte de dépendance**
- **DRAMES**⁽³⁾ et **DTA**⁽⁴⁾ : des décès impliquant le fentanyl sont rapportés, sans précision de la forme galénique

⁽¹⁾ Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées ⁽²⁾ Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamentuse

⁽³⁾ Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances ⁽⁴⁾ Décès Toxiques par Antalgiques (pour ⁽³⁾ et ⁽⁴⁾ données 2015 à 2017)

EN CONCLUSION, LE BON USAGE DES SPÉCIALITÉS DE FENTANYL TRANSMUQUEUX EST PRIMORDIAL

Un mésusage très important en termes de non respect de l'AMM persiste depuis le début du suivi. L'addictovigilance souligne, de plus, une problématique d'abus/dépendance en augmentation chez des patients ayant majoritairement des douleurs chroniques non cancéreuses pour lesquelles, de surcroît, le fentanyl transmuqueux est inefficace et mal prescrit. A la lumière des informations rapportées ici, il apparaît nécessaire que l'ensemble des prescripteurs soit informé des conséquences d'une prescription de FTM non adaptée, et sensibilisé à l'importance d'une prescription de FTM aux seuls patients relevant de l'AMM, en association avec un traitement de fond opioïde stabilisé.

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question sur les médicaments et substances psychoactifs, pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance

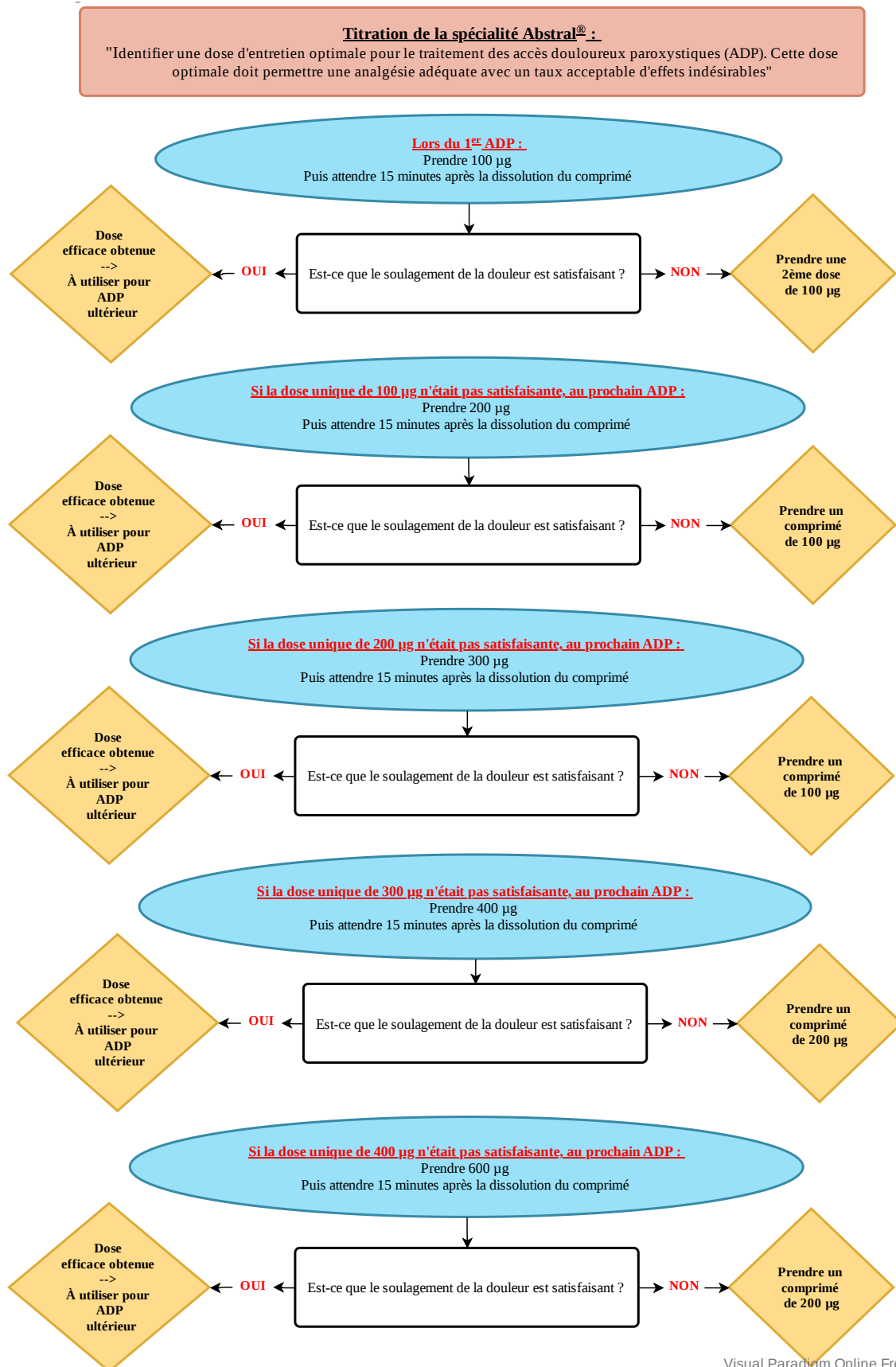


addictovigilance.fr
le site de l'association française des centres d'addictovigilance

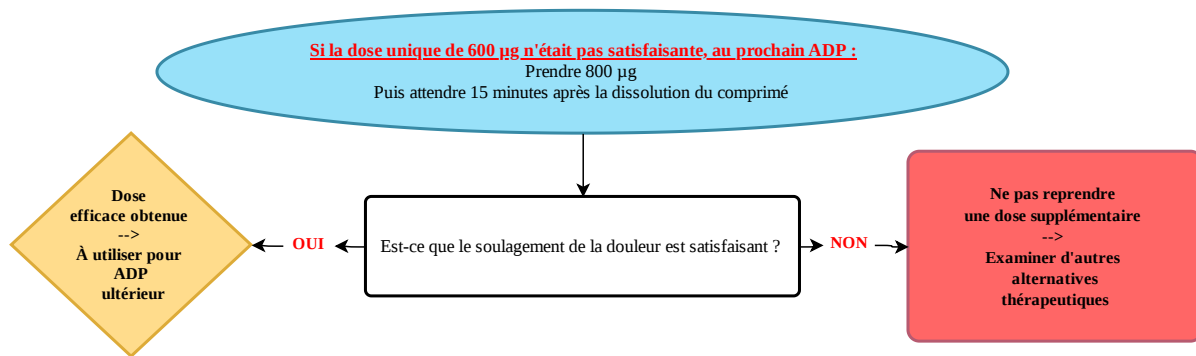
Bulletin rédigé par le Réseau Français d'Addictovigilance

Retrouvez votre centre d'addictovigilance sur notre site Internet à la rubrique :
www.addictovigilance.fr/centres

Annexe 15 : Proposition d'organigrammes de titration pour chaque spécialité de FAR - Ceux-ci devront être validés par les autorités sanitaires avant toute diffusion et utilisation



Visual Paradigm Online Free Edition



ATTENTION :

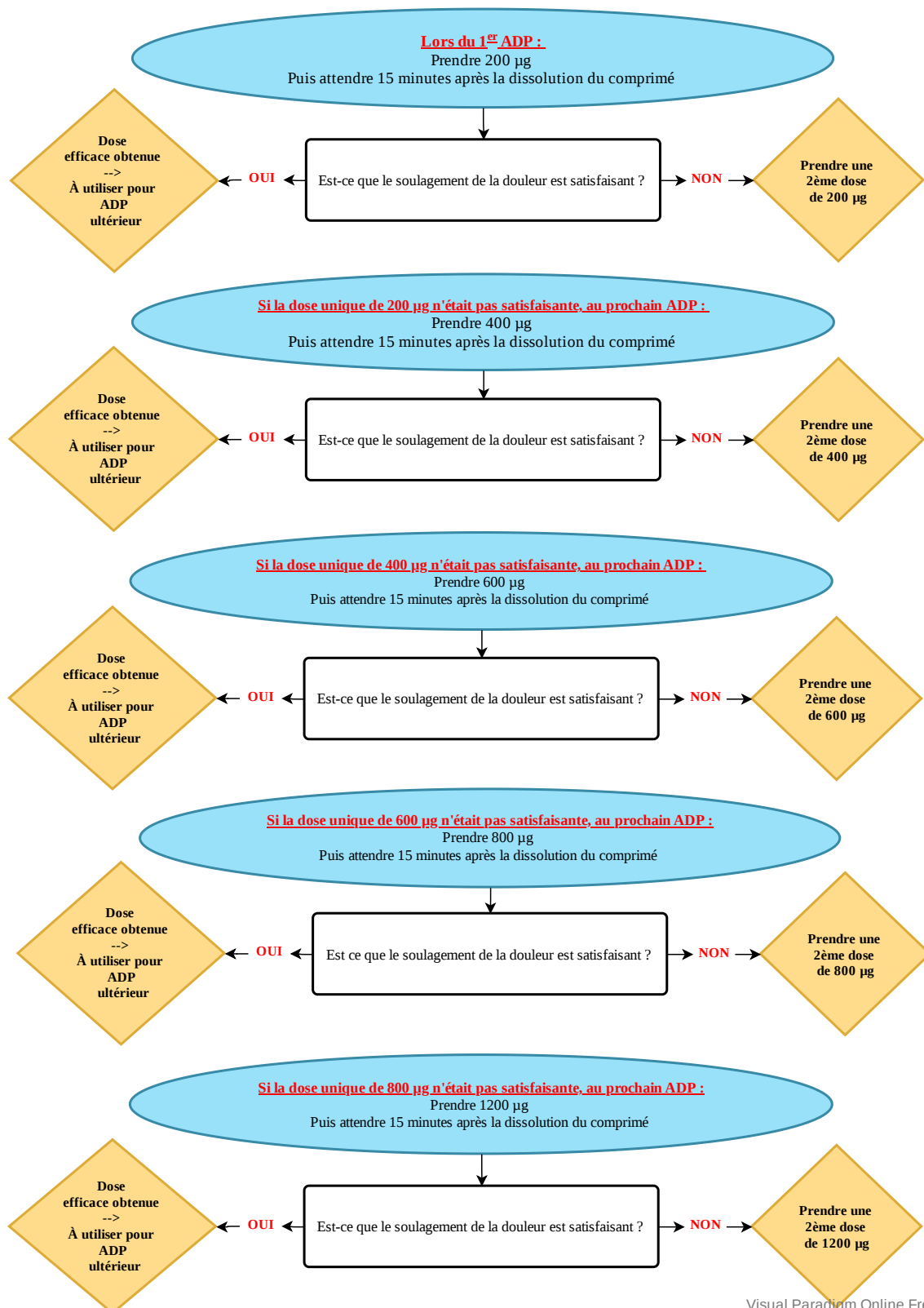
- Lors de la phase de titration, l'accès douloureux paroxystique ne peut être traité par plus de deux prises d'Abstral®.
- Un **délai d'au moins 2 heures** doit être respecté pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec Abstral®.

Lorsque la dose efficace est obtenue avec un taux acceptable d'effets indésirables, on utilisera cette dose pour les ADP ultérieurs
c'est ce que l'on appelle le traitement d'entretien :

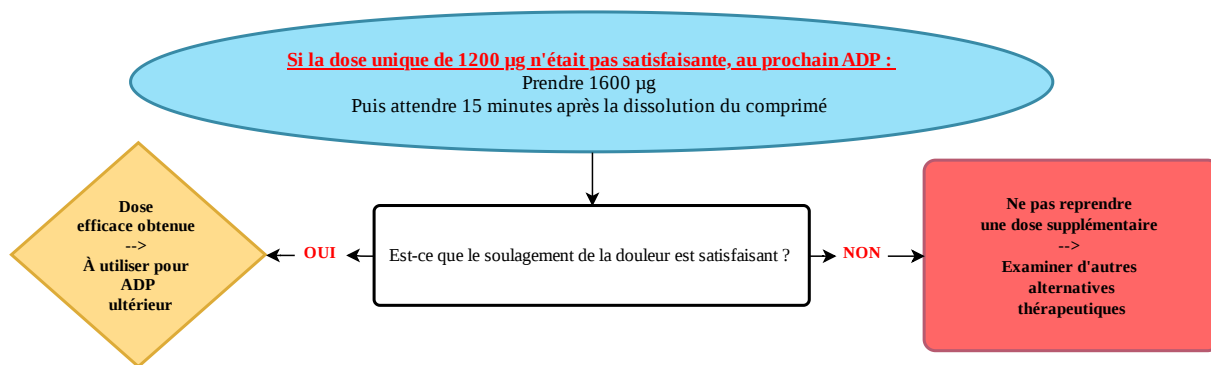
- On limite le traitement de 4 ADP maximum par jour, soit quatre doses d'Abstral® maximum.
- Si on dénombre plus de 4 ADP par jour et pendant plus de 4 jours consécutifs, le traitement de fond morphinique doit être réévalué (posologie ou changement de spécialité).
- En cas de modification du traitement de fond morphinique, la dose d'Abstral® doit être réévaluée et réadaptée.

Titration de la spécialité Actiq[®] :

"Identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Cette dose optimale doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables"



Visual Paradigm Online Free Edition



ATTENTION :

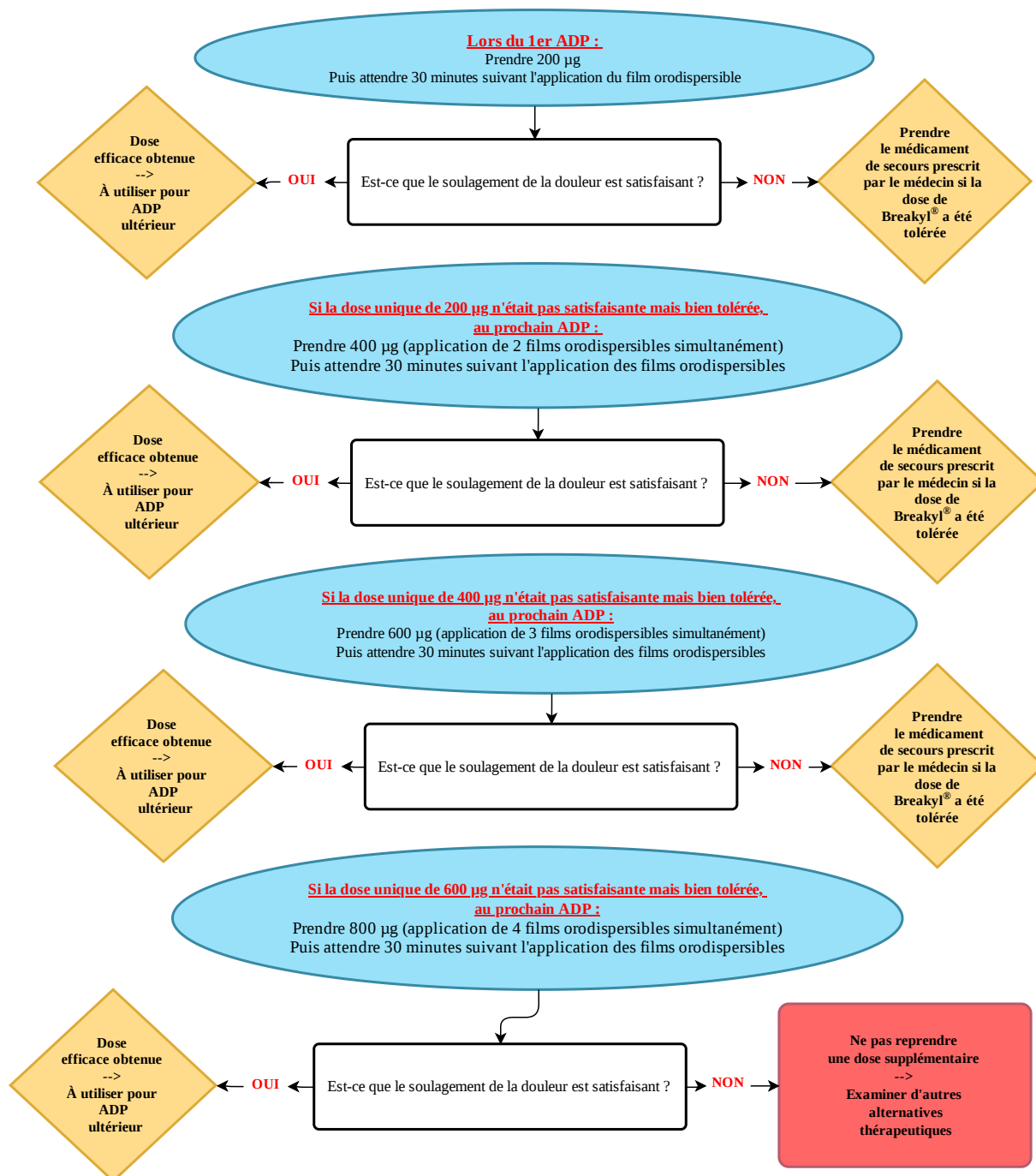
- Lors de la phase de titration, l'accès douloureux paroxystique ne peut être traité par plus de deux prises d'Actiq®.
- Un délai d'**au moins 4 heures** doit être respecté pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec Actiq®.

Lorsque la dose efficace est obtenue avec un taux acceptable d'effets indésirables,
on utilisera cette dose pour les ADP ultérieurs
c'est ce que l'on appelle le traitement d'entretien :

- On limite le traitement de 4 ADP maximum par jour, soit quatre doses d'Actiq® maximum
- Si on dénombre plus de 4 ADP par jour et pendant plus de 4 jours consécutifs, le traitement de fond morphinique doit être réévalué (posologie ou changement de spécialité).
- En cas de modification du traitement de fond morphinique, la dose d'Actiq® doit être réévaluée et réadaptée.

Titration de la spécialité Breakyl®:

"Identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Cette dose optimale doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables"



ATTENTION :

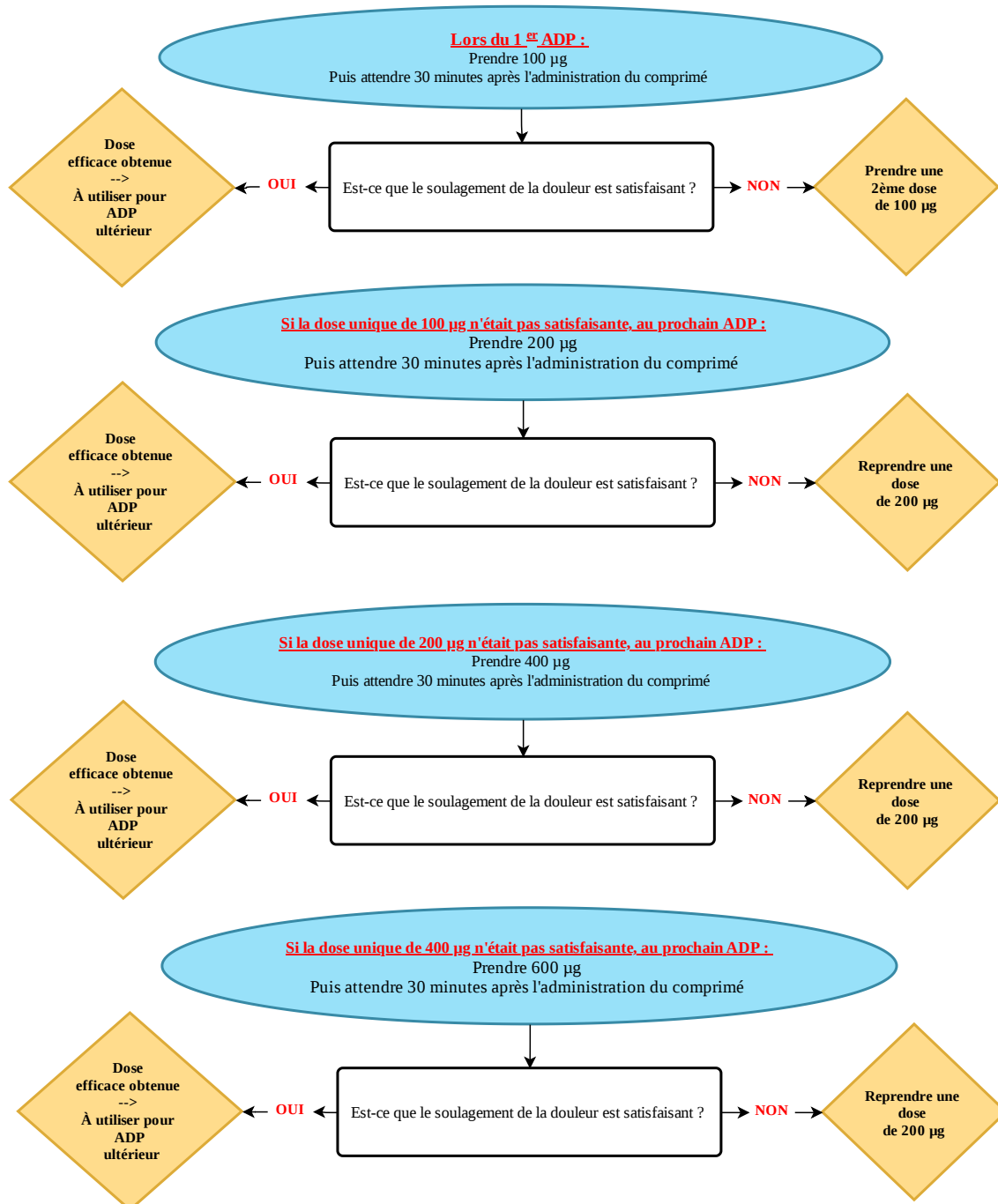
- Un **délai d'au moins 4 heures** doit être respecté pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec Breakyl[®].

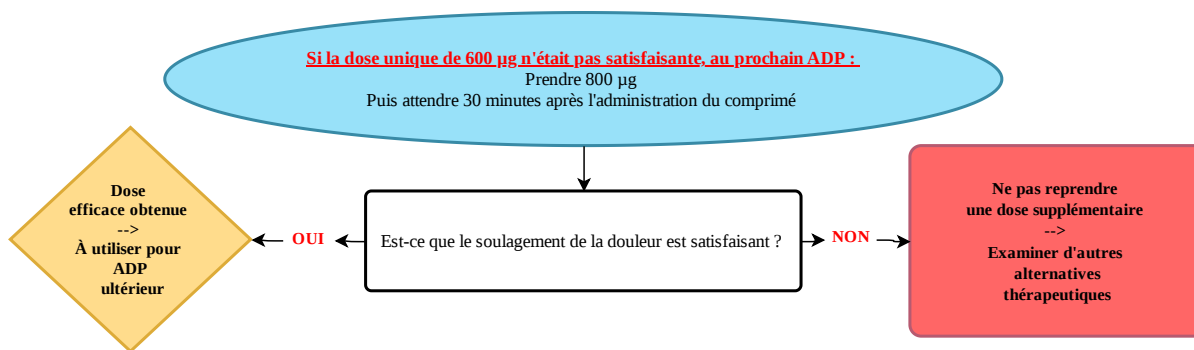
Lorsque la dose efficace est obtenue avec un taux acceptable d'effets indésirables, on utilisera cette dose pour les ADP ultérieurs c'est ce que l'on appelle le traitement d'entretien :

- On limite le traitement de 4 ADP maximum par jour, soit quatre doses de Breakyl[®] maximum.
- Si on dénombre plus de 4 ADP par jour sur une période de 4 jours consécutifs, le traitement de fond morphinique doit être réévalué (posologie ou changement de spécialité).
- En cas de modification du traitement de fond morphinique, la dose de Breakyl[®] doit être réévaluée et réadaptée.

Titration de la spécialité Effentora®:

"Identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Cette dose optimale doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables"



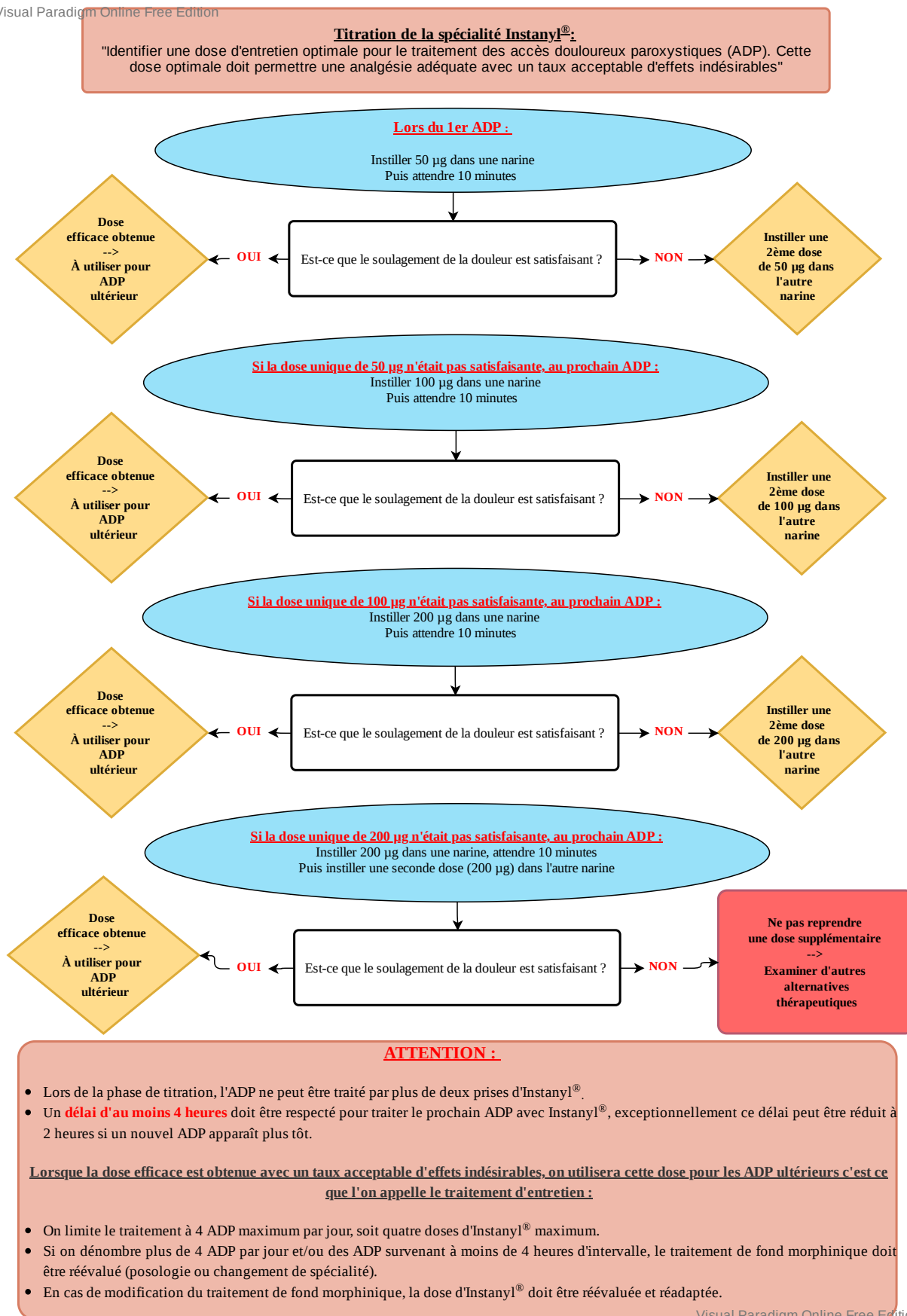


ATTENTION :

- Lors de la phase de titration, jusqu'à 4 comprimés de 100 µg ou 4 comprimés de 200 µg peuvent être utilisés pour traiter un seul ADP (répartir de chaque côté de la bouche les comprimés).
- Lors de la phase de titration, l'accès douloureux paroxystique ne peut être traité par plus de deux prises d'Effentora® à 30 minutes d'intervalle minimum.
- Un **délai d'au moins 4 heures** doit être respecté pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec Effentora®.

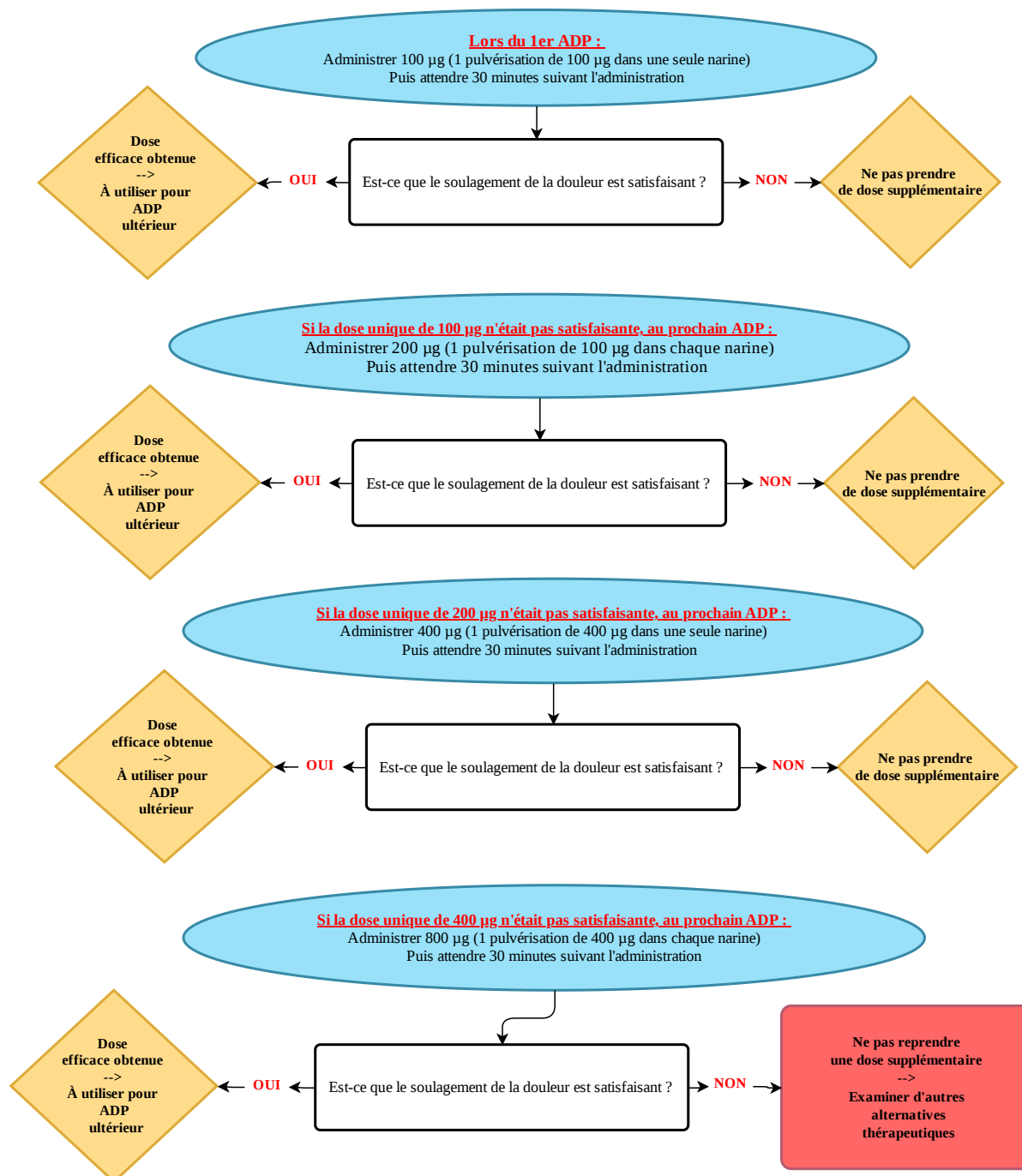
**Lorsque la dose efficace est obtenue avec un taux acceptable d'effets indésirables,
on utilisera cette dose pour les ADP ultérieurs
c'est ce que l'on appelle le traitement d'entretien :**

- On limite le traitement de 4 ADP maximum par jour, soit quatre doses d'Effentora® maximum.
- Si on dénombre plus de 4 ADP par jour et pendant plus de 4 jours consécutifs, le traitement de fond morphinique doit être réévalué (posologie ou changement de spécialité).
- En cas de modification du traitement de fond morphinique, la dose d'Effentora® doit être réévaluée et réadaptée.



Titration de la spécialité Pecfent® :

"Identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Cette dose optimale doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables"



ATTENTION :

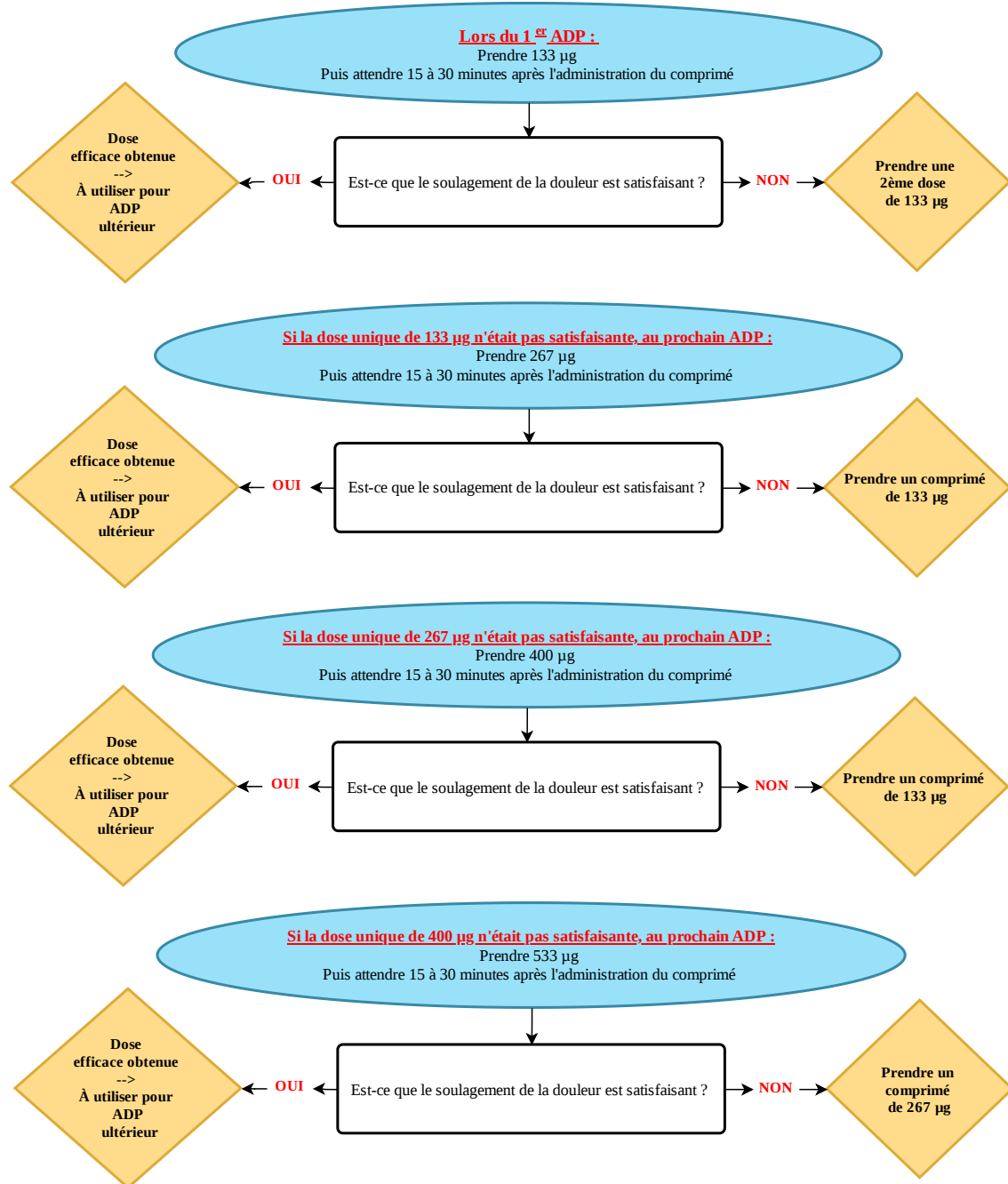
- Lors de la phase de titration, l'accès douloureux paroxystique ne peut être traité par plus d'une prise de Pecfent[®].
- Un **délai d'au moins 4 heures** doit être respecté pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec Pecfent[®].

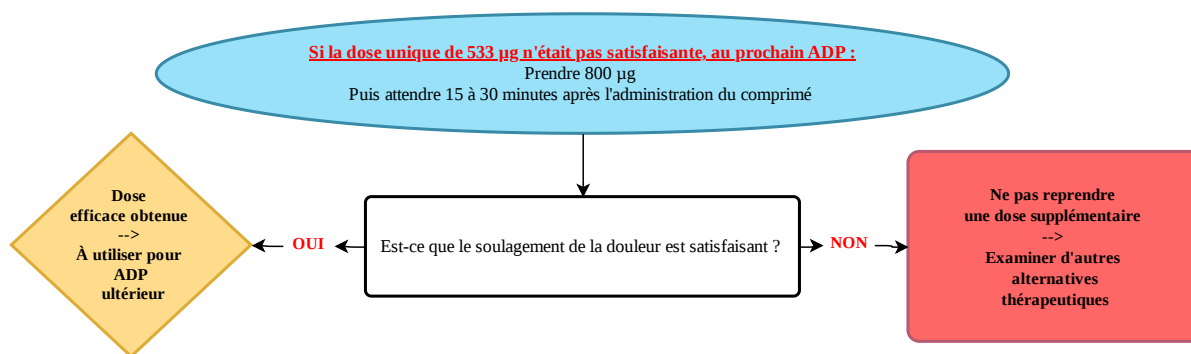
Lorsque la dose efficace est obtenue avec un taux acceptable d'effets indésirables, on utilisera cette dose pour les ADP ultérieurs c'est ce que l'on appelle le traitement d'entretien :

- On limite le traitement de 4 ADP maximum par jour, soit quatre doses de Pecfent[®] maximum.
- Si on dénombre plus de 4 ADP par jour, le traitement de fond morphinique doit être réévalué (posologie ou changement de spécialité).
- En cas de modification du traitement de fond morphinique, la dose d'entretien de Pecfent[®] doit être réévaluée et réadaptée.

Titration de la spécialité Recivit[®]:

"Identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Cette dose optimale doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables".





ATTENTION :

- Lors de la phase de titration, l'accès douloureux paroxystique ne peut être traité par plus de deux prises de Recivit[®].
- Un **délai d'au moins 4 heures** doit être respecté pour traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec Recivit[®].

Lorsque la dose efficace est obtenue avec un taux acceptable d'effets indésirables, on utilisera cette dose pour les ADP ultérieurs c'est ce que l'on appelle le traitement d'entretien :

- On limite le traitement de 4 ADP maximum par jour, soit quatre doses de Recivit[®] maximum.
- Si on dénombre de plus de 4 ADP par jour et pendant plus de 4 jours consécutifs, le traitement de fond morphinique doit être réévalué (posologie ou changement de spécialité).
- En cas de modification du traitement de fond morphinique, la dose de Recivit[®] doit être réévaluée et réadaptée.

Annexe 16 : Proposition de « fiches patients » pour le bon usage des spécialités de FAR - Celles-ci devront être validées par les autorités sanitaires avant toute diffusion et utilisation

ABSTRAL®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

ABSTRAL® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. ABSTRAL® est un comprimé sublingual. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville.

Les comprimés se conservent à température ambiante dans son emballage à l'abri de la lumière.



Si le blister du comprimé est endommagé, il ne faut en aucun cas l'utiliser.

Éliminer celui-ci selon la procédure décrite ci-après.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Chaque unité d'ABSTRAL® est scellée dans une alvéole individuelle. Il ne faut pas les ouvrir par avance. Le délai d'action est de 15 minutes environ.

1. Au moment de la prise du comprimé sublingual d'ABSTRAL® : Détacher une alvéole de la plaquette. Puis extraire délicatement le comprimé sublingual en retirant l'opercule en aluminium de l'alvéole
2. Placer immédiatement le comprimé sous la langue jusqu'à dissolution complète (environ 15 secondes)



**Ne pas extraire le comprimé du blister en le poussant →
Risque d'écraser celui-ci, le rendant inutilisable**

Ne pas mâcher, croquer ou avaler le comprimé → diminuerait son effet

Ne pas boire, ni manger pendant l'administration d'ABSTRAL®

Attendre **au moins 2 heures** avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec ABSTRAL®, sans dépasser 4 prises d'ABSTRAL® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour)

→ Respecter la posologie prescrite par votre médecin

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS ENDOMMAGÉS, PÉRIMÉS

Les unités d'ABSTRAL® endommagées, périmées ou non utilisées doivent être rapportées à la pharmacie et non jetées dans la poubelle.

Tenir hors de portée des enfants les médicaments restants, périmés, ou endommagés

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets indésirables :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, maux de tête, fatigue, vertige
- Liés à son mode d'administration : l'application peut parfois causer une sécheresse ou ulcération buccale, une inflammation de la bouche, une altération du goût

→ Si apparition d'effets indésirables, demander conseils à votre pharmacien ou médecin



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension → contacter immédiatement votre médecin

CONSEILS

- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- En cas de sécheresse buccale, boire un verre d'eau avant l'application d'ABSTRAL®
- La prise d'ABSTRAL® est déconseillée avec la prise d'alcool, de pamplemousse, de millepertuis
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivant la prise d'ABSTRAL® du fait du risque de somnolence, de vertiges, et parfois de troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

ACTIQ®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

ACTIQ® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. ACTIQ® est un comprimé avec applicateur buccal. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville.

Les comprimés se conservent à température ambiante dans son emballage à l'abri de la lumière.



Si le blister du comprimé est endommagé, il ne faut en aucun cas l'utiliser.

Éliminer celui-ci selon la procédure décrite ci-après.

COMMENT PRENDRE CE MÉDICAMENT ?

Chaque unité d'ACTIQ® est scellée dans un blister. Il ne faut pas les ouvrir par avance. Le délai d'action est de l'ordre de 4 à 5 minutes.

1. Ouvrir le blister au moment de son utilisation en coupant à l'aide d'une paire de ciseaux l'extrémité du blister
2. Sortir l'unité et le placer immédiatement contre la face interne de la joue
3. Frotter le comprimé en continu à l'aide de l'applicateur buccal
4. L'unité d'ACTIQ® va se dissoudre en environ 15 minutes

Ne pas mâcher, croquer ou avaler le comprimé → Cela diminuerait son effet

Ne pas boire, ni manger pendant l'administration d'ACTIQ®

Attendre **au moins 4 heures** avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec ACTIQ®, sans dépasser 4 prises d'ACTIQ® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour)

→ Respecter la posologie prescrite par votre médecin

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS USAGÉS, ENDOMMAGÉS, PÉRIMÉS

- Si le comprimé n'est pas totalement dissous, endommagé, périmé : faire fondre sous l'eau chaude le reste du comprimé et jeter l'applicateur dans le container
- Si le comprimé est totalement dissous : placer l'applicateur dans le container

Tenir hors de portée des enfants les médicaments utilisés ou non, périmés mais aussi le container. Lorsque le container est rempli, rapporter le à la pharmacie

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets secondaires :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, somnolence, sensation de vertige, fatigue, maux de tête, confusion
- Liés au mode d'administration : l'application peut parfois causer une sécheresse ou ulcération buccale, une inflammation de la bouche, une altération du goût
- ACTIQ® peut causer des caries dentaires car il contient du glucose → une bonne hygiène buccale est recommandée

→ Si apparition d'effets indésirables, demander conseils à votre pharmacien ou médecin



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension → Retirer l'unité d'ACTIQ® de la bouche et contacter immédiatement votre médecin

CONSEILS

- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- En cas de sécheresse buccale, boire un verre d'eau avant l'application d'ACTIQ®
- La prise d'ACTIQ® est déconseillée avec la prise d'alcool, de pamplemousse, de millepertuis
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivant la prise d'ACTIQ® du fait du risque de somnolence, de vertiges, et parfois de troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

BREAKYL®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

BREAKYL® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. BREAKYL® est un film orodispersible. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville.

Les films orodispersibles se conservent à température ambiante dans son emballage à l'abri de la lumière.



Si le blister du film orodispersible est endommagé, il ne faut en aucun cas l'utiliser.

Éliminer celui-ci selon la procédure décrite ci-après.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Chaque unité de BREAKYL® est scellée dans un blister. Il ne faut pas les ouvrir par avance.

1. Ouvrir le blister au moment de son utilisation
2. Humidifier l'intérieur de sa joue avec un verre d'eau ou avec sa langue
3. Prendre le film entre l'index et le pouce (les mains doivent être sèches et propres) de telle manière à avoir le côté rose du côté du pouce
4. Placer immédiatement en contact avec la face interne de la joue la face rose du film orodispersible, laissant apparent la face blanche.
5. Le maintenir en place pendant au moins 5 secondes afin d'améliorer son adhérence.
6. L'unité de BREAKYL® va se dissoudre en environ 15 et 30 minutes

Ne pas mâcher, ni avaler ou toucher avec les doigts et/ou la langue → Cela diminuerait son effet.

Il est possible de boire 5 minutes après l'application mais il est impossible de manger pendant la dissolution de BREAKYL®.

En cas d'application de plusieurs films de BREAKYL® simultanément, il est conseillé de les répartir sur la muqueuse droite et gauche des joues.

Attendre **au moins 4 heures** avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec BREAKYL®, sans dépasser 4 prises de BREAKYL® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour).

→ Respecter la posologie prescrite par votre médecin

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS ENDOMMAGÉS, PÉRIMÉS

Les unités de BREAKYL® endommagées, périmées ou non utilisées au terme du traitement doivent être rapportées à la pharmacie et non jetées dans la poubelle.

Tenir hors de portée des enfants les médicaments non utilisés, périmés, ou endommagés

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets secondaires :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, somnolence, sensation de vertige, maux de tête, une sécheresse buccale
- Lié à son mode d'administration : inflammation de la muqueuse buccale, douleur buccale

→ Si apparition demander conseils à votre pharmacien ou médecin



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension → Retirer l'unité de BREAKYL® de la bouche et contacter immédiatement le médecin.

CONSEILS

- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- La prise de BREAKYL® est déconseillée avec la prise d'alcool, le millepertuis et le pamplemousse
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivant la prise de BREAKYL® du fait d'un risque de somnolence, de vertiges, et parfois de troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

EFFENTORA®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

EFFENTORA® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. EFFENTORA® est un comprimé buccogingival. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville. Les comprimés se conservent à température ambiante dans son emballage à l'abri de la lumière.



Si le blister du comprimé est endommagé, il ne faut en aucun cas l'utiliser.

Éliminer celui-ci selon la procédure décrite ci-après.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Chaque unité d'EFFENTORA® est scellée dans une alvéole individuelle. Il ne faut pas les ouvrir par avance. Le délai d'action est de l'ordre de 10 minutes.

1. Au moment de la prise d'EFFENTORA® : Détacher une alvéole de la plaquette. Puis extraire délicatement le comprimé retirant l'opercule de l'alvéole
2. Placer immédiatement celui-ci dans la cavité buccale, près d'une molaire entre la joue et la gencive ou sous la langue jusqu'à désintégration complète (environ 14 à 25 minutes)
3. Si le comprimé n'est pas totalement désintégré au bout de 30 minutes, avaler le avec un verre d'eau



Ne pas essayer d'extraire le comprimé en le poussant sur l'alvéole → Risque d'écraser celui-ci, le rendant inutilisable

Ne pas mâcher, croquer ou avaler le comprimé → Cela diminuerait son effet
Ne pas boire, ni manger pendant l'administration d'EFFENTORA®

Attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec EFFENTORA®, sans dépasser 4 prises de EFFENTORA® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour)

→ Respecter la posologie prescrite par votre médecin

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS USAGÉS, ENDOMMAGÉS, PÉRIMÉS

Les unités d'EFFENTORA® endommagées, périmées ou non utilisées au terme du traitement doivent être rapportées à la pharmacie et non jetées dans la poubelle.

Tenir hors de portée des enfants les médicaments non utilisés, périmés, ou endommagés

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets secondaires :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, somnolence, sensation de vertige, maux de tête
- À cause du mode d'administration : peut parfois causer une sécheresse ou ulcération buccale, une inflammation de la bouche, une altération du goût ;
- Au niveau du site d'administration : saignement, gonflement, anesthésie, irritation

➔ Si apparition demander conseils à votre pharmacien ou médecin



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension → Retirer l'unité d'EFFENTORA® de la bouche et contacter immédiatement le médecin

CONSEILS

- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- En cas de sécheresse buccale, boire un verre d'eau avant l'application d'EFFENTORA®
- La prise d'EFFENTORA® est déconseillée avec la prise d'alcool, de pamplemousse, de millepertuis
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivant la prise d'EFFENTORA® peut causer un effet de somnolence, des vertiges, et parfois des troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

INSTANYL®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

INSTANYL® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. INSTANYL® est une solution pour pulvérisation nasale. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville.

Les flacons se conservent en position verticale à température ambiante dans le boîtier fourni avec une sécurité enfant.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Le flacon d'INSTANYL® ne doit être sorti de l'emballage extérieur sécurisé qu'au moment de l'administration. Le délai d'action est de 2 à 5 minutes.

1. Lors de la 1^{ère} utilisation : le flacon doit être amorcé c'est-à-dire : actionner (environ 3 à 4 fois) le dispositif dans l'air jusqu'à percevoir une fine brume. Cette procédure doit être faite dans une zone bien aérée sans diriger l'embout vers soi ou une autre personne et à l'écart d'objets.
2. Lors de l'administration, il est impératif d'être debout ou assis.
3. Administrer uniquement dans une seule narine une dose soit une pulvérisation.
4. L'administration est rarement ressentie et inodore → Ne pas réadministrer une seconde dose en cas de doute.
5. Une fois l'administration effectuée, nettoyer l'embout et ranger le flacon dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

NB : Si le flacon n'est pas utilisé pendant une durée supérieure à 7 jours → Le réamorcer en appuyant uniquement une fois dans l'air avant l'administration.

Attendre au moins 4 heures (exceptionnellement 2 heures) avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec INSTANYL®, sans dépasser 4 prises de INSTANYL® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour).

→ **Respecter la posologie prescrite par votre médecin**

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS ENTAMÉS, ENDOMMAGÉS, PÉRIMÉS

Si le flacon est endommagé, périmé, ou plus utilisé : placer le dans son emballage extérieur sécurisé et le rapporter à la pharmacie.

Tenir hors de portée des enfants les flacons neufs, entamés, endommagés, ou périmés

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets secondaires :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, somnolence, sensation de vertige, céphalée, bouffées de chaleur, irritation de la gorge

→ Si apparition demander conseils à votre pharmacien ou médecin



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension → Contacter immédiatement le médecin

CONSEILS

- Ne pas se moucher immédiatement après la pulvérisation
- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical : par exemple éviter l'utilisation concomitante avec un décongestionnant nasal
- Absence de décompte de doses sur le flacon : noter les prises afin de savoir le nombre de doses restantes
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- La prise d'INSTANYL® est déconseillée avec la prise d'alcool, le millepertuis et le jus de pamplemousse
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivant la prise d'INSTANYL® du fait d'un risque de somnolence, de vertiges, et parfois de troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

PECFENT®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

PECFENT® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. PECFENT® est une solution pour pulvérisation nasale. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville.

Les flacons se conservent à température ambiante dans le boîtier fourni avec une sécurité enfant.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Le flacon de PECFENT® ne doit être sorti de son boîtier avec sécurité enfant qu'au moment de l'administration. Le délai d'action est de 10 minutes.

1. Lors de la 1^{ère} utilisation : le flacon doit être amorcé c'est-à-dire enlever le capuchon transparent de protection de l'embout et actionner le dispositif. Répéter l'opération jusqu'au passage des deux traits rouges dans la fenêtre du compteur à une barre verte. Cette étape doit être effectuée dans une pièce aérée et loin de soi et d'autres personnes.
2. Lors de l'administration, il est impératif d'être assis, et de fermer une des 2 narines avec son doigt.
3. Administrer une dose soit une pulvérisation en dirigeant celle-ci vers la paroi interne du nez.
4. L'administration est rarement ressentie et est inodore → Ne pas réadministrer une seconde dose en cas de doute (un clic sonore se produit et le nombre indiqué au niveau du compteur de doses augmente, signalant que la dose a bien été administrée). Le flacon est terminé lorsque le compteur indique en rouge le chiffre « 8 ».
5. Une fois l'administration effectuée, rester assis environ 1 minute minimum puis nettoyer l'embout et ranger le flacon dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

NB : Si le flacon n'est pas utilisé pendant une durée supérieure à 5 jours → Amorcer le flacon en appuyant uniquement une fois dans le vide avant une nouvelle administration.

Attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec PECFENT®, sans dépasser 4 prises de PECFENT® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour).

→ **Respecter la posologie prescrite par votre médecin**

ÉLIMINATION DU PRODUIT ENTAMÉ, ENDOMMAGÉ, PÉRIMÉ

Si le flacon n'est plus utilisé, ou périmé ou endommagé : si au niveau du compteur le chiffre est différent de « 8 », il faut éliminer les doses restantes en actionnant dans le vide le dispositif jusqu'à ce que le chiffre « 8 » apparaisse. Puis actionner 4 fois supplémentaires le dispositif, capuchonner le flacon, le placer dans le boîtier fourni et le rapporter à la pharmacie.

Les flacons non ouverts qui ne seront plus utilisés doivent être ramenés à la pharmacie sans effectuer les étapes précédentes.

Tenir hors de portée des enfants les flacons neufs, entamés, endommagés, ou périmés

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets secondaires :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, somnolence, sensation de vertige, maux de tête, saignements de nez, démangeaisons (brûlure nasale), altération du goût

➔ **Si apparition demander conseils à votre pharmacien ou médecin**



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension → contacter immédiatement le médecin

CONSEILS

- Une fois le flacon amorcé, la durée de conservation est de 60 jours maximum
- Ne pas se moucher immédiatement après la pulvérisation
- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical : par exemple éviter l'utilisation concomitante avec un décongestionnant nasal
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- La prise de PECFENT® est déconseillée avec la prise d'alcool, le millepertuis et le jus de pamplemousse
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivantes, PECFENT® peut causer un effet de somnolence, des vertiges, et parfois des troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

RECIVIT®

PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT

RECIVIT® est prescrit pour la prise en charge d'accès douloureux paroxystique (douleur supplémentaire à la douleur de fond, qui est spontanée et transitoire) chez un patient adulte atteint d'un cancer et ayant un traitement antalgique opioïde de fond équilibré. RECIVIT® est un comprimé sublingual. Il peut vous être délivré sur ordonnance en pharmacie de ville.

Les comprimés se conservent à température ambiante dans son emballage à l'abri de la lumière.



Si le blister du comprimé est endommagé, il ne faut en aucun cas l'utiliser.

Éliminer celui-ci selon la procédure décrite après.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT ?

Chaque unité de RECIVIT® est scellée dans un blister. Il ne faut pas les ouvrir par avance.

1. Ouvrir le blister au moment de son utilisation
2. Sortir l'unité et le placer immédiatement sous la langue le plus loin possible.
En cas de sécheresse buccale, humidifier la bouche avec de l'eau avant l'administration
3. L'unité de RECIVIT® va se dissoudre en environ 30 minutes.
4. Au bout de 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé, vous pouvez les avaler

Ne pas mâcher, croquer ou avaler le comprimé → Cela diminuerait son effet.
Ne pas boire, ni manger pendant l'administration de RECIVIT®.

Attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec RECIVIT®, sans dépasser 4 prises de RECIVIT® par jour (soit au maximum le traitement de 4 accès douloureux paroxystiques par jour).

→ Respecter la posologie prescrite par votre médecin

ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS USAGÉS, ENDOMMAGÉS, PÉRIMÉS

Les unités de RECIVIT® endommagées, périmées ou non utilisées au terme du traitement doivent être rapportées à la pharmacie et non jetées dans la poubelle.

Tenir hors de portée des enfants les médicaments non utilisés, périmés, ou endommagés

EFFETS INDÉSIRABLES

Ils ne sont pas systématiques mais il est possible de ressentir des effets secondaires :

- Les plus fréquents : nausée, vomissement, constipation, somnolence, sensation de vertige, confusion
- À cause du mode d'administration : l'application peut parfois causer une sécheresse ou ulcération buccale, une inflammation de la bouche, une altération du goût
- Au niveau du site d'administration : irritation, douleur

➔ **Si apparition demander conseils à votre pharmacien ou médecin**



Si vous ressentez une somnolence importante, des difficultés à respirer, une chute de tension ➔ Retirer l'unité de RECIVIT® de la bouche et contacter immédiatement le médecin

CONSEILS

- Ne prenez aucun autre médicament sans avis médical
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le nombre de prises sans avis médical
- En cas de sécheresse buccale, boire un verre d'eau avant l'application de RECIVIT®
- La prise de RECIVIT® est déconseillée avec la prise d'alcool, de pamplemousse, de millepertuis
- Éviter la conduite ou l'utilisation de machines dans les heures suivant la prise de RECIVIT® du fait d'un risque de somnolence, de vertiges, et parfois de troubles de la vision
- Afin d'éviter les nausées et les vomissements, boire de l'eau entre les repas, manger lentement et faire plusieurs petits repas dans la journée
- Afin d'éviter la constipation, boire 1,5L d'eau par jour, avoir une alimentation riche en fibre

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 juin 2021

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Johan THIERY <u>Sujet :</u> MÉSUSAGES DU FENTANYL TRANSMUQUEUX ANALYSE DES DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE POUR LA RÉGION GRAND EST DE 2016 À 2019 <u>Jury :</u> Président et Co-Directeur : M. Lue FERRARI, Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie de Nancy Directeur : Mme Valérie GIBAJA-HENRION, Docteur en pharmacie – Praticien Hospitalier – CHRU Nancy Juges : Mme Marie SOCHA, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHRU Nancy Mme Dominique SEYER, Médecin-conseil chef à la Direction Régionale du Service Médical Grand Est	Vu, Nancy, le 25 mai 2021 <table border="0"><tr><td>Le Président du Jury Et Co-Directeur de Thèse</td><td>Directeur de Thèse</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>M. Lue FERRARI Professeur des Universités</td><td>Mme Valérie GIBAJA-HENRION Docteur en pharmacie Praticien Hospitalier</td></tr></table>	Le Président du Jury Et Co-Directeur de Thèse	Directeur de Thèse			M. Lue FERRARI Professeur des Universités	Mme Valérie GIBAJA-HENRION Docteur en pharmacie Praticien Hospitalier
Le Président du Jury Et Co-Directeur de Thèse	Directeur de Thèse						
							
M. Lue FERRARI Professeur des Universités	Mme Valérie GIBAJA-HENRION Docteur en pharmacie Praticien Hospitalier						
Vu et approuvé, Nancy, le 27.05.2021 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Pr. Raphaël DUVAL	Vu, Nancy, le 4.06.2021 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 11474c						

N° d'identification :

TITRE :

**MÉSUSAGES DU FENTANYL TRANSMUQUEUX
ANALYSE DES DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE POUR LA RÉGION GRAND EST DE
2016 À 2019**

Thèse soutenue le 25 juin 2021

Par Johan THIERY

RESUME :

Le fentanyl est un opioïde de synthèse environ 100 fois plus puissant que la morphine. Il est donc classé comme antalgique de palier III et fait partie des médicaments stupéfiants selon la législation française. À ce jour, en France, il existe 7 spécialités de fentanyl transmuqueux appelé aussi fentanyl d'action rapide (Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent®, Recivit®). Ces nouvelles formes galéniques furent une avancée majeure dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux. En effet, ces 7 spécialités présentent une unique indication, selon l'autorisation de mise sur le marché : le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients atteints d'un cancer, ceux-ci devant au préalable recevoir un traitement de fond opioïde équilibré pour les douleurs chroniques cancéreuses. Cependant, le fentanyl, de par sa classe pharmacologique et sa galénique, expose à des risques d'abus et de dépendance élevés. Cette problématique se révèle non négligeable suite à des prescriptions hors AMM et est confirmée tant par la littérature que par les données du suivi national d'addictovigilance et de pharmacovigilance mis en place à partir de 2009 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Une étude a été menée à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie sur une période de 4 ans (2016 – 2019), en région Grand Est, afin d'évaluer la typologie (sexe, classe d'âge, affection longue durée ou non, type de prescripteurs, doctor shopping...) des patients bénéficiant d'un remboursement de fentanyl à action rapide et de la comparer aux données nationales. Les résultats montrent qu'une proportion importante de remboursements de fentanyl à action rapide se fait également en région Grand Est, voire même de façon plus élevée qu'au niveau national, dans le cadre du hors AMM, notamment sans pathologie cancéreuse. De plus, on retrouve aussi un grand nombre de patients qui ont une pathologie cancéreuse et une prescription de fentanyl à action rapide, cependant, ceux-ci n'ont pas de traitement de fond opioïde pour leurs douleurs chroniques cancéreuses.

Ainsi, des propositions ont été faites par les experts vigilants, se déclinant de la restriction de la prescription à certains spécialistes ; à la participation à une formation habilitante ou non des prescripteurs. Il ressort aussi que la communication des données du suivi d'addictovigilance et pharmacovigilance est primordiale, afin de sensibiliser les acteurs de soins à la nécessité du respect de l'AMM lors de la prescription. Enfin, au niveau régional, nous avons élaboré des documents, à faire valider par les autorités de santé locales, pouvant aider les professionnels de santé dans la prescription et la délivrance des FAR.

MOTS CLES : Fentanyl transmuqueux – Méusage – Dépendance – Pharmacovigilance – Addictovigilance
– Accès Douloureux Paroxystique – Indication hors AMM

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme le Docteur Valérie GIBAJA-HENRION	CEIP-A – CHRU Nancy	Expérimentale ☐
Co-Directeur : M. le Professeur Luc FERRARI	Faculté de Pharmacie de Nancy	Bibliographique ☒
		Thème 3

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---