



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-theses-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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**RISQUES DES ABUS ET DEPENDANCES
AU FENTANYL**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 novembre 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Natacha ZAUG**
née le 02 avril 1984 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :

M. Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Mme Valérie GIBAJA-HENRION, Docteur en Pharmacie - Praticien attaché, CHU Nancy

M. Henri LAMBERT, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, CHU Nancy

Mme Dominique SEYER, Médecin conseil, Service Médical du Nord-Est

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSE Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD Anglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET Directeur

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

SERMENT DES APOTHICAires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



Remerciements

A Monsieur Luc FERRARI

Maître de conférences

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'apporter votre regard critique sur ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Madame Valérie GIBAJA-HENRION,

Docteur en pharmacie

Merci d'avoir accepté de diriger et juger ce sujet. Vos précieux conseils, votre disponibilité, votre gentillesse et votre confiance m'ont beaucoup aidée dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur Henri LAMBERT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ce sujet que vous connaissez si bien. Vos observations et vos remarques émises lors de la préparation de ce travail ont été particulièrement enrichissantes.

A Mme Dominique SEYER

Médecin conseil au Service Médical du Nord-Est

Merci de vous être rendue disponible pour participer au jury de cette soutenance. Merci également pour les données transmises par le service médical, elles m'ont permis de mener à bien ce travail.

A MON MARI,

Merci pour ton soutien, ta patience et ton amour qui furent indispensables au cours de ces six années de faculté et tout au long de ce travail.

Avec tout mon amour.

A MES PARENTS,

Je vous remercie de tout cœur pour votre soutien, vos encouragements et votre patience au cours de ces longues années d'études. Vous m'avez donné la chance d'exercer ce métier. Que cette thèse soit le témoignage de ma grande affection.

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE,

Un grand merci pour votre soutien et vos multiples encouragements parmi lesquels certains ne me quittaient plus : « où en est ta thèse ? », « as-tu une date de soutenance ? ». Merci encore pour votre patience.

A MES AMIS,

Merci pour tous ces moments de plaisir et de détente que l'on a partagés. Ils m'ont permis de ne pas être submergée par ce travail et de pouvoir ainsi rester concentrée.

Table des matières

Table des annexes	4
Table des tableaux	5
Table des figures et graphiques	7
INTRODUCTION.....	8
PREMIERE PARTIE --- Généralités sur le fentanyl.....	11
1 Structure chimique	13
2 Présentation.....	13
2.1 Introduction [9].....	13
2.2 Les différentes formes galéniques	14
2.3 Les spécialités et leurs indications.....	19
2.4 Rappels sur les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants	22
3 Propriétés	23
3.1 Propriétés pharmacocinétiques [4, 14-16]	23
3.2 Propriétés pharmacodynamiques [15]	31
4 Effets indésirables à court et long terme	35
4.1 Effets indésirables [19]	35
4.2 Surdosage	36
4.3 Syndrome de sevrage	37
4.4 Précautions d'utilisation [11, 19]	37
DEUXIEME PARTIE --- Mésusage, abus et dépendance.....	39
1 Introduction.....	42
2 Définition des psychotropes	42
2.1 Les psychotropes	42

2.2	Les drogues.....	43
3	Les différents comportements de consommation des psychotropes	45
3.1	Les différents comportements : de l'usage à la dépendance [22-25]	45
3.2	Les mécanismes de la dépendance [22, 26-32].....	47
4	Le détournement.....	56
4.1	Généralités	56
4.2	Typologie des détournements [37].....	56
4.3	Mésusage.....	56
4.4	Abus.....	57
5	L'addictovigilance, surveillance des abus et mésusages.....	58
5.1	Le réseau national des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) [38]	58
5.2	L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS).....	63
6	Le détournement de fentanyl	67
6.1	Effets recherchés lors de la consommation de fentanyl [49]	67
6.2	Méthodes de détournement du fentanyl.....	67
6.3	Potentiel d'abus, de dépendance et de toxicité du fentanyl [51].....	69
6.4	Signalements de détournements en France	78
6.5	Le mauvais usage des patchs de fentanyl et les risques de surdose évitables	85
6.6	Cas particulier de l'exposition accidentelle aux comprimés d'Actiq® (comprimés buccaux de fentanyl) chez les enfants	93
7	Plans de Gestion des Risques (PGR) et d'Addictovigilance du fentanyl [119-122]	94
7.1	Objectifs des PGR	94
7.2	Aspects spécifiques de l'addictovigilance [123]	94

7.3 PGR des nouvelles formes galéniques de fentanyl.....	95
TROISIEME PARTIE --- Etude sur les données de prescriptions d'Actiq® et de Durogésic® entre 2007 et 2009 dans les officines de Lorraine (hors Moselle)	
1 Introduction.....	107
2 Matériel et méthodes	107
3 Données	108
3.1 Nombre de boîtes de fentanyl remboursées	108
3.2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe	111
3.3 Répartition des prescripteurs selon leur spécialité	116
3.4 Problèmes d'abus d'Actiq® et de Durogésic®	120
4 Conclusion.....	126
5 Discussion	128
5.1 Introduction	128
5.2 Signalements des cas en France.....	128
5.3 Autres études en France : enquêtes ASOS de 2007 à 2009 [125-127]	129
CONCLUSION.....	132
ANNEXES.....	137
BIBLIOGRAPHIE.....	171

Table des annexes

ANNEXE 1 : Définitions de « l'abus d'une substance » et de « la dépendance à une substance » selon le DSM-IV et la CIM-10 [129, 130]	138
ANNEXE 2 : Mise en évidence du renforcement positif des drogues chez le rat [30]	143
ANNEXE 3 : Tableau des effets résumés des substances psycho-actives [131]..	144
ANNEXE 4 : Plaquette de présentation des CEIP-A	146
ANNEXE 5 : Fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'un cas d'abus d'une substance	148
ANNEXE 6 : Extraits du rapport annuel pour 2005 [44].....	150
ANNEXE 7 : Extraits du rapport annuel pour 2006 [1].....	151
ANNEXE 8 : Extraits du rapport annuel pour 2007 [46].....	155
ANNEXE 9 : Extraits du rapport annuel pour 2008 [48].....	157
ANNEXE 10 : Extraits du rapport annuel pour 2009 [2].....	160
ANNEXE 11 : Résumé des déclarations signalées à Santé Canada de 1992 à 2007, d'effets indésirables ayant entraîné un décès suite à l'utilisation de patchs de fentanyl [132]	162
ANNEXE 12 : Répartition des patients sous Actiq® hors ALD selon leur âge	163
ANNEXE 13 : Répartition des patients sous Durogésic® hors ALD selon leur âge	164
ANNEXE 14 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Actiq® hors ALD	165
ANNEXE 15 : Répartition des prescripteurs de Durogésic® selon leur spécialité ..	166
ANNEXE 16 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Durogésic® hors ALD.....	169

Table des tableaux

Tableau 1 : Les différentes formes galéniques du fentanyl et leurs indications [11]	19
Tableau 2 : Les différentes formes galéniques des dérivés du fentanyl et leurs indications [12]	21
Tableau 3 : Comparaison des propriétés des morphiniques [14-16].....	24
Tableau 4 : Les différents récepteurs et leurs actions [17]	32
Tableau 5 : Coefficients de conversion estimés des principaux opioïdes de niveaux 2 et 3 selon l'OMS [18].....	33
Tableau 6 : Table de conversion spécifique du fentanyl transdermique selon les résumés des caractéristiques des produits [11].....	34
Tableau 7 : Les catégories d'usage détourné de médicaments [37].....	56
Tableau 8 : Décès par overdose chez des toxicomanes [58-83]	70
Tableau 9 : Décès par overdose chez des professionnels de santé [84-88]	72
Tableau 10 : Répartition des overdoses selon les villes et Etats aux Etats-Unis [78]	73
Tableau 11 : Les différentes notifications spontanées de 2002 à 2009	78
Tableau 12 : Les différents signalements recueillis par le dispositif OSIAP de 2002 à 2009	79
Tableau 13 : Les différents signalements concernant Actiq® recueillis par le système OPPIDUM de 2002 à 2009.....	80
Tableau 14 : Les différents signalements concernant Durogesic® recueillis par le système OPPIDUM de 2002 à 2009.....	81
Tableau 15 : Cas de décès liés au fentanyl et à ses dérivés extraits de la base de données DRAMES de 2002 à 2008.....	82
Tableau 16 : Les cas signalés par le réseau des CRPV de 2002 à 2009	84
Tableau 17 : Différences entre Durogesic® et Durogesic® D-TRANS® [101]	86

Tableau 18 : Taille et contenance en fentanyl de Durogésic® et Matrifén®	87
Tableau 19 : Nombre de patients ayant obtenu un remboursement de boîtes d'Actiq® et nombre de boîtes d'Actiq® remboursées	108
Tableau 20 : Nombre de patients ayant obtenu un remboursement de boîtes de Durogésic® et nombre de boîtes de Durogésic® remboursées	110
Tableau 21 : Répartition des patients sous Actiq® selon leur âge.....	111
Tableau 22 : Répartition des patients sous Durogésic® selon leur âge.....	113
Tableau 23 : Répartition des prescripteurs d'Actiq® selon leur spécialité	116
Tableau 24 : Répartition des prescripteurs de Durogésic® selon leur spécialité (ANNEXE 15)	118
Tableau 25 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de sucettes d'Actiq® qui leur sont remboursées par semaine	120
Tableau 26 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de boîtes d'Actiq® qui leur sont remboursées hors ALD par semaine.....	121
Tableau 27 : Répartition des patients selon le nombre de patchs de Durogésic® remboursés par mois.....	123
Tableau 28 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de boîtes de Durogésic® qui leur sont remboursées hors ALD.....	124

Table des figures et graphiques

Figure 1 : Formules développées des dérivés phénylpipéridines	13
Figure 2 : Régions cérébrales et circuits neuronaux ou voies nerveuses du cerveau humain [22].....	49
Figure 3 : Anatomie dopaminergique cérébrale [26]	50
Figure 4 : Circuit de la récompense [26]	50
Figure 5 : Action des drogues sur la libération de dopamine [33].....	51
Figure 6 : Schéma du réseau de pharmacodépendance et d'addictovigilance [39]..	61
Figure 7 : Principe de l'iontophorèse appliqué au fentanyl [102]	87
Figure 8 : Evolution des indications en pourcentage, 2004-2009 [128]	130
Graphique 1 : Nombre de boîtes d'Actiq® remboursées au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009	109
Graphique 2 : Nombre de boîtes de Durogésic® remboursées au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009	110
Graphique 3 : Répartition des patients sous Actiq® hors ALD selon leur âge (ANNEXE 12)	112
Graphique 4 : Répartition des patients sous Durogésic® hors ALD selon leur âge	114
Graphique 5 : Répartition selon le sexe des patients ayant une prescription d'Actiq® hors ALD au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009.....	115
Graphique 6 : Répartition selon le sexe des patients ayant une prescription de Durogésic® hors ALD au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009	115
Graphique 7 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Actiq® hors ALD (ANNEXE 14)	117
Graphique 8 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Durogésic® hors ALD (ANNEXE 16)	119

INTRODUCTION

Au début des années 1960, le docteur Paul Janssen a découvert un opioïde synthétique environ cent fois plus puissant que la morphine, le fentanyl. Les principaux effets thérapeutiques de cette molécule sont des effets sédatifs et analgésiques. Le fentanyl constitue actuellement une alternative intéressante aux traitements des douleurs chroniques stables, intenses et résistantes aux autres antalgiques. Sa forte puissance d'action est un atout thérapeutique certain, mais constitue également un danger. En effet, ses effets secondaires (troubles digestifs, somnolence, confusion, dépression respiratoire...) sont aussi très importants. Jusque dans les années 1990, le fentanyl était réservé à l'usage hospitalier. Depuis, il est disponible en ville et le nombre de formes galéniques renfermant du fentanyl ne cesse d'augmenter (dispositifs transdermiques, comprimés sublinguaux, spray nasal...).

Au niveau mondial, les prescriptions légales de fentanyl ont plus que triplé entre 2000 et 2006 [1]. L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) met en garde en 2009 sur le fait qu'une plus grande disponibilité de stupéfiants à des fins médicales légitimes peut accroître le risque de détournement et d'abus [2]. Les détournements, abus et mésusages de fentanyl ont été décrits pour la première fois aux Etats-Unis, mais il s'agit en réalité d'un phénomène mondial. On y retrouve les détournements ou abus de médicaments délivrés sur ordonnance ainsi que les fabrications et ventes illicites. L'OICS rappelle aux gouvernements que « dans certaines régions du monde, l'abus de médicaments délivrés sur ordonnance a déjà dépassé celui de drogues illicites traditionnelles comme l'héroïne et la cocaïne » [3]. De nombreux décès par overdose de fentanyl ont été décrits chez les toxicomanes, mais également chez certains professionnels de santé (notamment des médecins et infirmiers anesthésistes). Les toxicomanes connaissent le fentanyl et ses analogues sous différents noms de rue tels que China white, Chinatown, Perc-a-pop, Lollipops... Souvent, ces molécules sont masquées et vendues comme imitation ou adultérant d'autres drogues illicites, en particulier de l'héroïne. Cette situation multiplie le risque d'overdose car le consommateur sous-estime la puissance d'action de la drogue qu'il utilise.

La première partie de ce travail présente le fentanyl, ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, ses différentes formes galéniques. Nous détaillerons également ses effets indésirables, les risques de surdosage et de syndrome de sevrage ainsi que quelques précautions d'utilisation.

La seconde partie dresse un état des lieux, notamment national, des cas de mésusages, abus et détournements de cette molécule. Après un rappel sur les psychotropes, nous développerons les différents comportements de consommation des drogues (de l'usage à la dépendance) et les types de détournements qui existent. Nous présenterons ensuite le réseau d'addictovigilance composé des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) en France et l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) qui intervient au niveau international. Le détournement du fentanyl en particulier sera alors étudié. L'importance des mauvais usages des patchs de fentanyl et les risques de surdose évitables seront mis en évidence et pour finir, cette partie abordera la mise en place des Plans de Gestion des Risques (PGR) notamment pour les nouvelles spécialités à base de fentanyl. Les PGR ont été mis en place à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), afin de minimiser les risques liés à ces formes et à leur utilisation.

La troisième et dernière partie est consacrée à l'étude des données des prescriptions d'Actiq® et de Durogesic® entre 2007 et 2009 dans les officines de Lorraine (hors Moselle). Ces données ont été transmises par le service médical de la région du Nord-Est. Les résultats chiffrés seront analysés et comparés aux résultats d'autres enquêtes habituellement réalisées par le réseau des CEIP, afin de faire un point sur les prescriptions de fentanyl, plus précisément en Lorraine, et de mettre en évidence d'éventuels comportements déviants.

PREMIERE PARTIE

Généralités sur le fentanyl

1 Structure chimique

2 Présentation

- 2.1 Introduction
- 2.2 Les différentes formes galéniques
- 2.3 Les spécialités et leurs indications
- 2.4 Rappels sur les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants

3 Propriétés

- 3.1 Propriétés pharmacocinétiques
- 3.2 Propriétés pharmacodynamiques

4 Effets indésirables à court et long terme

- 4.1 Effets indésirables
- 4.2 Surdosage
- 4.3 Syndrome de sevrage
- 4.4 Précautions d'utilisation

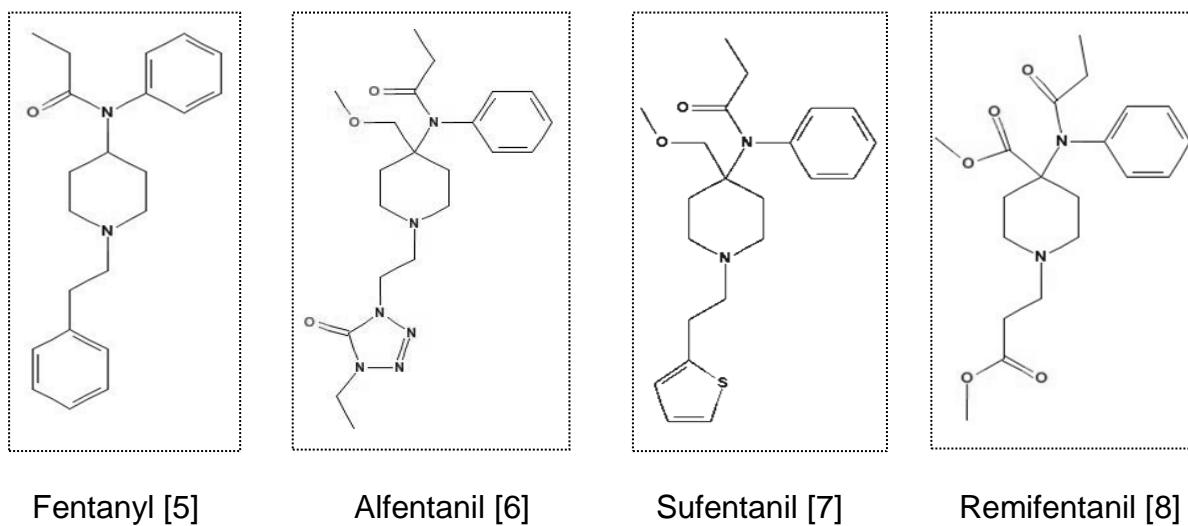
Structure chimique

Dénomination Commune Internationale (DCI) :

- Fentanyl ou
 - N-[1-phényl-4-pipéridyl]propionanilide

Le fentanyl est un opioïde synthétique, agoniste des récepteurs opioïdes μ . Il est le chef de file du groupe des 4-anilino-pipéridines et c'est un dérivé chimiquement apparenté à la mépiridine [4]. Il existe des dérivés du fentanyl qui sont uniquement utilisés en anesthésie : l'alfentanil, le sufentanil et le remifentanil (Figure 1).

Figure 1 : Formules développées des dérivés phénylpipéridines



Présentation

1.1 Introduction [9]

C'est au début des années 1960 que le fentanyl a été synthétisé pour la première fois par le laboratoire Janssen Pharmaceutica. Le docteur Paul Janssen et son équipe ont orienté leurs travaux sur la recherche d'opioïdes antalgiques susceptibles d'être utilisés en anesthésiologie. La phénopéridine fut synthétisée en 1960, suivie par le fentanyl en 1964.

1.2 Les différentes formes galéniques

1.2.1 Les formes injectables

La première indication du fentanyl fut l'anesthésie par voie intraveineuse. Peu de temps après, il fut reconnu comme antalgique majeur et utilisé lors de douleurs opératoires et postopératoires.



Le laboratoire de Paul Janssen s'est intéressé à l'évolution de la pratique de la chirurgie. En effet, les actes chirurgicaux sont devenus de plus en plus courts. Pour s'adapter à ces nouvelles pratiques, les chercheurs ont modifié la pharmacocinétique des molécules anesthésiantes afin d'obtenir une durée d'action plus courte. C'est ainsi qu'en 1975 est apparu le sufentanil (Sufenta®) avec une courte durée d'action. En 1986, un dérivé du sufentanil, l'alfentanil (Rapifen®) est mis sur le marché. L'alfentanil est caractérisé par une durée d'action « ultra courte » : un délai d'action d'une minute pour une durée d'action d'une douzaine de minutes.



A partir des années 1990, de nouvelles formes galéniques à base de fentanyl ont été développées afin de lutter contre les douleurs intenses et rebelles : douleurs opératoires et postopératoires, douleurs chroniques d'origine cancéreuse, accès douloureux paroxystiques chez des patients ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique.

1.2.2 Dispositifs transdermiques

Au milieu des années 1990, un système de dispositif transdermique contenant du fentanyl (Durogesic®, et récemment Matrifén® et les génériques) a été mis sur le marché. A sa mise sur le marché, l'indication était de traiter les douleurs chroniques stables d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques. Très récemment, en mars 2008, son indication a été étendue aux traitements des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Les systèmes transdermiques s'appliquent sur une peau propre, sèche et glabre. Chez l'enfant, le dispositif doit être préférentiellement appliqué au niveau de la partie supérieure du dos, afin qu'il ne puisse pas le retirer tout seul. Les patchs de fentanyl sont à garder pendant 3 jours (72 heures). Les dispositifs usagés doivent être collés dans le système de récupération fourni dans l'emballage. Ces dispositifs ainsi que les dispositifs non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie.



En 2006, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été délivrée par la commission européenne pour un dispositif transdermique iontophorétique (Ionsys®). Son usage est réservé aux patients hospitalisés. Il est indiqué dans le traitement des douleurs postopératoires aiguës modérées à sévères. Le médecin ou un(e) infirmier(e) applique le dispositif transdermique sur la peau du patient (sur le thorax ou sur le bras). Lorsque le patient ressent la douleur, il appuie sur un bouton situé sur le dispositif Ionsys® pour déclencher l'administration d'une dose de fentanyl (40 microgrammes). Le patient peut s'administrer jusqu'à 6 doses par heure, sans toutefois dépasser 80 doses par période de 24 heures. Le fonctionnement du système est interrompu au bout de 24 heures suivant l'administration de la première

dose ou lorsque le seuil de 80 doses a été atteint. Il doit alors être enlevé par un médecin ou un(e) infirmier(e).



1.2.3 Dispositifs orotransmuqueux et comprimés sublinguaux

En 2002, les comprimés de citrate de fentanyl avec applicateur buccal (Actiq®) sont apparus en France. Ils sont également appelés « sucettes » de fentanyl et ont un arôme de baie. L'administration de ce médicament se fait par voie buccale transmuqueuse. Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. A l'aide de l'applicateur, il faut frotter le comprimé contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut laisser fondre le comprimé au contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ou le croquer, car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale. L'unité d'Actiq® doit être consommée en 15 minutes. Après la consommation totale de ce médicament, l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet. Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude, puis l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container.



En 2008, des comprimés gingivaux effervescents à dissolution rapide (Effentora®) obtiennent une autorisation européenne de mise sur le marché. Après avoir retiré le comprimé de la plaquette thermoformée (blister Child Proof), le patient doit le placer

immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive, ou sous la langue). Le comprimé ne doit pas être sucré, mâché ou avalé. Il doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre sa désintégration, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes. Ces comprimés sont commercialisés en France depuis le 1^{er} février 2010.



En 2009, c'est au tour des comprimés sublinguaux Abstral® de faire leur apparition sur le marché européen. Ils sont commercialisés en France depuis juillet 2009. Les comprimés d'Absrtal® doivent être placés directement sous la langue, le plus loin possible. Ils ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être mâchés ni sucés. Les comprimés d'Abstral® sont des comprimés sublinguaux à dissolution rapide. Le fentanyl est absorbé rapidement, au cours des 30 minutes suivant l'administration.



Ces trois médicaments permettent la diffusion de fentanyl par voie orotransmuqueuse et sont indiqués dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'élimination des comprimés usagés et des comprimés non utilisés est réglementée. Tous ces comprimés doivent être rapportés en pharmacie pour y être détruits.

1.2.4 Spray nasal

Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été accordée en 2009 par la commission européenne pour un spray nasal contenant du fentanyl (Instanyl®). Sa commercialisation en France date du 1^{er} avril 2010. Le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. Du point de vue clinique, cette nouvelle forme galénique devait avoir une cinétique d'absorption plus rapide que le fentanyl avec applicateur buccal. D'après une étude du laboratoire, 65,7% des patients ont eu un soulagement plus rapide après administration de fentanyl par voie nasale qu'après administration de fentanyl avec applicateur buccal. Cependant, les limites méthodologiques n'ont pas permis de retenir la supériorité du fentanyl administré par voie nasale par rapport au fentanyl avec applicateur buccal [10]. Toutefois, la durée d'administration du fentanyl à l'aide du spray nasal est beaucoup plus rapide (quelques secondes) que la durée d'administration du fentanyl avec applicateur buccal (15 minutes). Instanyl® est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration du médicament. Avant d'utiliser ce médicament pour la première fois, le flacon pulvérisateur doit être amorcé jusqu'à ce qu'une fine brume soit formée (3 à 4 actionnements du flacon pulvérisateur sont généralement nécessaires). L'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation. En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de solution dans le flacon, les solutions pour pulvérisation nasale utilisées ou inutilisées doivent être systématiquement remises dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant et rapportées à la pharmacie.



1.3 Les spécialités et leurs indications

Tableau 1 : Les différentes formes galéniques du fentanyl et leurs indications [11]

Formes et Principes actifs	Spécialités	Indications
Injectable (voie Intra-Veineuse)	<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl Dakota Pharm® - Fentanyl Merck® - Fentanyl Panpharma® 	<ul style="list-style-type: none"> - En anesthésie et analgésie, dans les situations opératoires ou postopératoires (réservé à l'hôpital)
Citrate de fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl Renaudin® - Fentanyl Janssen® <p>Dosages : 0,1mg/2ml et 0,5mg/10ml</p>	
Injectable (voie péridurale)	<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl Panpharma® - Fentanyl Renaudin® 	<ul style="list-style-type: none"> - En analgésie péridurale obstétricale (le fentanyl peut être associé aux anesthésiques locaux à une dose comprise entre 30 et 100 µg) - En analgésie postopératoire par voie péridurale (la dose se situe entre 50 et 100 µg)
Citrate de fentanyl	<p>Dosages : 0,1mg/2ml et 0,5mg/10ml</p>	
Dispositif transdermique	<ul style="list-style-type: none"> - Durogésic® - Matrifén® + les génériques 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes
Fentanyl base	<p>délivrant 25, 50, 75 ou 100 µg de fentanyl par heure.</p> <p>Une boîte contient 5 patchs</p>	
Dispositif transdermique iontophorétique	<ul style="list-style-type: none"> - Ionsys® <p>Le système délivre 40µg/dose (durée d'une dose = 10 min). Maximum 240µg/h (soit 6 doses) et maximum 80 doses/24h</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des douleurs postopératoires aiguës modérées à sévères, uniquement en milieu hospitalier
Chlorhydrate de fentanyl		

Formes et Principes actifs	Spécialités	Indications
Comprimé avec applicateur buccal Citrate de fentanyl	- Actiq® Dosages : 200, 400, 600, 800, 1200 ou 1600 µg par comprimé Une boîte contient 3 sucettes	- Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse
Comprimé sublingual ou gingivojugual Citrate de fentanyl	- Abstral® Dosages : 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg par comprimé - Effentora® Dosages : 100, 200, 400, 600 ou 800 µg par comprimé	- Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter leurs douleurs chroniques d'origine cancéreuse
Spray nasal Citrate de fentanyl	- Instanyl® Dosages : 50, 100 et 200µg	- Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse

Remarque : Les indications pour la spécialité Durogesic® ont changé en mars 2008. Avant cette date, l'indication de cette spécialité était uniquement le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Depuis, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est étendue aux traitements des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

Tableau 2 : Les différentes formes galéniques des dérivés du fentanyl et leurs indications [12]

Formes et Principes actifs	Spécialités	Indications
Injectable (voie IV) Chlorhydrate d'alfentanil	<ul style="list-style-type: none"> - Rapifen® <p>Dosages :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1mg/2ml et • 5mg/10ml 	<ul style="list-style-type: none"> - Anesthésie - Anesthésie analgésique
Injectable (voie IV ou péridurale) Citrate de sufentanil	<ul style="list-style-type: none"> - Sufenta® + les génériques <p>Dosages :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10µg/2ml • 250µg/5ml et • 50µg/10ml 	<ul style="list-style-type: none"> - Anesthésie - Anesthésie analgésique - Analgésie obstétricale - Analgésie postopératoire - Sédation en soins intensifs, en anesthésie-réanimation et chez le patient ventilé
Injectable (voie IV ou en perfusion) Chlorhydrate de rémifentanil	<ul style="list-style-type: none"> - Ultiva® <p>Dosages :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1mg, • 2mg et • 5mg (poudre) 	<ul style="list-style-type: none"> - Anesthésie - Analgésie chez le patient ventilé, en soins intensifs

1.4 Rappels sur les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants

Le fentanyl est inscrit sur la liste des stupéfiants. De ce fait, il suit les règles de prescription et de délivrance de ces derniers.

1.4.1 Règles communes à tous les médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants [13]

Prescription :

- La prescription de ces médicaments doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée. Cette ordonnance doit comporter le nom, le prénom, l'âge, le sexe du malade et si nécessaire son poids et sa taille ;
- L'auteur de l'ordonnance doit indiquer en toutes lettres la dénomination du médicament, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage ;
- La durée maximale de prescription est limitée à 28 jours. Cette durée peut être réduite pour certains médicaments dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé ;
- La délivrance doit être fractionnée pour certains médicaments. Le prescripteur doit mentionner la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une fois ». Les médicaments concernés et les durées de traitement maximum correspondant à chaque fraction sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé ;
- Le chevauchement de plusieurs ordonnances concernant la prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants est interdit, sauf si le prescripteur porte une mention expresse sur l'ordonnance.

Dispensation :

- L'ordonnance est à présenter sous 3 jours à la pharmacie après sa rédaction ou après la fin de la fraction précédente. Si elle est présentée au-delà de ce délai, le traitement n'est délivré que pour le nombre de jours restants ;

- Le renouvellement n'est pas possible. Le chevauchement est interdit sauf mention expresse du prescripteur ;
- La copie de l'ordonnance est à conserver pendant 3 ans ;
- L'original est remis obligatoirement au patient après avoir apposé les mentions suivantes :
 - o le tampon de l'officine,
 - o le ou les numéros d'enregistrement,
 - o la date d'exécution et les quantités délivrées exprimées en unité de prise,
 - o le cas échéant, les mentions obligatoires en cas de substitution par le pharmacien.
- Les conditionnements de ces médicaments doivent comporter les inscriptions suivantes :
 - o posologie,
 - o tampon du pharmacien et numéro d'ordre.

1.4.2 Règles concernant les spécialités renfermant du fentanyl

Les spécialités Durogesic® (et ses génériques), Actiq®, Abstral®, Effentora® et Instanyl® sont disponibles en pharmacie d'officine. Leur prescription et leur délivrance suivent les règles des stupéfiants. Leur délivrance est fractionnée [11] :

- pour 14 jours pour Durogesic® et ses génériques ;
- pour 7 jours pour Actiq®, Abstral®, Effentora® et Instanyl® sauf mention spéciale du prescripteur.

Propriétés

1.5 Propriétés pharmacocinétiques [4, 14-16]

1.5.1 Généralités

Les morphiniques diffèrent entre eux par leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques (Tableau 3). Dans la pratique clinique de l'anesthésie, les principales différences sont la puissance d'action et surtout le délai et la durée d'action. La diffusion tissulaire et l'affinité du morphinique pour le récepteur μ (μ) déterminent sa facilité de fixation au récepteur et sa puissance d'action. La demi-vie d'équilibration au niveau du site d'action détermine essentiellement le délai d'action.

L'alfentanil et le rémifentanil agissent rapidement, en moins de 2 minutes. Le sufentanil et le fentanyl ont leur maximum d'action en plus de 5 minutes. Le fentanyl et ses trois dérivés ont de meilleurs index de diffusion que la morphine et la péthidine. Cela explique leurs courts délais et durées d'action quand la dose injectée n'est pas trop importante. La baisse de leurs concentrations dans le système nerveux central s'effectue par rediffusion des sites d'action vers le plasma puis vers les muscles. Les index de diffusion de l'alfentanil et du rémifentanil sont les plus élevés, si bien que leur action est encore plus courte.

Tableau 3 : Comparaison des propriétés des morphiniques [14-16]

	Péthidine	Morphine	Alfentanil	Fentanyl	Rémifentanil	Sufentanil
Puissance comparée des morphiniques		1	20	100	100	1000
Affinité au récepteur μ			+	+++	++	+++++
Rapidité d'action (min)			1,5	5	1 (à 20 ans) 3 (à 80 ans)	5-6
Recirculation			-	+++	-	+
pKa**	8,6	7,9	6,5	8,4	7,1	8,0
Base (%)	7	23	89	9	67	20
Fraction libre (%)	30	70	9	16	30	7
Fraction diffusible (%)	2,1	16,1	8	1,4	13,3	1,4
Volume du compartiment central	88	23	11	60	8	50
Coefficient octanol/eau (pH 7,40) = liposolubilité	39	1,4	128	813	18	1 778
Index* de diffusion (pH 7,40)	1	1,1	100,0	20,4	49,5	53,5

* Valeurs rapportées à la péthidine prise comme référence (index de diffusion = 1)

** $pK_a = -\log (K_a)$

avec K_a = Constante d'équilibre de dissociation de l'acide ou constante d'acidité

1.5.1.1 Index de diffusion

L'index de diffusion est défini en fonction de la fraction diffusible (fraction active qui diffuse vers les récepteurs morphiniques), de la liposolubilité et du volume du compartiment central (compartiment plasmatique). Il se calcule ainsi :

$$\text{Index de diffusion} = (\text{Fraction diffusible} \times \text{liposolubilité}) / \text{volume du compartiment central}$$

1.5.1.2 La fraction diffusible

La fraction diffusible est la fraction libre (non fixée aux protéines plasmatiques) et non ionisée. Elle dépend du degré de fixation aux protéines plasmatiques et du pKa. Les morphiniques sont tous des bases faibles. Les pKa de l'alfentanil et du rémifentanil sont les plus bas donc leurs fractions diffusibles sont importantes malgré une fixation protéique élevée. Le pKa du sufentanil est légèrement inférieur à celui du fentanyl, mais sa fixation protéique est plus forte. Ainsi, la fraction diffusible du sufentanil équivaut à celle du fentanyl. Compte tenu de la valeur du pKa du fentanyl et du sufentanil, leurs fractions diffusibles varient significativement avec le pH plasmatique. En revanche, la fraction diffusible de l'alfentanil n'est pas modifiée pour des variations de pH entre 7.20 et 7.60.

La diffusion de la base non liée aux protéines (fraction diffusible) dépend de deux facteurs : la liposolubilité et le volume du compartiment central.

1.5.1.3 La liposolubilité

La diffusion des opioïdes à travers la barrière hémato-encéphalique est passive. Elle s'effectue selon le gradient de concentration transmembranaire. Plus la molécule est liposoluble, plus la diffusion est rapide. Lorsque la molécule est très liposoluble, l'équilibre de concentration est rapidement atteint entre le plasma et les récepteurs opioïdes dans le système nerveux central. Par contre, lorsqu'elle est peu liposoluble, l'équilibre ne peut pas être atteint. Les opioïdes ont des liposolubilités différentes : la morphine est la moins liposoluble, le fentanyl et le sufentanil sont les plus liposolubles. L'alfentanil, le rémifentanil et la péthidine se classent parmi les opioïdes à liposolubilité intermédiaire, entre la morphine et le fentanyl.

1.5.1.4 Le volume du compartiment central

Le volume du compartiment central est également déterminant pour la diffusion des morphiniques dans le système nerveux central. Les morphiniques administrés par voie intraveineuse se distribuent dans trois compartiments : le compartiment central (plasmatique), le compartiment périphérique (composé essentiellement des muscles, des viscères et du tissu adipeux) et le compartiment effecteur (le système nerveux central). Plus le volume du compartiment central (plasmatique) est petit, plus la concentration initiale en médicament y est importante et plus la diffusion est rapide. Par rapport au fentanyl et au sufentanil, les volumes du compartiment central de l'alfentanil et du rémifentanil sont particulièrement petits. Pour une même dose injectée, leurs concentrations initiales sont donc sept fois plus importantes que les concentrations initiales en fentanyl ou en sufentanil.

1.5.2 Biodisponibilité [11]

La biodisponibilité est différente selon la voie d'administration. Elle est de 100% pour les voies injectable et péridurale. Pour les autres voies d'administration, elle est supérieure ou égale à 50%.

1.5.2.1 Cas d'un dispositif transdermique

1.5.2.1.1 Durogesic® et génériques

Chaque patch permet la délivrance continue de fentanyl dans le sang pendant 72 heures à une vitesse relativement constante. Cette vitesse est déterminée par la membrane en copolymère du patch et par la diffusion de fentanyl à travers la peau. La grande liposolubilité du fentanyl permet une diffusion rapide. La biodisponibilité est donc importante, elle est de 92%. Après la première application d'un patch, les concentrations plasmatiques en fentanyl augmentent progressivement. Elles atteignent généralement un plateau entre 24 et 72 heures et restent ensuite relativement constantes. Les concentrations plasmatiques observées sont proportionnelles à la taille du dispositif transdermique. Cependant, il y a une assez grande variabilité interindividuelle. Après plusieurs applications de patchs pendant des périodes de 72 heures, l'état d'équilibre est atteint. Il se maintient lors des applications ultérieures de dispositifs transdermiques de mêmes dimensions. Après retrait du dispositif transdermique, les concentrations plasmatiques diminuent

progressivement et lentement (environ 50% en 17 heures). En effet, l'absorption transdermique continue de fentanyl entraîne une diminution plus lente des concentrations plasmatiques car la peau joue le rôle de réservoir.

1.5.2.1.2 Matrifen®

Après la première application, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement, se stabilisent généralement en 12 à 24h et se maintiennent jusqu'à la fin de la période de 72 heures. Après applications réitérées pendant des périodes de 72 heures, l'état d'équilibre des concentrations sériques de fentanyl est atteint après deux applications et se maintient lors des applications ultérieures de dispositif transdermique de même dimension. L'absorption de fentanyl peut varier en fonction du site d'application. Ainsi, une plus faible absorption du fentanyl (de l'ordre de 25%) a été observée lors d'études chez le sujet sain après application du patch sur le thorax par rapport à une application sur le bras ou dans le dos.

1.5.2.2 Cas d'un comprimé avec applicateur buccal (Actiq®)

Lors de l'utilisation d'un comprimé avec applicateur buccal, l'absorption du fentanyl s'effectue à deux vitesses. Du fait de la liposolubilité importante du fentanyl, une première partie, environ 25% de la dose totale de fentanyl, est absorbée très rapidement par la muqueuse buccale. Le reste, environ 75%, est dégluti avec la salive et absorbé plus lentement au niveau du tractus gastro-intestinal. Cette deuxième partie est ensuite métabolisée par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites sont inactifs sur le plan thérapeutique. Seulement un tiers de la dose déglutie, soit 25% de la dose totale de fentanyl, échappe à cette élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique. Pour un comprimé, on observe généralement une biodisponibilité (forme réellement active) de 50% : 25% rapidement absorbés par la muqueuse buccale et 25% absorbés plus lentement par le tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale (Cmax) varie de 0,39 et 2,51 ng de fentanyl par millilitre, pour des comprimés dosés de 200 µg à 1600 µg de fentanyl. Le temps médian au bout duquel la Cmax est atteinte (= Tmax) est de 20 à 40 minutes après le début de la consommation d'un comprimé.

1.5.2.3 Cas d'un comprimé sublingual (Abstral®)

Abstral® se présente sous la forme d'un comprimé sublingual à dissolution rapide. Le fentanyl est absorbé rapidement, au cours des 30 minutes suivant l'administration d'Abstral®. La biodisponibilité d'Abstral® est estimée à environ 70%. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de fentanyl sont comprises entre 0,2 et 1,3 ng/ml (après administration de 100 à 800 µg d'Abstral®). Elles sont obtenues respectivement en 22,5 et 240 minutes.

1.5.2.4 Cas d'un comprimé oravescent (Effentora®)

Après administration d'un comprimé d'Effentora®, environ 50% de la dose totale est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50% restants sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30% de la fraction ingérée (soit 15% de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie orotransmuqueuse. La biodisponibilité absolue d'Effentora® est donc de 65%.

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative de ce médicament à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse, le taux et la fraction d'absorption du fentanyl de ce médicament se sont avérés avoir une exposition 30 à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à ce médicament la titration de la dose de ce médicament doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

1.5.2.5 Cas d'un spray nasal (Instanyl®)

La biodisponibilité absolue d'Instanyl® est d'environ 89%. Le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. L'administration d'Instanyl® à des doses uniques allant de 50 à 200 microgrammes de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérant les opioïdes, produit rapidement une concentration plasmatique maximale (Cmax) de 0,35 à 1,2 ng/ml. Le temps médian au bout duquel la Cmax est atteinte (Tmax) est de 12-15 minutes. Cependant, des valeurs supérieures de Tmax ont été observées dans une étude de proportionnalité de dose chez des volontaires sains.

1.5.2.6 Cas d'un dispositif avec délivrance par iontophorèse (Ionsys®)

Lors de l'administration de chaque dose, un courant électrique déplace une quantité prédéterminée de fentanyl depuis le réservoir qui contient le principe actif à travers la peau et dans la circulation systémique. Ionsys® délivre une dose de 40 microgrammes de fentanyl sur chaque période d'administration de 10 minutes. De manière générale, la concentration sérique maximale de fentanyl est retrouvée environ 15 minutes après l'initiation d'une dose. Lorsque Ionsys® est appliqué sans activer le courant, le taux moyen d'absorption de fentanyl sur 24 heures est de 2,3 microgrammes de fentanyl par heure, ce qui indique une délivrance passive minimale. Lors du retrait du dispositif après la dernière dose, la diminution de la concentration sérique de fentanyl est semblable à celle du fentanyl par voie intraveineuse

1.5.3 Distribution ou diffusion dans l'organisme [11]

Les expérimentations animales montrent que le fentanyl se répartit rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate. Il est ensuite redistribué de façon plus lente vers les muscles et le tissu adipeux. Le fentanyl se fixe sur les graisses, puis il se produit un effet de relargage. La recirculation du fentanyl du secteur musculaire et graisseux détermine un nouveau pic de concentration plasmatique. Ce nouveau pic de concentration apparaît 45 minutes après l'arrêt de l'administration parentérale et peut induire une dépression respiratoire. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80-85%. Cette liaison implique essentiellement l'alpha-1-glycoprotéine acide mais également l'albumine et les lipoprotéines. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

1.5.4 Métabolisme [11]

Plus de 90% de la dose de fentanyl administrée est éliminée par le foie. Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 en métabolites inactifs. Son principal métabolite est le norfentanyl.

1.5.5 Elimination [11]

Environ 75% du fentanyl est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs, et moins de 10% sous forme inchangée. Environ 9% de la dose est retrouvée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

1.5.6 Influences physiologiques et physiopathologiques sur la pharmacocinétique des médicaments contenant du fentanyl [11]

1.5.6.1 Femmes enceintes

Des mises en garde s'imposent chez la femme enceinte en raison d'un passage transplacentaire. Aucune malformation n'a été observée, mais les risques de dépression respiratoire néonatale sont fréquents et peuvent entraîner la mort du nouveau-né. Le fentanyl ne doit être utilisé qu'en cas d'extrême nécessité chez la femme enceinte.

1.5.6.2 Personnes âgées

Les données sont limitées chez les sujets âgés, cependant leur sensibilité particulière aux effets indésirables centraux (confusion) ou d'ordre digestif, doit inciter à la prudence. Les co-prescriptions, en particulier d'autres dépresseurs, augmentent la survenue d'effets indésirables notamment sur le plan neurologique et respiratoire. Une pathologie uréto-prostatique, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

1.5.6.3 Insuffisance hépatique ou rénale

Du fait de la métabolisation hépatique importante et de l'élimination rénale prépondérante, le fentanyl est à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

1.5.6.4 Insuffisance respiratoire

La fréquence respiratoire doit être surveillée attentivement. La somnolence est un signe d'appel d'une décompensation. Il faut diminuer les doses de fentanyl lorsque d'autres traitements analgésiques sont présents simultanément, car cela favorise l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire.

1.6 Propriétés pharmacodynamiques [15]

1.6.1 Mécanisme d'action [17]

Le mécanisme d'action du fentanyl est de type morphinique. C'est un agoniste pur des récepteurs mu (μ) et plus faiblement des récepteurs de type delta (δ) et kappa (κ). Ses principaux effets thérapeutiques sont des effets analgésiques et sédatifs. Comme tous les agonistes purs des récepteurs μ , le fentanyl et ses dérivés ont des actions sur la douleur, le système nerveux central ainsi que les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et digestif. Ces effets sont dose-dépendants. Le sufentanil est le morphinique disponible le plus puissant. Le fentanyl et le rémifentanil sont environ dix fois moins puissants que celui-ci. Enfin, l'alfentanyl est environ cinq fois moins puissant que ces derniers (Tableau 3, page 23).

1.6.1.1 La puissance d'action des molécules morphiniques

Elle est conditionnée par :

- l'affinité aux récepteurs,
- la demi-vie de dissociation,
- l'activité intrinsèque de la molécule.

Plus l'affinité de la molécule pour le récepteur est forte et/ou plus la demi-vie de dissociation est longue, plus l'action est importante.

L'activité intrinsèque correspond à l'effet maximal qui peut être obtenu après administration de la molécule. L'activité intrinsèque est de 1 pour un agoniste pur (morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, méthadone...), entre 0 et 1 pour les agonistes partiels (buprénorphine, nalbuphine, nalorphine ...) et 0 pour les antagonistes (naloxone, naltrexone...).

1.6.1.2 Les différents récepteurs [17]

Tableau 4 : Les différents récepteurs et leurs actions [17]

Récepteurs	Actions (effets positifs et effets secondaires indésirables)
μ : sous-type μ 1	analgésie, sédation, bradycardie
μ : sous-type μ 2	dépression respiratoire, dépendance physique, dysphorie
δ (delta)	analgésie, dépression respiratoire
κ (Kappa)	analgésie, sédation et dépression respiratoire

La stimulation des divers récepteurs est responsable des différents effets recherchés ou indésirables des opioïdes. Les effets indésirables les plus fréquents sont la dépression respiratoire, la dépendance et les effets sur l'humeur. Il serait intéressant de trouver des molécules de plus en plus spécifiques permettant d'obtenir seulement les effets recherchés sans les effets indésirables.

1.6.1.3 Localisation des récepteurs

Les récepteurs se situent à trois niveaux :

- Récepteurs périphériques : au niveau des terminaisons libres (nocicepteurs). Ces récepteurs apparaissent uniquement lors de processus inflammatoires. La présence de ces récepteurs permet une utilisation locale des morphiniques (exemple : en intra-articulaire).
- Récepteurs médullaires : au niveau de la moelle épinière. Ils se situent plus précisément au niveau des couches superficielles (dites 1 et 2) de la corne dorsale.
- Récepteurs cérébraux : au niveau du système nerveux central (cerveau). On les retrouve notamment au niveau du plancher du IV^{ème} ventricule et des noyaux gris centraux.

1.6.2 Place du fentanyl par rapport à l'arsenal thérapeutique antidouleur

Le fentanyl est environ 100 fois plus puissant que la morphine. Les coefficients de conversion entre opioïdes sont très difficiles à préciser et varient d'un auteur à l'autre (Tableau 5 et Tableau 6).

Tableau 5 : Coefficients de conversion estimés des principaux opioïdes de niveaux 2 et 3 selon l'OMS [18]

DCI ¹	Rapport de doses équianalgiques ²	Équivalence de la dose de morphine orale
Agonistes puissants des opioïdes :		
Morphine orale	1	Opioïde étalon
Morphine IV ³	3	3,33 mg de morphine IV ≈ 10 mg de morphine
Morphine SC ⁴	2	5 mg de morphine SC ≈ 10 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone ≈ 10 mg de morphine
Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale => 7,5 mg de morphine 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone SC et IV	1,5 à 2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone ≈ 30 mg de morphine
Buprénorphine	30	0,2 mg de buprénorphine ≈ 6 mg de morphine
Fentanyl transdermique	≈ 100	25 µg/heure de fentanyl transdermique soit 0,6 mg/jour = 60 mg/jour de morphine
Fentanyl transmuqueux	30	2 mg de morphine IV = 0,2 mg de fentanyl = 200 µg de fentanyl
Méthadone	3-4	1 mg de méthadone ≈ 3-4 mg de morphine si morphine orale ≤ 90 mg/j
Méthadone	10	1 mg de méthadone ≈ 10 mg de morphine si morphine orale > 90 mg/j
Agonistes faibles des opioïdes :		
Codéine	1/6	60 mg de codéine ≈ 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	30 mg de dihydrocodéine ≈ 10 mg de morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène ≈ 10 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 mg de tramadol ≈ 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de péthidine ≈ 10 mg de morphine
Agonistes - Antagonistes mixtes :		
Nalbuphine	2	5 mg de nalbuphine SC ≈ 10 mg de morphine

¹ Dénomination Commune Internationale

² Dose de morphine orale par rapport à la dose de l'opioïde ; données issues des résumés des caractéristiques des produits (elles sont identiques à celles issues de la pratique clinique)

³ Intraveineuse

⁴ Sous-Cutanée

Tableau 6 : Table de conversion spécifique du fentanyl transdermique selon les résumés des caractéristiques des produits [11]

Morphine orale (mg/jour)	Fentanyl Transdermique (µg/heure)	Fentanyl Transdermique (mg/jour)
≤ 90	25	0,6
91-150	50	1,2
151-210	75	1,8
211-270	100	2,4
271-330	125	3,0
331-390	150	3,6
391-450	175	4,2
451-510	200	4,8
511-570	225	5,4
571-630	250	6,0
631-690	275	6,6
691-750	300	7,2
Par tranche supplémentaire de 60 mg/jour	Dose supplémentaire de 25 µg/heure	Dose supplémentaire de 0,6 mg/jour

1.6.3 Relation entre la concentration en fentanyl et activité [11]

Le fentanyl possède des propriétés analgésique, anesthésique et sédative. Chez les patients recevant des morphiniques pour la première fois, la concentration sérique recommandée pour obtenir un effet analgésique est de 1 à 2 ng/ml et elle est de 10 à 20 ng/ml pour une anesthésie. La fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml (chez les sujets ne prenant pas de morphiniques au préalable). Plus la durée du traitement est prolongée, plus les concentrations plasmatiques à partir desquelles apparaissent des effets indésirables de type morphinique sont élevées. L'apparition d'une tolérance varie de façon importante selon les individus.

Effets indésirables à court et long terme

1.7 Effets indésirables [19]

Les effets indésirables observés avec le fentanyl sont les mêmes que ceux des analgésiques opioïdes. Il existe toutefois une grande variabilité individuelle.

1.7.1 Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont : la somnolence, la confusion, les nausées et vomissements ainsi que la constipation. Mise à part la constipation, ces effets secondaires sont transitoires et disparaissent au bout d'une dizaine de jours. Tous ces effets sont prévisibles et peuvent donc être anticipés. La constipation nécessite la mise en place d'un traitement à long terme par un laxatif.

1.7.2 Autres effets indésirables notoires

Les états confusionnels et les hallucinations sous opiacés sont assez fréquents à la mise en route du traitement, en particulier chez les personnes âgées.

Les troubles respiratoires, avec notamment la dépression respiratoire, restent rares chez le patient ayant une douleur chronique sévère traitée de façon continue et régulière.

1.7.3 Risque de dépendance et de tolérance

A la suite d'un usage répété, une tolérance et une dépendance se développent rapidement.

Le phénomène de tolérance correspond à la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un même effet thérapeutique. Il est parfois difficile de savoir si l'augmentation des doses est liée au phénomène de tolérance ou à l'évolution de la maladie.

Le phénomène de dépendance se traduit par une dépendance physique et une dépendance psychique.

- Dépendance physique : l'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage (frissons, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement,

rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées...). L'arrêt du médicament doit se faire progressivement.

- Dépendance psychique: elle est exceptionnelle chez les patients ayant des douleurs chroniques sévères. L'arrêt brutal du traitement entraîne une sensation de malaise profond, d'angoisse pouvant aller jusqu'à la dépression.

D'après les résumés des caractéristiques des produits : « Le fentanyl est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées. Des antécédents de toxicomanie permettent toutefois sa prescription si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur. » [11]

1.8 Surdosage

Une surdose induit une augmentation des effets indésirables. Le risque le plus grave avec le fentanyl est la dépression respiratoire. Une mort subite peut également survenir, due à un arrêt cardiaque ou à une réaction anaphylactique sévère. Chez l'humain, la dose létale estimée de fentanyl se situe selon les auteurs, entre 1 et 2 mg pour un adulte de 70kg [20, 21]. Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle) nécessite l'administration d'un antagoniste des récepteurs morphiniques, généralement la naloxone. Il faut cependant tenir compte de la différence de demi-vie entre la naloxone et le fentanyl. Le fentanyl étant très lipophile, il se fixe aux adipocytes où il est stocké. Il est ensuite libéré petit à petit dans le sang (effet de relargage). Le fentanyl a donc une longue demi-vie tandis que celle de la naloxone est plus courte. Ainsi, il peut être nécessaire de répéter les administrations de naloxone. Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré l'utilisation de la naloxone ou d'autres antagonistes morphiniques peut être justifiée, mais elle expose au risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

1.9 Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage survient lors de l'arrêt brutal du fentanyl, ou lorsqu'un médicament antagoniste ou agoniste partiel est co-administré. Les symptômes sont les mêmes que pour les autres opiacés : sudation, anxiété, diarrhées, douleurs osseuses, gènes abdominales, tremblements...

1.10 Précautions d'utilisation [11, 19]

1.10.1 Dose létale

Le fentanyl est un médicament à marge thérapeutique étroite. En 1995, les travaux de Marquardt ont permis l'estimation d'une dose de fentanyl potentiellement létale chez l'homme d'une valeur de 1mg/70kg par voie intra-veineuse [19].

Les doses de fentanyl contenues dans les différentes spécialités comme Durogesic® et Actiq® peuvent donc être mortelles pour un enfant ou pour une personne ne recevant pas un traitement opioïde de fond.

- Les doses d'Actiq® s'échelonnent de 800 µg à 1600 µg par comprimé ;
- Les doses d'Abstral® et d'Effentora® vont de 100 à 800 µg par comprimé ;
- Les doses d'Instanyl® sont 50, 100 et 200 µg par bouffée de 100 µl.
- Les doses contenues dans les dispositifs transdermiques de Durogesic® vont de 12 µg/h (2,1mg/5,25cm²) à 100 µg/h (16,8mg/42cm²) de fentanyl : soit 288 µg/j à 2400 µg/j ;

1.10.2 Elimination des spécialités disponibles en pharmacie

1.10.2.1 Elimination des patchs de Durogesic®

Après retrait, chaque dispositif usagé doit être placé sous un des rabats autocollants du système de récupération fourni dans l'emballage. Le système est ensuite replié et refermé par la languette adhésive et placé hors de portée des enfants. Les dispositifs usagés et les dispositifs non utilisés doivent être retournés à la pharmacie.

1.10.2.2 Elimination des unités d'Actiq®

Les arômes de baies rouges des dispositifs Actiq® et leur forme de « sucettes » les rendent particulièrement attractifs pour les plus jeunes. Les unités partiellement utilisées sont donc particulièrement dangereuses pour les enfants. Après la consommation totale d'Actiq®, l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet et ce container doit placé hors de portée des enfants. Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude avant d'être stocké dans le container. Les patients et leur entourage sont fortement incités à rapporter le container à la pharmacie.

1.10.2.3 Elimination des sprays d'Instanyl®

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de solution dans le flacon, les solutions pour pulvérisation nasale utilisées ou inutilisées doivent être systématiquement remises dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant, conformément à la réglementation en vigueur, ou rapportées à la pharmacie.

1.10.2.4 Elimination des comprimés d'Abstral® ou d'Effentora®

Les déchets doivent être éliminés en toute sécurité. Tous les produits non utilisés doivent être retournés à la pharmacie.

1.10.2.5 En résumé

Les dispositifs transdermiques, les comprimés avec applicateur buccal et les flacons pour pulvérisation usagés contiennent encore une quantité résiduelle non négligeable de principe actif après l'administration de la totalité des doses. Ces produits ainsi que les produits non utilisés peuvent être la source d'une ingestion accidentelle ou d'une utilisation détournée de fentanyl. Ils doivent être retournés à la pharmacie pour être détruits par le circuit Cyclamed®.

DEUXIEME PARTIE

Mésusage, abus et dépendance

1 Introduction

2 Définition des psychotropes

2.1 Les psychotropes

2.2 Les drogues

3 Les différents comportements de consommation des psychotropes

3.1 Les différents comportements : de l'usage à la dépendance

3.2 Les mécanismes de la dépendance

4 Le détournement

4.1 Généralités

4.2 Typologie des détournements

4.3 Mésusage

4.4 Abus

5 L'addictovigilance

5.1 Le réseau national des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)

5.2 L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS)

6 Le détournement de fentanyl

- 6.1 Effets recherchés lors de la consommation de fentanyl
- 6.2 Méthodes de détournement du fentanyl
- 6.3 Potentiel d'abus, de dépendance et de toxicité du fentanyl
- 6.4 Signalements de détournements en France
- 6.5 Le mauvais usage des patchs de fentanyl et les risques de surdose évitables
- 6.6 Cas particulier de l'exposition accidentelle aux comprimés buccaux de fentanyl (Actiq®) chez les enfants

7 Plans de Gestion des Risques (PGR) et Addictovigilance

- 7.1 Objectifs des PGR
- 7.2 Aspects spécifiques de l'addictovigilance
- 7.3 PGR des nouvelles formes galéniques à base de fentanyl

1 Introduction

Comme les autres médicaments psychoactifs (autres opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs...), le fentanyl est sujet aux abus et détournements. Sa consommation illicite, détournée et/ou abusive ainsi que celle de ses analogues est en progression. Les autorités tentent d'évaluer et de maîtriser cette conduite illégale et dangereuse, grâce à la surveillance et à l'évaluation des cas d'abus et de dépendance.

Définition des psychotropes

1.1 Les psychotropes

Les psychotropes ou substances psycho-actives sont des substances d'origine naturelle ou artificielle capables de modifier l'activité mentale. L'action de ces substances s'exerce principalement sur le système nerveux central et le psychisme. On distingue essentiellement trois groupes de psychotropes :

- les psycholeptiques ou sédatifs psychiques qui ralentissent l'activité du système nerveux central (anxiolytiques, neuroleptiques et hypnotiques) ;
- les psychoanaleptiques ou excitants psychiques qui accélèrent l'activité du système nerveux central (antidépresseurs, amphétamines et autres stimulants) et
- les psychodysleptiques ou perturbateurs psychiques qui perturbent l'activité du système nerveux central (hallucinogènes, stupéfiants tels que l'héroïne, la morphine, le fentanyl...).

Ces effets sont utilisés en thérapie pour soigner certaines pathologies, mais ils sont également utilisés dans des conduites addictives, dans la recherche du plaisir et dans des situations de soumission.

Leur usage peut être légal ou non [22] :

- Le cannabis, la cocaïne, l'ecstasy, l'héroïne sont des substances illicites : le code pénal en interdit et en réprime la production, la détention et la vente, conformément aux conventions internationales. Leur usage est également interdit et sanctionné.
- Les médicaments psychoactifs (opiacés, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs) sont des produits licites : ils sont prescrits par un médecin pour traiter certaines douleurs, certains états d'anxiété, certains troubles du sommeil et la dépression. Leur production et leur usage sont strictement contrôlés.
- L'alcool et le tabac sont des produits licites : ils sont consommés librement. Leur vente est autorisée et contrôlée. Leur usage est réglementé.

1.2 Les drogues

Autrefois, certains produits naturels utilisés à des fins médicales étaient appelés des « drogues ». Ces produits correspondaient aux médicaments et aux préparations pharmaceutiques actuels. Ils étaient disponibles chez « le droguiste » puis chez « l'apothicaire ». L'usage de ces produits varie selon les cultures et les traditions. Certaines substances étaient et sont encore utilisées dans des cérémonies sacrées, des fêtes... Elles ont pour but de modifier l'état de conscience et de renforcer les relations entre les personnes ou de rentrer en contact avec les esprits. L'usage détourné de ces drogues existe certainement depuis très longtemps. Cependant, ce n'est qu'à partir du XIX^{ème} siècle que le terme de « drogue » a pris le sens de substance illicite. A cette époque, la société a pris conscience du danger de ces produits et de leur usage détourné. A l'heure actuelle le terme de « drogue » a pris un sens plus large. Il comprend toutes les substances psycho-actives, c'est-à-dire toute substance agissant sur le cerveau et dont l'usage est interdit ou réglementé. Ainsi, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'alcool et le tabac font partie des drogues. Si le phénomène de détournement de substances psycho-actives est ancien, le développement de leur consommation est un phénomène social récent. Depuis les années 1980, le phénomène a explosé surtout chez les adolescents et les jeunes adultes, avec l'usage du cannabis, de la cocaïne ou de l'ecstasy. Au XXI^{ème} siècle, même si l'alcool reste la drogue la plus consommée, l'usage de cannabis ainsi

que l'abus et le détournement des médicaments psychotropes sont devenus particulièrement préoccupants.

Les définitions du mot « drogue » des dictionnaires actuels font référence aux substances illicites ainsi qu'aux produits psychoactifs licites lorsque leur consommation est détournée ou devient abusive.

❖ Selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) une « drogue » est un : « produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non. » [23].

❖ Selon l'Académie Nationale de Médecine, dans sa séance du 28 novembre 2006, une « drogue » est une : « substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. A un certain degré, ce besoin correspond à un asservissement (une addiction) à la substance ; le drogué ou toxicomane concentre alors sur elle ses préoccupations, en négligeant les conséquences sanitaires et sociales de sa consommation compulsive. En aucun cas le mot drogue ne doit être utilisé au sens de médicament ou de substance pharmacologiquement active. » [23].

En résumé, les drogues agissent en modifiant les perceptions, l'humeur et le comportement. Ces effets varient selon les substances, les quantités consommées, la fréquence et la durée des consommations ainsi que les facteurs individuels. Les drogues peuvent être d'origine naturelle ou synthétique.

Les différents comportements de consommation des psychotropes

1.3 Les différents comportements : de l'usage à la dépendance [22-25]

Les effets, les risques et les dangers des drogues dépendent des produits ainsi que de l'usage qui en est fait. Les raisons qui poussent à la consommation de ces substances varient d'une personne à l'autre. Elles sont liées à son histoire, à son état de santé, à son environnement familial et social. Que le produit soit licite ou illicite, que la drogue soit douce ou dure, la communauté scientifique distingue trois types de comportements de consommation : l'usage, l'usage nocif et la dépendance. Ces différents types de comportements sont en partie établis à partir des définitions de la CIM 10 et du DSM IV-TR (ANNEXE 1). La CIM 10 ou « Classification Internationale des Maladies, dixième révision » permet le codage des maladies, des traumatismes et de l'ensemble des motifs de recours aux services de santé. Le DSM IV-TR ou « Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Text Revision » est un outil de classification qui, avec le temps, tente de définir de plus en plus précisément les troubles mentaux.

1.3.1 L'usage

L'usage correspond à une consommation de substances psycho-actives qui n'entraîne ni complications pour la santé, ni troubles du comportement ayant des conséquences nocives pour soi ou pour les autres. C'est le mode de consommation le plus fréquent. Ce type de comportement est généralement rencontré lorsqu'il y a un sentiment de malaise, par simple curiosité ou encore par effet de groupe. Il touche essentiellement les adolescents et les jeunes adultes. Les effets recherchés sont le plus souvent des effets thérapeutiques ou des sensations comme l'euphorie. La plupart du temps, l'usage n'entraîne pas l'escalade.

Des risques existent dès la première consommation, surtout dans quelques situations particulières, comme [25] :

- La consommation de substance(s) avant la conduite d'un véhicule (automobile, deux roues, machine...) ;
- La consommation de substance(s) chez la femme enceinte ;
- L'association avec d'autres drogues ou certains médicaments...

1.3.2 L'usage nocif ou abus

Lorsque la consommation devient régulière, la tolérance peut apparaître et diminuer l'effet de la drogue. Elle pousse insidieusement le consommateur à consommer des doses de plus en plus élevées et de plus en plus souvent car sa sensibilité à la drogue a diminué. Ainsi, l'usage nocif est caractérisé par une consommation répétée provoquant des dommages physiques, affectifs, psychologiques ou sociaux pour le consommateur et aussi pour les personnes qui l'entourent. L'usage nocif est constaté dans les cas suivants [25] :

- Infractions répétées liées à l'usage d'une substance (violences, accidents...)
- Aggravation de problèmes personnels ou sociaux causés ou amplifiés par les effets de la substance sur le comportement (dégradation des relations familiales, difficultés financières...)
- Difficultés et/ou incapacité à remplir ses obligations dans sa vie professionnelle, scolaire ou familiale (absences répétées, mauvaises performances au travail, baisse des résultats scolaires, absentéisme, exclusion, abandon des responsabilités...)
- Incapacité de se passer du produit pendant plusieurs jours.

1.3.3 La dépendance

C'est la situation dans laquelle une personne ne peut plus se passer de consommer sous peine de souffrance physique et/ou psychique. La dépendance peut être brutale ou progressive selon les produits et l'état physique et psychique du consommateur. La vie du consommateur est occupée, voire même monopolisée par la recherche et la prise de drogue (« craving »). Les symptômes généraux de la dépendance sont [25] :

- l'impossibilité de résister au besoin de consommer ;
- l'accroissement d'une tension interne, d'une anxiété avant la consommation habituelle ;
- le soulagement ressenti lors de la consommation ;
- le sentiment de perte de contrôle de soi pendant la consommation.

On parle de dépendance physique lorsque le consommateur cherche à avoir assez de drogue pour éprouver plaisir et euphorie (phénomène de tolérance) mais aussi pour prévenir l'inconfort du sevrage (symptômes physiques à l'arrêt de la drogue), voire les douleurs physiques dues à celui-ci.

On dit qu'il y a dépendance psychique lorsque le consommateur redoute l'arrêt de la drogue car il entraîne une sensation de malaise profond, d'angoisse pouvant aller jusqu'à la dépression. Cet arrêt entraîne un effet rebond, c'est-à-dire la réapparition du mal-être que la consommation visait à supprimer. La dépendance psychique a pour traduction principale le « craving », c'est-à-dire la recherche compulsive de la substance.

Pour résumer, la dépendance est la perte de la liberté de s'abstenir de son propre chef du produit.

1.4 Les mécanismes de la dépendance [22, 26-32]

1.4.1 Introduction [28]

Le rapport intitulé « Neurosciences : usage de substances psycho-actives et dépendance », publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2004, montre que l'usage et la dépendance aux substances psycho-actives ne sont pas seulement dus à l'absence de volonté ou de désir d'arrêter, mais ont une base biologique et génétique. Ce rapport permet de comprendre pourquoi les substances psycho-actives sont très largement consommées et pourquoi leur usage est parfois poussé jusqu'à la nocivité et la dépendance.

1.4.2 Base biologique : le système dopaminergique [22, 26-31]

1.4.2.1 Découverte du système de récompense [29]

Différentes méthodes ont été utilisées pour comprendre l'effet des substances psycho-actives. Les études ont été essentiellement réalisées sur des rongeurs et des primates, car ils sont en général dépendants vis-à-vis des mêmes substances que l'homme. Même si la transposition des comportements de l'animal à l'homme doit rester prudente, certaines réactions physiologiques aux substances psycho-actives sont communes à l'homme et à ces animaux.

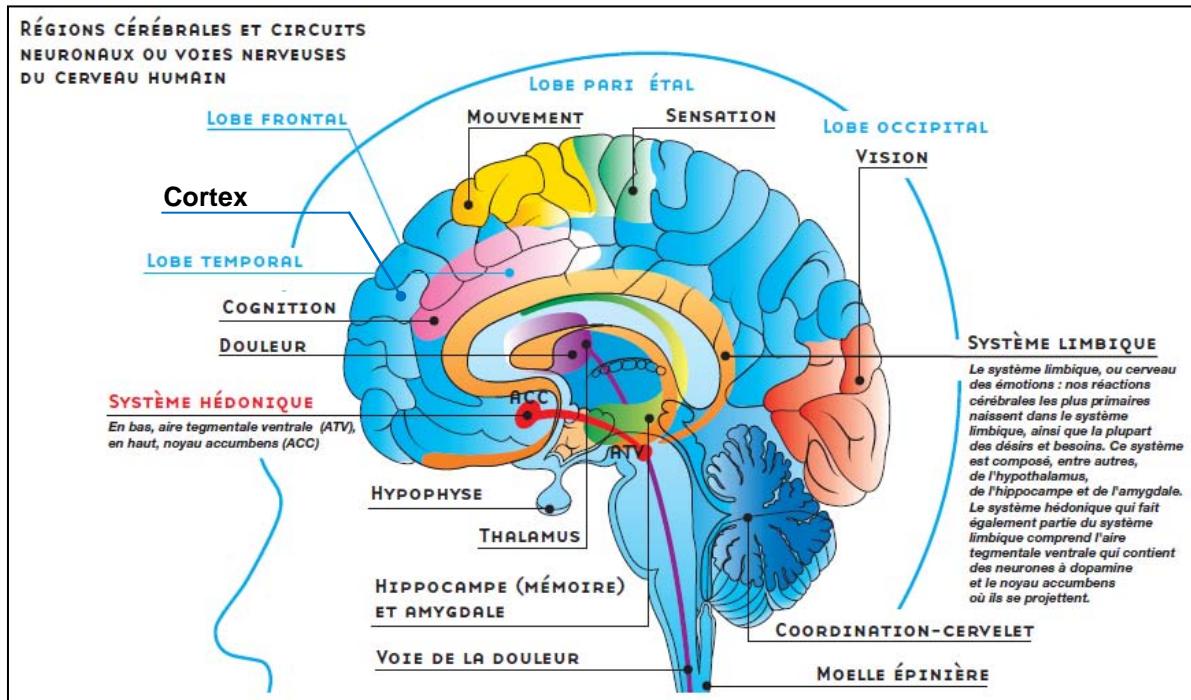
La mesure de l'activité électrique de différentes zones du cerveau permet de mettre en évidence leur fonctionnement lors d'une activité particulière. La stimulation électrique d'une zone permet d'observer les changements comportementaux induits par les neurones de la région stimulée. Si on permet à l'animal de déclencher lui-même des courants électriques stimulant certaines zones cérébrales précises qui provoquent des sensations agréables, il va répéter ces stimulations. En revanche, si l'électrode est placée à un autre endroit de son cerveau, l'animal ne répète pas ces stimulations car il n'éprouve pas de plaisir. Ces expériences ont permis de déterminer les zones cérébrales impliquées dans le système qui gère le plaisir : le système de récompense (chez l'animal) ou système hédonique (chez l'homme).

Les récents équipements médicaux comme le tomographe à émission de positrons, le tomographe à émission de simples photons ou les techniques telles que la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle permettent de visualiser, avant, pendant et après la consommation d'une substance psycho-active, les régions cérébrales où se produisent les effets de celle-ci et leur intensité. Il est également possible de relier en temps réel les sensations ressenties par le patient et les images obtenues.

1.4.2.2 Le système de récompense ou système hédonique [22, 26-29]

Nos réactions cérébrales les plus primaires, ainsi que la plupart des désirs et besoins vitaux, comme se nourrir, réagir à l'agression et se reproduire naissent dans le système limbique. Ce système est encore appelé vieux cerveau ou cerveau des émotions. Le système de récompense ou système hédonique fait partie du système limbique. Il a pour rôle de récompenser les besoins vitaux par une sensation agréable ou une sensation de plaisir. Il est composé de l'aire tegmentale ventrale (ATV), du noyau accumbens (ACC) et du cortex préfrontal (Figure 2). Ces zones forment ensemble le système mésolimbique. Ce système est relié au circuit intervenant dans la mémoire, comprenant l'hippocampe et l'amygdale. Le noyau accumbens intervient dans l'activation motrice de l'animal et le cortex préfrontal est impliqué dans la focalisation de l'attention.

Figure 2 : Régions cérébrales et circuits neuronaux ou voies nerveuses du cerveau humain [22]



Lorsqu'une action bénéfique est réalisée (stimulus), un signal nerveux est transmis au cortex cérébral. Celui-ci traite l'information afin de déterminer si oui ou non elle sera sujette à récompense. Si c'est le cas, des hormones spécifiques (noradrénaline, sérotonine...) sont produites et transmises à l'aire tegmentale ventrale (ATV). Celle-ci produit alors de la dopamine, principal neurotransmetteur responsable de la sensation de plaisir. La dopamine est transmise à de nombreux centres cérébraux, dont le noyau accumbens (ACC), l'amygdale, le cortex préfrontal, l'hippocampe et le septum (Figure 3). La libération de dopamine dans ces centres cérébraux permet l'activation motrice du système de récompense, c'est-à-dire l'obtention de la récompense (Figure 4).

Figure 3 : Anatomie dopaminergique cérébrale [26]

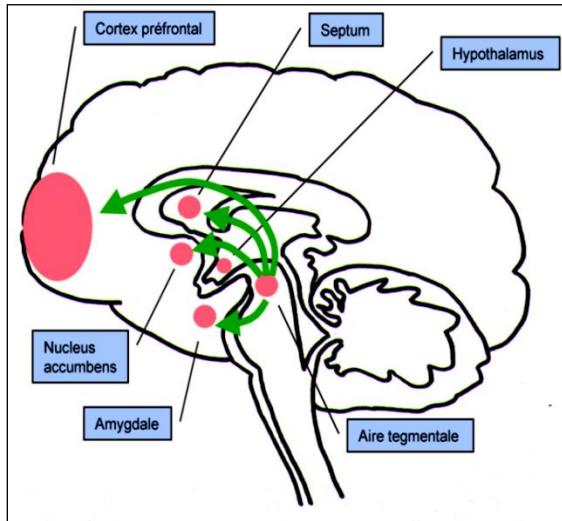
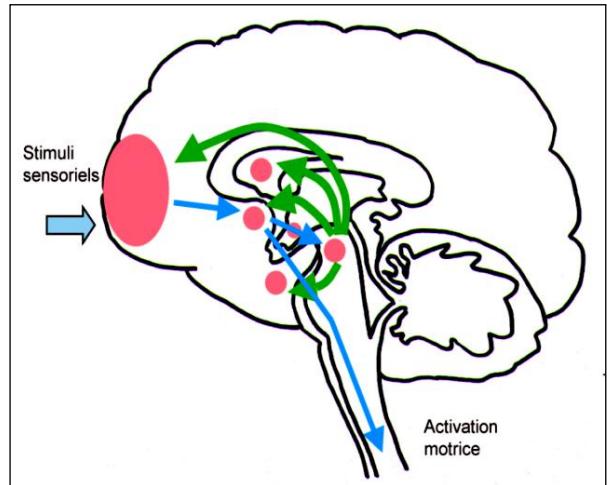


Figure 4 : Circuit de la récompense [26]



1.4.2.3 Renforcement positif et renforcement négatif [31]

Un comportement entraînant une action bénéfique est récompensé. La récompense entraîne un renforcement positif car la personne va essayer de reproduire le comportement initial afin d'obtenir à nouveau cette récompense (ANNEXE 2 : Mise en évidence du renforcement positif des drogues chez le rat [30]). Les comportements à renforcements positifs sont par exemple : se nourrir, se reproduire...

Un renforcement négatif survient lorsqu'un comportement doit être évité, par exemple les situations de danger. Ces comportements à éviter provoquent des sensations désagréables. La personne ne veut donc pas les répéter.

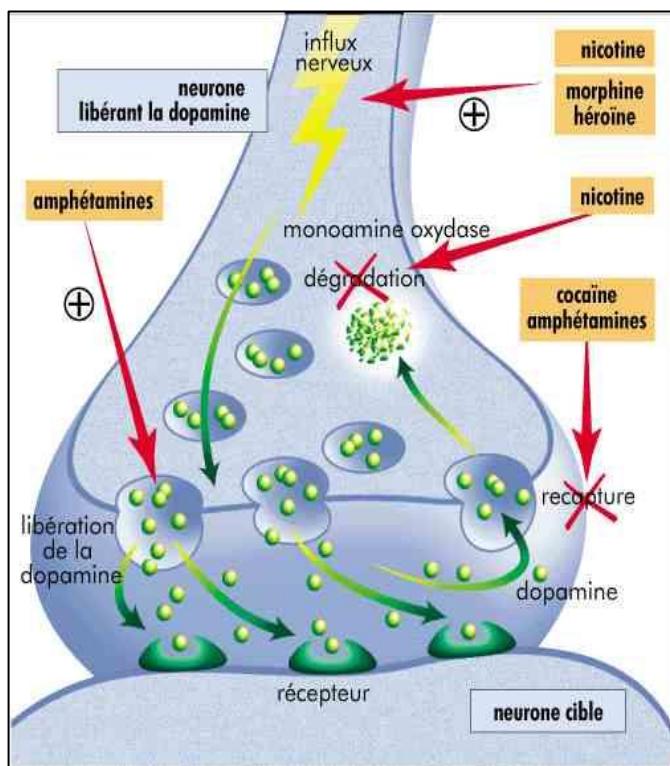
1.4.2.4 Homéostasie du système hédonique [22, 32]

Les fonctions vitales ne sont pas les seules à stimuler le système hédonique. Chaque individu subit fréquemment des variations émotionnelles : joie, peur, colère, plaisir. En situation normale, la fluctuation d'activité des neurones dopaminergiques dure une à deux secondes. Les satisfactions naturelles ne modifient pas cette cinétique et la réponse du système de récompense ne dure pas. La mise en route automatique d'un système de régulation permet de revenir à un certain état d'équilibre.

1.4.2.5 Action des substances psycho-actives sur le système hédonique [22, 28, 32, 33]

Les psychostimulants et les opiacés sont les substances psycho-actives qui agissent le plus fortement sur l'humeur. Les psychostimulants (amphétamines, cocaïne...) augmentent la vigilance et diminuent la sensation de fatigue et de sommeil. Les opiacés (morphine, héroïne, fentanyl...) ont un effet d'endormissement. Ces produits, ainsi que toutes les autres substances psycho-actives, exercent leurs effets selon des voies d'action différentes (ANNEXE 3 : Tableau des effets résumés des substances psycho-actives [131]). Cependant, ils ont tous une propriété commune qui est d'augmenter la libération de dopamine dans le cerveau (Figure 5), ce qui génère du plaisir. Contrairement aux fluctuations physiologiques de dopamine, la libération de dopamine engendrée par la prise de produits psychoactifs se compte en dizaines de minutes (et non une à deux secondes). Ces substances psycho-actives sollicitent donc anormalement le circuit naturel de récompense et entraînent à terme son déséquilibre. La prise répétée de ces produits débouche sur un processus addictif (besoin irrépressible de réitérer en permanence le comportement de consommation « craving »). C'est le phénomène de dépendance.

Figure 5 : Action des drogues sur la libération de dopamine [33]



Zone de contact ou synapse entre le neurone qui produit la dopamine (neurone-émetteur) et le neurone cible.

La dopamine est libérée dans la fente synaptique (espace entre les deux neurones). Elle agit en se fixant sur des récepteurs portés par le neurone cible. La dopamine est ensuite recaptée par le neurone émetteur et détruite par une enzyme, la monoamine-oxydase.

Les substances qui augmentent la synthèse de la dopamine sont la nicotine et les opioïdes. Celles qui améliorent sa libération par les terminaisons nerveuses sont la nicotine, les opioïdes et les amphétamines. La nicotine agit également en inhibant sa dégradation. Les amphétamines et la cocaïne inhibent la recapture de dopamine.

Toutes ces substances ont pour conséquence d'augmenter la concentration de dopamine dans la fente synaptique et donc, de prolonger ses effets.

1.4.3 Différences individuelles de vulnérabilité à la dépendance [28]

La présence de substances ou même de comportements susceptibles d'entraîner une dépendance n'entraîne pas forcément de dépendance. Chaque personne se comporte différemment face à ces situations. Ces différences individuelles dépendent de facteurs environnementaux et génétiques.

1.4.3.1 Facteurs génétiques [28]

En dehors des facteurs sociaux et culturels, la variation du matériel génétique explique une part importante des différences individuelles vis-à-vis de la consommation et de la dépendance. L'exposition à des substances psycho-actives pourrait avoir un effet beaucoup plus grand pour quelqu'un ayant des facteurs génétiques de vulnérabilité à la dépendance que pour quelqu'un qui en est dépourvu. La dépendance semble être déterminée par l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux. Il est donc difficile d'identifier les gènes impliqués.

Un dépistage génétique pourrait permettre de repérer des sous-groupes de population ayant un risque plus grand de dépendance à une substance psycho-active particulière. En cas de dépistage positif, les mesures prises pourraient être l'information de la personne touchée (ou du responsable) ainsi que des interventions préventives de type éducation thérapeutique ou autre, afin de réduire la vulnérabilité à l'usage de la substance et à la dépendance. Cependant, cela présente de nombreux problèmes éthiques et l'identification est probabiliste et non certaine.

La variabilité génétique peut intervenir dans divers aspects de l'usage de la substance :

- dans l'effet subjectif de plaisir ;
- dans la toxicité de la substance (surdose et effets chroniques) ;
- dans l'intensité des effets psychoactifs d'une présentation et d'une dose données pour une substance particulière ;
- ainsi que dans l'apparition de la tolérance, des symptômes de sevrage et de la dépendance psychique.

1.4.3.2 Environnement et contexte de consommation [22, 32]

De nombreuses expériences avec des animaux de laboratoire ainsi que l'observation de toxicomanes ont montré que l'environnement et le contexte de consommation de produits psychoactifs sont très importants. En effet, l'apprentissage et la mémoire du comportement de consommation sont très liés à un environnement et à un contexte précis. Par exemple, si une personne ayant arrêté toute consommation de produit se retrouve dans un lieu ou un contexte étant auparavant fortement lié à la consommation, elle peut ressentir un syndrome de sevrage.

1.4.3.2.1 Préférence de Place Conditionnée (PPC) [34-36]

La technique de préférence de place conditionnée « conditioned place preference » (CPP) ou « conditioned place aversion » (CPA) est couramment utilisée pour évaluer les préférences d'environnement, observés à la suite de stimuli qui ont été associés à une récompense positive ou négative.

Un animal est placé dans une cage qui comporte plusieurs compartiments qu'il peut distinguer par la couleur, la texture ou les odeurs. Au cours de la première étape, l'animal explore les différents compartiments de façon équivalente. Dans une deuxième étape, il reçoit un stimulus (administration d'une drogue) dans un des compartiments. Toujours pendant la deuxième étape, à un autre moment de la journée, l'animal reçoit une administration de solvant dans un autre compartiment. Le but de cette phase de conditionnement est d'associer les effets de la drogue à un environnement particulier. Enfin, au cours de la troisième phase, l'animal est réintroduit dans la cage avec libre accès aux différents compartiments. Cette phase est dite phase de test. L'animal ne reçoit aucune drogue « drug-free state ».

Si l'animal préfère le compartiment associé à l'injection de la drogue « préférence de place conditionnée », celle-ci est qualifiée de récompensante. La consommation de cette drogue peut donc être interprétée comme agréable et produisant un certain plaisir. Si l'animal évite le compartiment associé à l'injection de la drogue, la substance est dite aversive, « aversion de place conditionnée ». Le nombre de fois où l'animal se place dans le compartiment où il a reçu l'injection de drogue et le temps qu'il y passe sont liés à la force renforçante de la substance.

Ce protocole expérimental permet également de tester un animal longtemps après la phase de conditionnement. L'animal peut ainsi revenir de façon préférentielle dans le compartiment où il a reçu la drogue plusieurs mois après son administration, révélant ainsi l'intensité des effets et du souvenir laissé par la drogue.

1.4.3.2.2 Quelques observations chez les rats [32]

- Un rat ayant appris à s'administrer lui-même une drogue renforçante (en appuyant sur une pédale par exemple) a plus de risques de développer une dépendance à la drogue que celui qui la reçoit passivement.
- Un rat habitué à une certaine dose de drogue renforçante supporte mieux une surdose donnée dans le lieu habituel plutôt que dans un nouveau lieu.
- Lorsqu'un rat est replacé dans l'environnement dans lequel le produit lui avait été donné, la sensation de manque peut être déclenchée, même après une longue abstinence.

1.4.3.2.3 Quelques observations chez l'homme [32]

Des observations identiques ont été faites chez l'homme :

- Des personnes pensant consommer de l'alcool, alors qu'il s'agissait seulement de liquides ayant la couleur et le goût de l'alcool, ont ressenti les effets de l'ivresse.
- Des personnes dépendantes de l'alcool et du tabac peuvent ressentir, même après une longue abstinence, des sensations de manque uniquement parce qu'elles se retrouvent dans un environnement, un moment particulier évoquant les circonstances d'une consommation antérieure.
- Des héroïnomanes peuvent rechuter en voyant une seringue, la croix verte d'une pharmacie (ou même du talc quand il s'agit de cocaïnomanes).

- 15% à 20% de soldats américains sont devenus dépendant à l'héroïne au Viêt-Nam, dans un contexte de guerre. A leur retour aux Etats-Unis, dans leurs familles, le pourcentage de toxicomanes est descendu à un niveau à peine supérieur à celui de la population générale.

1.4.3.2.4 Conclusion

Le produit n'est donc pas le seul responsable du phénomène de dépendance. L'anticipation de la réception du produit et le contexte dans lequel il est consommé produisent également des effets biologiques sur le système nerveux central. Il y a mise en mémoire des lieux et des circonstances (en particulier les circonstances émotionnelles) qui ont entouré la consommation du produit. Le phénomène d'association entre environnement, contexte et prise de drogue est appelé « sensibilisation comportementale ». Cette sensibilisation comportementale peut persister plusieurs mois ou plusieurs années après l'arrêt de la consommation de substance. Elle explique les rechutes chez les toxicomanes même après plusieurs années d'abstinence.

Le détournement

1.5 Généralités

Un médicament fait l'objet d'un détournement quand il est utilisé en dehors de sa norme d'usage, autrement dit à d'autres fins que celles pour lesquelles il était initialement prévu (définies par le Résumé des Caractéristiques du Produit, RCP) [37].

1.6 Typologie des détournements [37]

Les détournements de médicaments peuvent être rangés en six catégories selon Laure P. et Besinger C. Ces six catégories sont obtenues en croisant deux axes : le bénéfice potentiel pour l'usager (tel qu'il est habituellement perçu par la société) et la fréquence de l'usage.

Tableau 7 : Les catégories d'usage détourné de médicaments [37]

	Bénéfice potentiel pour l'usager	Pas de bénéfice potentiel pour la santé de l'usager = ABUS
Usage très courant à courant	Mésusages	Pratiques addictives
Usage courant à peu courant	Conduites dopantes	Suicides et tentatives
Usage peu courant à pas courant	Euthanasie	Homicides et autres crimes

Cette classification, sommaire, ne prétend pas couvrir l'ensemble des détournements, mais elle regroupe au minimum les principaux.

1.7 Mésusage

Le mésusage d'un médicament est une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit [Article R5121-153 du Code de la Santé Publique]. Il s'agit d'une utilisation des médicaments en dehors de leurs indications reconnues officiellement mais à des fins curatives ou préventives, voire diagnostiques. On parle également d'usage hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), d'usage en retrait de l'AMM, de dépassement d'AMM ou de dépassement d'indications.

Exemples de mésusages :

- Une pathologie autre que celle qui est mentionnée dans l'AMM ;
- Une symptomatologie non prévue par l'AMM ;
- Des modalités d'utilisation différentes (voie d'administration, dose par prise, nombre de prises par jour, nombre de jours de traitements) ;
- Une population différente (âge, souvent en « pédiatrie », sexe) ;
- Une chronologie différente (en première intention alors que le médicament est à utiliser en seconde intention) ;
- Des pré-requis non réalisés (examens biologiques, radiologiques ou autres non effectués au préalable ou non renouvelés périodiquement) ;
- Une finalité différente (préventive alors que le produit est à usage curatif, et inversement) ;
- L'absence d'information précise dans le RCP (population recommandée...)
- ...

1.8 Abus

L'abus de médicaments est un usage excessif et intentionnel, de façon sporadique ou persistante, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives [Article R5121-153 du Code de la Santé Publique]. L'abus entraîne donc des effets nuisibles à la santé.

L'addictovigilance, surveillance des abus et mésusages

1.9 Le réseau national des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) [38]

En France, le réseau d'addictovigilance comprend 13 Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A ou CEIP), certains sont assistés de centres correspondants. (ANNEXE 4 : Plaquette de présentation des CEIP-A). Les 13 CEIP-A se situent à Marseille, Paris, Nantes, Caen, Lille, Bordeaux, Montpellier, Grenoble, Lyon, Nancy, Clermont-Ferrand, Poitiers et Toulouse. Ce réseau national des CEIP-A est coordonné par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

1.9.1 Objectifs des CEIP-A

Les CEIP-A s'intéressent à toute substance, plante ou médicament pouvant donner lieu à des abus ou une pharmacodépendance (à l'exception de l'alcool et du tabac). D'après le Code de la Santé Publique [article R. 5132-112], ils sont chargés :

1° de recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 ;

2° de recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou des autres professionnels concernés, des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et des établissements de santé, notamment auprès des Centres AntiPoison et de ToxicoVigilance (CAP-TV), des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et des structures des urgences ;

3° de contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation ;

4° de contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;

5° de conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

6° de remplir auprès des établissements de santé, et notamment de leurs instances consultatives spécialisées, une mission d'expertise et de conseil.

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

1.9.2 Transmission des informations

Les informations recueillies par les CEIP-A sont transmises à trois niveaux ; au niveau national, au niveau européen et au niveau international.

1.9.2.1 Au niveau national

Les professionnels de santé ont l'obligation de notifier les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psycho-actives aux CEIP-A ou aux centres correspondants [article 5132-114 du Code de la Santé Publique] (ANNEXE 5 : Fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'un cas d'abus d'une substance). Les CEIP-A recueillent les cas et les évaluent. Ils se réunissent en comités techniques et préparent les travaux de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes. C'est cette dernière qui propose des avis au directeur de l'Afssaps et au Ministre de la santé et de la protection sociale. Ces avis portent sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus (inscription de substances sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, détermination des doses d'exonération...).

Le réseau des CEIP-A participe aux dispositifs TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) et SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). Le dispositif TREND a été mis en place en juin 1999 afin d'identifier et de décrire l'évolution des tendances et les phénomènes émergents liés aux produits illicites ou détournés de leur usage. Le dispositif SINTES vise à apporter une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites circulant en France. Il comporte un volet « observation » qui apporte un éclairage sur les produits illicites circulant en France, et un volet « veille » qui s'inscrit dans une perspective de santé publique et cherche à détecter la présence dans les produits illicites de substances nouvelles ou inattendues particulièrement nocives.

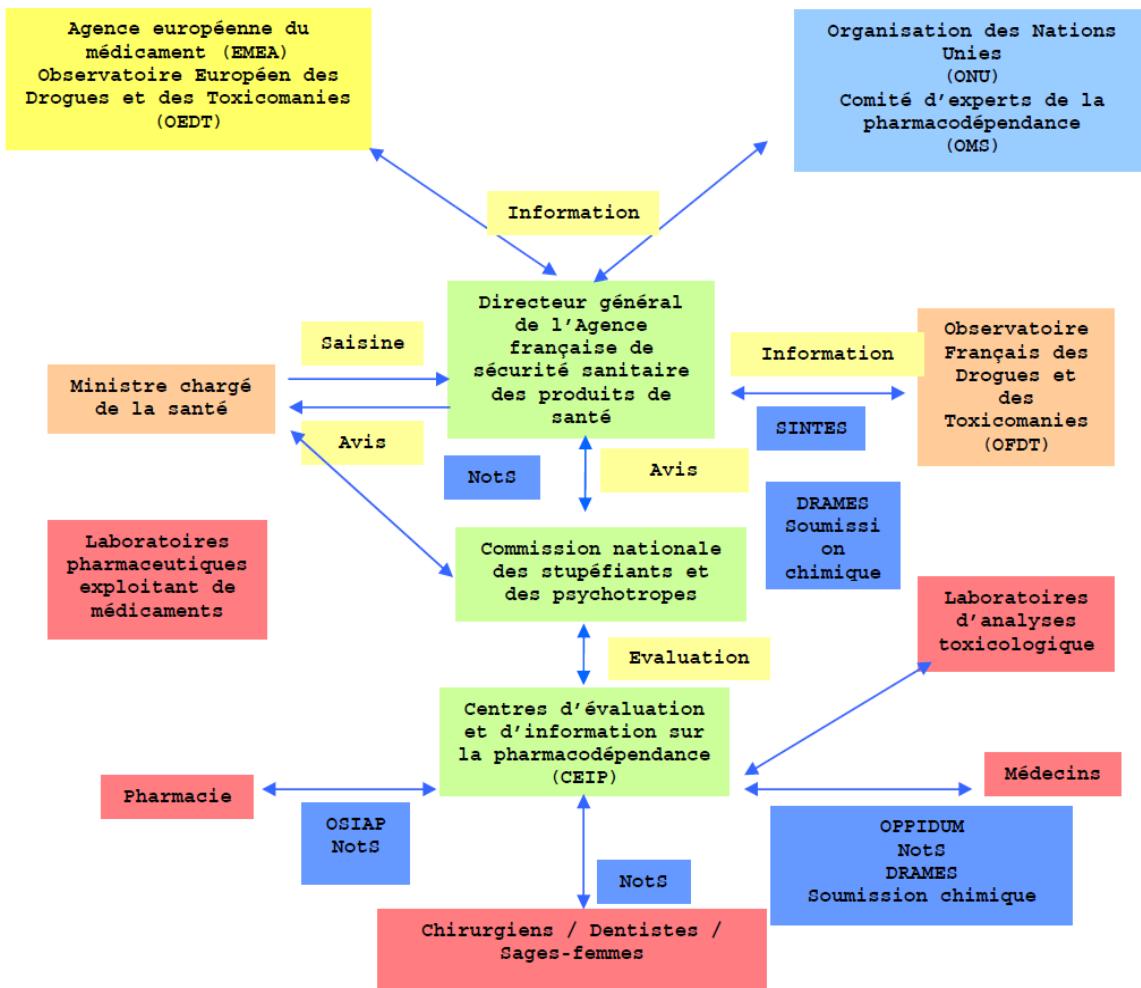
1.9.2.2 Au niveau européen

L'Afssaps transmet à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation de substances psycho-actives dans le cadre de l'action commune sur les drogues de synthèse. Elle transmet également à l'Agence Européenne du Médicament (EMEA), les cas d'abus des spécialités pharmaceutiques pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

1.9.2.3 Au niveau international

L'Afssaps transmet des rapports d'évaluation de substances psycho-actives ou des précurseurs au comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Celle-ci rend des avis scientifiques à la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la mise sous contrôle international de ces substances.

Figure 6 : Schéma du réseau de pharmacodépendance et d'addictovigilance [39]



1.9.3 Outils d'évaluation des CEIP-A

Pour recueillir les informations utiles à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psycho-actives, les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) disposent d'outils spécifiques :

- **NotS (Notifications Spontanées)**

Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration et/ou d'associations potentiellement dangereuses.

- OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possibles)

Le dispositif OSIAP permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes, falsifiées ou volées qui sont présentées en pharmacie d'officine. Les informations sont recueillies par des réseaux de pharmaciens sentinelles.

- L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)

L'enquête ASOS a pour objectif de recueillir les opinions de pharmaciens, mais aussi de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, leurs modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription et de suivre l'évolution de ces données depuis 2001. Cette enquête transversale annuelle est réalisée par le réseau des CEIP-A auprès de pharmacies tirées au sort.

- SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances)

Ce système a pour objectif de surveiller les drogues de synthèse qui circulent en France et d'identifier les nouvelles substances. Les échantillons de ces drogues sont collectés par des acteurs socio-sanitaires dans les milieux festifs et par les services répressifs (police, douanes et gendarmerie). Ils sont analysés par différents laboratoires spécialisés.

- OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire)

C'est un recueil annuel d'informations en médecine ambulatoire, concernant l'abus et la dépendance aux substances psycho-actives, l'état sanitaire et les besoins de santé des patients concernés. Ce programme permet une amélioration des connaissances et du suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de drogues illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, de leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes, de leurs pathologies somatiques associées.

- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

C'est un système de recueil anonyme des cas de dépendance dans différentes structures de soins auprès des patients hospitalisés pharmacodépendants ou en ambulatoire. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation

de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration et d'associations potentiellement dangereuses.

- DRAMES (Décès en Relation Avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

Cette banque de données recueille les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psycho-actives. Elle permet d'identifier les substances impliquées et d'évaluer leur dangerosité.

1.10 L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS)

1.10.1 Généralités [40]

L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) est un organe de contrôle indépendant et quasi judiciaire. Il est chargé de surveiller l'application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues. Il a été établi en 1968 suite à la convention unique de l'Organisation des Nations Unies (ONU) sur les stupéfiants de 1961.

Les principales fonctions de l'OICS portent sur les sujets suivants :

❖ La fabrication, le commerce et l'usage licites des drogues :

L'OICS agit en coopération avec les gouvernements pour faire en sorte d'empêcher le détournement des stupéfiants des sources licites vers les circuits illicites. Il cherche aussi à assurer la disponibilité des stupéfiants en quantités suffisantes pour des fins médicales et scientifiques. L'OICS surveille comment les gouvernements contrôlent les produits chimiques utilisés dans la fabrication illicite des drogues. L'OICS les aide à prévenir le détournement de ces produits vers le trafic illicite ;

❖ La fabrication, le trafic et l'usage illicites des drogues :

L'OICS identifie les lacunes qui existent dans les systèmes de contrôle nationaux et internationaux et contribue à y remédier. Il est également chargé d'évaluer les produits chimiques utilisés dans la fabrication illicite des drogues, afin de déterminer s'il y a lieu de les placer sous contrôle international. L'OICS publie un rapport annuel sur ses activités. Ce rapport donne un tableau complet de la situation en matière de contrôle des drogues dans diverses parties du monde. En tant qu'organe impartial, l'OICS s'efforce de repérer et de prévoir les tendances inquiétantes et propose les mesures nécessaires.

1.10.2 L’OICS et le contrôle du fentanyl

1.10.2.1 Rapport annuel pour 2004 publié le 2 mars 2005 [41, 42]

Selon le rapport annuel de l’Organe International de Contrôle des Stupéfiants de 2004, plusieurs milliards de doses de médicaments sont vendues par des pharmacies illicites sur Internet chaque année, mettant gravement en danger la santé des clients. Le rapport annuel de l’OICS indique que « ces dernières proposent en outre certaines substances qui sont dangereuses (parfois mortelles), comme le fentanyl ».

1.10.2.2 Rapport annuel pour 2005 publié le 1 mars 2006 [43, 44] (ANNEXE 6)

Dans ce rapport, l’OICS s’intéresse de plus en plus à la vente illicite sur internet de substances placées sous contrôle international, dont le fentanyl. Il met également en évidence l’augmentation des risques de détournement des stupéfiants lorsque ceux-ci sont disponibles sous la forme de doses uniques se prêtant d’avantage à un abus. En effet, il a été relevé un nombre croissant de cas de détournements et d’abus de fentanyl sous forme de dispositifs transdermiques. Les usagers parviennent à retirer du dispositif, la totalité d’une dose de trois jours afin de se l’injecter, de l’ingérer ou de la fumer. D’autres utilisent plusieurs dispositifs en même temps.

1.10.2.3 Rapport annuel pour 2006 publié le 1 mars 2007 [1, 3] (ANNEXE 7)

Le rapport annuel 2006 de l’OICS porte principalement sur la contrefaçon, l’abus et le détournement de médicaments. L’OICS souligne que la plupart des pays n’ont pas conscience de l’ampleur du détournement et de l’abus de médicaments. D’après Philip O. Emafo, président de l’OICS : « Le problème des médicaments de contrefaçon et de l’abus de produits pharmaceutiques contenant des substances placées sous contrôle achetés sans ordonnance n’est pas nouveau. Cependant, l’expansion rapide du marché non réglementé a considérablement aggravé la situation ». Le président déclare également qu’« au niveau mondial les prescriptions légales de fentanyl (un opioïde de synthèse 80 fois plus puissant que la morphine) ont plus que triplé depuis l’an 2000 ». L’OICS avertit qu’il faut s’attendre à voir l’abus

et le trafic de médicaments sur ordonnance dépasser l'abus de drogues illicites. Dans certaines régions du monde, l'abus de médicaments délivrés sur ordonnance a déjà dépassé celui de drogues illicites traditionnelles comme l'héroïne et la cocaïne. Les principaux médicaments détournés sont les psychotropes dont le fentanyl.

1.10.2.4 Rapport annuel pour 2007 publié le 5 mars 2008 [45, 46] (ANNEXE 8)

L'OICS constate que l'abus et le trafic de fentanyl et de ses analogues sont en progression. Il a enregistré dans certaines régions, notamment aux États-Unis, une augmentation du trafic et de la fabrication clandestine d'opioïdes synthétiques, dont le fentanyl. Le fentanyl et ses analogues sont vendus tels quels sur le marché illicite sous divers noms de rue, mais également comme imitation ou adultérant d'autres drogues illicites, en particulier de l'héroïne. Ce marché illicite est alimenté par les détournements de médicaments délivrés sur prescription et par les laboratoires clandestins. L'OICS craint que de nombreux gouvernements ne soient toujours pas en mesure de faire face à ce problème. En effet, « dans la plupart des pays, on sait relativement peu de choses sur le trafic et l'abus de fentanyl. Ce manque d'informations peut, dans certains cas, être lié au fait que le fentanyl fabriqué clandestinement est souvent vendu comme de l'héroïne, et apparaît donc sur le marché illicite en tant que telle » ([46] paragraphe 242 p43).

1.10.2.5 Rapport annuel pour 2008 publié le 19 février 2009 [47, 48] (ANNEXE 9)

Le rapport annuel 2008 s'intéresse plus particulièrement au problème de détournement et d'abus de timbres usagés et jetés qui contiennent encore des quantités non négligeables de fentanyl. L'OICS veut attirer l'attention des gouvernements sur les informations concernant l'abus de patchs de fentanyl reçues de plusieurs pays. Il en reconnaît l'utilité médicale pour la prise en charge de la douleur et recommande aux gouvernements de prendre des mesures particulières pour traiter les patchs de fentanyl usagés. Les gouvernements des pays où sont fabriqués des patchs de fentanyl sont vivement invités à rechercher, avec l'industrie pharmaceutique, le moyen de réduire le contenu résiduel des timbres usagés. En dehors de ces recherches, il est demandé aux gouvernements de veiller à ce que le

traitement de ces patchs se fasse dans des conditions de sécurité et de sûreté adéquates pour empêcher tout détournement vers les marchés illicites.

1.10.2.6 Rapport annuel pour 2009 publié le 24 février 2010 [2] (ANNEXE 10)

La consommation mondiale d'analgésiques opioïdes pour le traitement de la douleur modérée à forte a été multipliée par plus de deux et demi au cours des dix dernières années. De tous les opioïdes soumis à un contrôle international, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone sont les substances les plus fréquemment utilisées comme analgésiques pour la prise en charge de la douleur modérée à forte. L'OICS rappelle aux gouvernements qu'une plus grande disponibilité de stupéfiants à des fins médicales légitimes peut accroître le risque de détournement et d'abus. Le détournement et l'abus de stupéfiants apparaît dans un nombre croissant de pays et le fentanyl fait partie des stupéfiants les plus détournés. Aux Etats-Unis, l'augmentation du nombre de décès par surdose est largement associée à l'abus de médicaments de prescription, en particulier l'abus d'analgésiques opioïdes comme le fentanyl. Le nombre de décès dus aux opioïdes de prescription aux Etats-Unis a augmenté de deux tiers entre 2001 et 2005. L'OICS rapporte le signalement par plusieurs pays d'abus à propos de patchs de fentanyl, notamment de patchs usagés.

En résumé, l'OICS (l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants) signale que l'abus, le détournement et le trafic de fentanyl sont en progrès dans tous les pays. Le problème majeur du détournement du fentanyl est lié non seulement à son fort potentiel d'abus et de dépendance mais aussi à sa forte toxicité. En effet, l'abus de fentanyl entraîne beaucoup de décès. Tous les pays sont touchés, même si tous ne les déclarent pas.

Le détournement de fentanyl

1.11 Effets recherchés lors de la consommation de fentanyl [49]

Le fentanyl est un opioïde de synthèse beaucoup plus puissant que la morphine. Il se lie aux récepteurs opiacés de l'organisme. La concentration en fentanyl est très élevée dans les zones du cerveau qui contrôlent la douleur et les émotions. Elle permet de libérer des taux importants de dopamine dans la zone de récompense du cerveau. La dopamine entraîne alors un état d'euphorie et de détente qui correspond à l'effet recherché par les toxicomanes. L'euphorie provoquée est appelée « effet flash ». Cet effet est le même que celui recherché lors des prises d'opioïdes comme la morphine, l'héroïne,...

Les noms de rue pour la « drogue » fentanyl sont : China white, China girl, Chinatown, Héroïne de synthèse, Drop Dead, Flatline, Lethal Injection, Apache, Dance fever, Great Bear, Poison, Tango & Cash, Friend, Goodfella, Jackpot, Murder 8, TNT, Perc-o-Pops et Lollipops (surnoms argotiques d'Actiq®). [49, 50]

1.12 Méthodes de détournement du fentanyl

Les médicaments à base de fentanyl ont leurs indications en anesthésie, dans le traitement des douleurs cancéreuses et plus récemment dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être que correctement traitées par des analgésiques opioïdes. Leur prescription suit la règle des stupéfiants. On dit que leur usage est détourné lorsqu'ils sont utilisés en dehors de leur norme d'usage, c'est à dire en dehors de leurs indications thérapeutiques. Ces détournements sont bien connus, ils comprennent essentiellement les mésusages en vue d'une consommation abusive.

Pour cette molécule, les mésusages regroupent :

- des prescriptions hors AMM (douleurs de l'arthrose, douleurs lombaires...)
- des mauvaises utilisations des formes galéniques
- une utilisation à des doses plus élevées
- des falsifications ou des vols d'ordonnances
- des vols de médicaments dans les pharmacies
- une fabrication illégale
- ...

1.12.1 Détournement des dispositifs transdermiques

Les possibilités d'utilisation des patchs lors de pratiques d'abus ou de dépendance sont les suivantes :

- application de plusieurs patchs en même temps sur la peau pour une plus grande absorption transdermique ;
- injection ou inhalation du contenu du réservoir des patchs, patchs utilisés comme des cigarettes, en infusion, mâchés...

1.12.2 Détournement des comprimés avec applicateur buccal [51]

Les possibilités d'utilisation abusive des comprimés avec applicateur buccal sont l'injection ou l'inhalation du fentanyl extrait des comprimés. Le potentiel d'abus et de dépendance de ces comprimés avec applicateur buccal est assimilable à celui du fentanyl, mais il peut être pondéré du fait de :

- ❖ la forme galénique :
 - propriétés pharmacocinétiques ne permettant pas d'obtenir un pic plasmatique de façon aussi rapide que par voie intraveineuse
 - pic sérique maximum limité non immédiat
 - difficultés techniques d'extraction du fentanyl
- ❖ l'usage détourné exceptionnel des antalgiques morphiniques prescrits chez des patients cancéreux

En 1999, le rapport d'expertise réalisé par Lader et Stolerman I. conclut à de faibles risques d'usages détournés d'Actiq® en raison :

- des faibles doses de fentanyl pour des toxicomanes aux opiacés,
- des difficultés à extraire le fentanyl des dispositifs Actiq®,
- des propriétés toxico-cinétiques et toxico-dynamiques de la forme galénique,
- du coût élevé.

1.13 Potentiel d'abus, de dépendance et de toxicité du fentanyl [51]

1.13.1 Chez l'animal

Des études ont été réalisées sur le renforcement positif du fentanyl sur le rat [52-54] et le singe [55]. Elles ont mis en évidence que le fentanyl induit un renforcement positif. L'animal cherche à consommer de plus en plus de fentanyl (par auto-administration), en augmentant la fréquence des prises, sans vouloir arrêter car la drogue lui procure du plaisir. A l'arrêt, on observe un syndrome de sevrage.

Chez l'animal, les dérivés du fentanyl ont montré des effets de tolérance croisées avec la morphine et ils possèdent un potentiel de dépendance similaire.

1.13.2 Chez l'homme : cas rapportés dans la littérature

Depuis la fin des années 1970, il a été rapporté de multiples observations de conduites d'abus et de dépendance vis-à-vis du fentanyl ou de ses dérivés. Ces conduites ont entraîné de nombreux cas de décès par overdose chez des toxicomanes, mais également chez des anesthésistes, médecins ou infirmiers [56-92]. Ces travaux démontrent et argumentent un important potentiel d'abus et de dépendance du fentanyl ainsi qu'une forte toxicité, attestée par le nombre de décès. En effet, le fentanyl est environ cent fois plus puissant que la morphine pour l'effet analgésique mais aussi pour ses effets secondaires (somnolence, dépression respiratoire et arrêt respiratoire, nausées, confusion, constipation, sédation, perte de conscience, coma, tolérance et toxicomanie). La toxicité du fentanyl et de ses dérivés est donc nettement plus importante que celle de la morphine. Elle est attestée par de nombreux cas de décès par overdoses rapportés dans beaucoup de publications (Tableau 8 et Tableau 9). Ces overdoses sont souvent dues à l'utilisation de formes injectables et de systèmes transdermiques. Ces derniers sont administrés par voie intraveineuse ou utilisés par voie orale. La toxicité du fentanyl est encore plus importante lorsque celui-ci est utilisé en même temps que d'autres drogues comme l'héroïne et la cocaïne [89].

Tableau 8 : Décès par overdose chez des toxicomanes [58-83]

Auteur Année	Lieu	Période	Forme galénique	Nombre de décès (dosage fentanyl)
Henderson 1991 [58]	Californie (Etats-Unis)	1979-1989	Solution injectable	112 (0,2 à 50 ng/ml)
Hibbs 1991 [59]	Pennsylvanie (Etats-Unis)	1988-1990	Solution injectable	16
Martin 1991 [60]	Pittsburg (Etats-Unis)	1985-1987	Solution injectable	18
MacBee 1992	New-York Philadelphie (Etats-Unis)	1991	N D	22
DeSio 1993 [61]	Buffalo (Etats-Unis)		Patch	1
Smialek 1994 [62]	Baltimore (Etats-Unis)	1992	N D	30 (2,2 à 100 µg/l)
Marquardt 1994 [63]	Etats-Unis		Patch	1
Ferrera 1994 [64]	Italie		N D	1
Flannagan 1996 [65]	Etats-Unis		Patch	1
Kronstrand 1997 [66]	Suède	1996	Solution injectable	9 (0,5 à 17 ng/ml)
Kramer 1998 [67]	Etats-Unis		Patch	1 (17,2 µg/l)
Gualtieri 2000 [68]	Etats-Unis		Patch	1 (2,5 µg/l)
Purucker 2000 [69]			Patch	1
Reeves 2002 [70]	Australie		Patch	1 (2 µg/l)
Arvanitis 2002 [71]	Etats-Unis		Patch	1
Kuhlman 2003 [72]	Etats-Unis	2000-2002	Patch Systèmes oraux transmuqueux	23 (2 à 48 µg/l)
Tharp 2004 [73]	Etats-Unis	2003	Patch	4 (5 à 27 µg/l)
Lilleng 2004 [74]	Norvège	2003	Patch	2 (2,7 µg/l et 13,8 µg/l)

Auteur Année	Lieu	Période	Forme galénique	Nombre de décès (dosage fentanyl)
Watson 2004	Etats-Unis	2003	Système oral transmuqueux	1
Martin 2006 [76]	Ontario (Canada)	2002 à 2004	Patch	112 (4 à 93 ans) 54 cas fentanyl seul : 3 à 383 µg/l (moyenne 25µg/l)
Wong 2006 [77]	Philadelphie (Etats-Unis)	2004	N D	19
		2005	N D	22
		2006	N D	252
OASAS 2006 [78]	Etats-Unis	avril 2005 à juillet 2006	Le plus souvent solution injectable	502
Hull 2007 [79]	Massachusetts (Etats-Unis)	septembre 2005 à novembre 2006	Usage licite (moyenne 62 ans) et illicite (moyenne 39 ans)	107 En moyenne : - 4,4 µg/l si usage licite - 17,1 µg/l si illicite
Woodall 2008 [80]	Ontario (Canada)	2002 à 2004	Patch	7 (20 à 51 ans) 7 à 97 µg/l
Schumann 2008 [81]	Comté de Cook (Etats-Unis)	avril 2005 à décembre 2006	N D	342 0,8 à 164 µg/l (moyenne 22,9 µg/l)
Jumbelic 2010 [82]	Comté d'Onondaga (Etats-Unis)	2006	Patch	8
Carson 2010 [83]	Etats-Unis		Patch mâché puis aspiré	1 fentanyl 8,6µg/l norfentanyl 1,4 µg/l

D'autres publications rapportent de multiples observations d'abus et de dépendance avec notamment de nombreux cas de décès suite à l'utilisation de fentanyl et de dérivés du fentanyl injectable par des anesthésistes, médecins ou infirmiers (Tableau 9).

Tableau 9 : Décès par overdose chez des professionnels de santé [84-88]

Auteur Année	Lieu	Période	Forme galénique	Nombre de décès (dosage fentanyl)
Ward 1983 [84]	Etats-Unis	1970-1980	Solution injectable	30
Pare 1987 [85]	Etats-Unis		Solution injectable	1 (3µg/l)
Levine 1990 [86]	Etats-Unis		Solution injectable	1 (4,9µg/l)
Chatuverdi 1990 [87]	Etats-Unis		Solution injectable	1 (17,7µg/l)
Braithwaite 2000	Angleterre		Solution injectable	1 (99 µg/l)
Kintz [88] 2005	Etats-Unis			1 2pg/mg d'alfentanil et 8pg/mg de fentanyl dans les cheveux)

1.13.2.1 Cas d'abus et de dépendance chez les toxicomanes

✓ L'OASAS (New York State Office of Alcoholism and Substance Abuse Services) (2006) [78] se penche sur les causes d'une vague de décès par overdoses de stupéfiants en 2005. La recherche analytique de fentanyl a été déclenchée par ce pic inexpliqué et significatif du nombre de décès. Il s'avère que le fentanyl a été utilisé et est toujours utilisé comme adultérant à l'héroïne et à la cocaïne. Il y est mélangé pour augmenter l'effet de ces drogues sans en augmenter le prix. Le mois d'avril 2006 a été particulièrement chargé, 170 décès et 300 overdoses non fatales ont été estimées dans le Delaware, la Pennsylvanie et le South Jersey. Durant cette même période, le New Jersey Poison Control a rapporté une dramatique augmentation du nombre d'appels de 10 à 60 par jour pour des problèmes liés à la prise de drogues. Ces appels ont porté sur beaucoup d'incidents atypiques nécessitant de fortes doses de naloxone et d'antidotes aux opioïdes. Entre avril 2005 et juillet 2006, ce sont 502 décès liés au fentanyl qui ont été estimés à travers le pays (Tableau 10 [78]).

Tableau 10 : Répartition des overdoses selon les villes et Etats aux Etats-Unis [78]

Ville	Etat	Overdoses fatales	Overdoses sans décès
Chicago	Illinois	157	Non disponible
Détroit	Michigan	110	Non disponible
Philadelphia	Pennsylvanie	57 (+ 30 décès imminents)	300
New Castle	Delaware	10	100
Camden/Cumberland	New Jersey	68	100
Dans tout l'état	Missouri	25	Non disponible
Dans tout l'état	Virginia	33	Non disponible
Dans tout l'état	Maryland	12	Non disponible

En un week-end, Détroit a comptabilisé 33 décès liés au fentanyl. D'autres décès liés au fentanyl ont eu lieu dans d'autres villes mais pas avec la même importance. Par exemple, toujours entre avril 2005 et juillet 2006, 4 décès liés à la consommation de fentanyl ont été rapportés à New York City et 10 dans l'état. Les décès par overdoses liés au fentanyl sont en réalité plus nombreux que les cas rapportés. Toutes les villes ne possèdent pas l'équipement nécessaire à sa détection. En effet, les tests usuels ne le détectent pas. Le rapport de l'OASAS permet donc de montrer l'importance de l'abus et de la toxicité du fentanyl. Par ailleurs, de nombreuses victimes ont été retrouvées avec la seringue encore piquée dans le bras. L'OASAS rappelle également que des analogues du fentanyl sont utilisés de la même manière que celui-ci par les toxicomanes. Ils sont tout aussi dangereux voire plus, car leur qualité et leur puissance varient d'un lot à l'autre. Jusqu'en juillet 2006, la DEA (Drug Enforcement Administration) avait identifié plus de douze analogues différents du fentanyl produits clandestinement et impliqués dans le trafic de drogues aux Etats-Unis.

✓ Boddiger D. (2006) [89] rapporte l'augmentation impressionnante du nombre d'overdoses d'héroïne ou de cocaïne coupées avec du fentanyl. Malgré de nombreux décès, le nombre de toxicomanes consommant du fentanyl ne cesse d'augmenter. Il semblerait même que ces décès incitent les plus jeunes à consommer cette drogue si puissante. Dans le passé le fentanyl a déjà été utilisé par les toxicomanes, mais de façon très minime car il fallait une prescription médicale. Dans les années 1980 et 1990, des laboratoires clandestins ont été découverts par la DEA (Drug Enforcement

Administration). C'est cette production illégale qui est à l'origine de la consommation exponentielle de fentanyl et de ce fait, de l'augmentation majeure du nombre d'overdoses par opioïdes. En seulement quelques mois (en 2006), le fentanyl a été lié à 130 décès à Detroit et 100 décès à Chicago. A Chicago, le nombre d'overdoses a atteint un pic en mai 2006. Les ambulanciers ont dû gérer une situation difficile car des groupes entiers de personnes rassemblées au même endroit étaient victimes d'overdoses. De même, trois décès et quarante-deux hospitalisations liées au fentanyl ont été répertoriés en un seul week-end dans le New Jersey. Un rapport de 2005 de l'US Justice Department's National Drug Intelligence Center [93] note un accroissement du nombre d'abus d'héroïne dans la banlieue de Chicago. Cette augmentation est liée à une hausse du nombre de jeunes de moins de 25 ans parmi les utilisateurs d'héroïne coupée avec du fentanyl.

✓ Turock et al. (2009) [90] présentent une étude de 57 cas d'overdoses entre le 15 juin et le 16 juillet 2006 au service des urgences de l'hôpital Saint Luke à Bethlehem (Etats-Unis). Sur les 57 cas, 30 sont des overdoses à l'héroïne et parmi ces 30 cas, 9 ont déclaré avoir pris des « blue bag », un nom de rue pour de l'héroïne coupée avec du fentanyl. Du 15 juin au 16 juillet 2005, seulement 26 patients avaient présenté une overdose dont 6 à l'héroïne.

1.13.2.2 Cas d'abus et de dépendance chez le personnel médical

✓ L'étude de Booth et al. (2002) [91] rapporte 167 cas d'abus de substances contrôlées chez des anesthésistes. Plus de la moitié d'entre eux (53.3%) ont abusé de fentanyl et 9.6% de sufentanil. Cette étude montre que la substance la plus utilisée dans les cas d'abus chez les anesthésistes est le fentanyl.

✓ Les travaux de Mark et al. (2004) [92] reposent sur trois cas d'abus chez des anesthésistes. Deux cas sont liés au fentanyl et un cas au sufentanil. Les hypothèses émises sur l'origine de leur abus sont la disponibilité du produit, le stress lié à l'activité et la sensibilisation au produit.

✓ Kintz et al. (2005) [88] mettent en évidence l'addiction au fentanyl de certains anesthésistes par l'analyse toxicologique des cheveux. Quatre cas sont décrits dans l'étude dont deux personnes décédées.

- ❖ Le cas n°1 est un homme de 50 ans. Les analyses d'urines sont toutes négatives (pas de fentanyl). L'analyse des cheveux a permis de trouver une concentration en fentanyl de 644 pg/mg, ce qui représente la plus haute concentration retrouvée dans cette étude. Remarque : l'anesthésiste s'est suicidé trois mois plus tard par une injection de plusieurs produits.
- ❖ Le cas n°2 est un anesthésiste de 42 ans. Suite à son mauvais comportement et aux plaintes de ses collègues, une analyse toxicologique des cheveux a été réalisée. Du fentanyl (101 pg/mg) et du sufentanil (2 pg/mg) ont été identifiés. A l'issue de l'analyse, l'anesthésiste a été licencié.
- ❖ Le cas n°3 est un anesthésiste de 40 ans travaillant pour une clinique privée. Tous les tests d'urines se sont révélés négatifs. L'analyse des cheveux a déterminé la présence de plusieurs substances addictives : alfentanil (30 pg/mg), codéine (210 pg/mg) et midazolam (160 pg/mg). Cet anesthésiste a été également licencié.
- ❖ Le cas n°4 est un infirmier anesthésiste de 46 ans retrouvé mort dans les toilettes de l'hôpital. L'analyse toxicologique du sang montre une importante overdose d'alfentanil (45 ng/ml) associé à de l'éthanol (1.32 g/ml). L'analyse des cheveux révèle la présence d'alfentanil (2pg/mg) et de fentanyl (8 pg/mg).

✓ Les travaux de Mc Auliffe et al. (2006) [57] et ceux de Gold MS et al. (2006) [94] émettent une nouvelle hypothèse sur l'origine de l'abus et de la dépendance au fentanyl chez les anesthésistes. La cause se trouverait dans l'air que les anesthésistes respirent lorsqu'ils travaillent. D'après Mc Auliffe et al. [57], en 2002, les anesthésistes représentaient 12% des médecins traités pour abus de substances. Ce pourcentage, ramené au nombre d'anesthésistes par rapport au nombre total de médecins, montre que les anesthésistes sont très touchés par ce problème. Selon Gold MS et al. [94], en 2003, les anesthésistes ne représentaient que 5.6% des médecins en Floride. Pourtant, pour près de 25% des cas d'addiction aux opioïdes et 75% des cas d'abus de fentanyl chez les médecins, il s'agissait d'anesthésistes. Les hypothèses déjà avancées sur cette première place des anesthésistes dans l'addiction au fentanyl sont la disponibilité du produit et le stress que peuvent endurer ces derniers pendant leur travail. Dans les deux publications [57, 94], les tests réalisés sur l'air que respirent les anesthésistes pendant leur travail ont permis de détecter du propofol et du fentanyl. Les concentrations les plus importantes ont été

mesurées au niveau de la bouche des patients, auprès de laquelle les anesthésistes passent beaucoup de leur temps de travail et inhalent des « vapeurs ». L'hypothèse qui ressort de ces travaux est que l'exposition passive à l'inhalation de produits anesthésiques, et plus particulièrement de fentanyl entraîne une sensibilisation au niveau du système nerveux central et en particulier du cerveau et peut augmenter le risque d'addiction.

1.13.2.3 Cas d'abus et de dépendance dans la population

- ✓ Barrueto et al. (2004) [95] décrivent le cas d'une jeune femme de 21 ans, sans historique d'abus de médicament. Cette jeune fille a pris un patch de fentanyl de 100 µg/h (soit 10 mg de fentanyl) à sa grand-mère. Elle l'a placé dans une tasse remplie d'eau chaude et l'a laissé infuser quelques minutes avant de boire. Quelques minutes plus tard, la jeune fille ne réagissait plus. Les secours lui ont administré de la naloxone et ont réussi à la réanimer. En supposant une extraction de 50% du principe actif et une biodisponibilité orale de 32%, la dose de fentanyl supposée ingérée pourrait être de 1,6 mg.
- ✓ Liappas et al. (2004) [96] présentent un cas d'absorption transmuqueuse orale de patchs de fentanyl chez une femme de 36 ans. Une polychondrite¹ lui est diagnostiquée à 31 ans. La patiente est alors traitée par des antibiotiques, de la cortisone, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et du paracétamol pour ses douleurs. Le traitement antalgique, jugé insuffisant par la patiente, est complété par des médicaments opioïdes : du propoxyphène à raison de 65 mg et du fentanyl par voie transdermique à raison de trois patchs de 25 µg/h par jour (soit 75 µg/jour). La patiente ne se sentant toujours pas soulagée pense que le fentanyl ne traverse pas la peau. Elle décide donc de mettre les patchs en bouche et les y laisse plus de quatre heures à chaque fois. La patiente se sent mieux et dit ne pas ressentir d'effets indésirables tels que nausées, vomissements, constipation, hypoventilation, ou encore euphorie. Elle décrit seulement de la fatigue et de la somnolence juste après l'utilisation du patch. Pendant quatre à cinq mois, elle augmente le dosage de fentanyl de 75 µg/jour (trois patchs) à 250 µg/jour (dix patchs). Ce dosage est maintenu pendant quinze mois. Durant cette période, elle ne présente aucune aggravation de sa maladie ; l'augmentation des doses est possible grâce à la tolérance qu'elle a développée pour le produit. Pour obtenir ces doses

supplémentaires de fentanyl, elle prend l'habitude de consulter plusieurs médecins à la fois et dépense beaucoup d'argent et de temps. Elle use également de toutes les méthodes possibles pour persuader les médecins de lui prescrire des quantités supérieures de « drogue ». A la suite de cette période, son comportement d'abus est mis en évidence. La patiente se plaint d'avoir des symptômes dépressifs dus à son état physique et à ses douleurs. Un psychiatre la prend en charge et diagnostique une dysthymie² due à sa maladie chronique. La patiente est envoyée en centre de désintoxication. Une psychothérapie comportementale et cognitive est mise en place et les doses de fentanyl sont réduites progressivement jusqu'à quatre patchs dosés à 25 µg/h par jour. Le traitement antalgique est complété par des comprimés contenant 30 mg de codéine et 500 mg d'aspirine. La patiente a conservé un état général satisfaisant durant les trois mois qui ont suivi et aucun symptôme de sevrage n'a été observé.

¹ Polychondrite : inflammation récidivante des cartilages (tels nez, oreilles, larynx, trachée) et évoluant par poussées entrecoupées d'accalmies

² Dysthymie : trouble chronique de l'humeur moins intense que la dépression mais suffisant pour causer des perturbations significatives chez le patient

✓ Ishiara et al. (2005) [97] rapportent trois cas de patients ayant eu des symptômes de sevrage après l'arrêt de fentanyl transdermique à la dose de 0,6 mg par jour (patch à 25 µg/h). Le premier cas est un homme de 65 ans ayant subi une proctectomie³ suite à un cancer du rectum. Le deuxième cas est une femme de 34 ans chez qui l'utérus a été enlevé pour traiter un cancer du col de l'utérus. Quant au dernier cas, il s'agit d'une femme de 59 ans ayant subi une chirurgie suite à un cancer de l'estomac. Dans les trois cas, du fentanyl transdermique à 0,6 mg par jour, soit un patch de 25 µg/h, a été prescrit pour soulager les douleurs postopératoires. Ce dosage était le plus faible du marché en 2005. Pourtant, chez ces trois patients, des symptômes de sevrage sont apparus à l'arrêt du traitement. Les symptômes étaient : insomnie, irritation, anxiété et agitation. Deux cas ont été traités par zopiclone et alprazolam. Depuis le 17 novembre 2005, une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) a été délivrée pour un nouveau dosage de dispositif transdermique : des patchs délivrant 12 µg de fentanyl par heure.

³ Proctectomie : ablation chirurgicale du rectum et du sphincter anal

1.14 Signalements de détournements en France

En France, sur la période 2002-2009, les différents réseaux de vigilance (réseaux des CEIP, des CAP et des CRPV) ont rapporté des cas de mésusage, d'abus et de dépendance concernant le fentanyl.

1.14.1 Outils des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)

1.14.1.1 La base de données NotS (Notifications Spontanées)

Vingt-trois notifications spontanées ont été mentionnées dans le système de recueil NotS entre 2002 et 2009.

Tableau 11 : Les différentes notifications spontanées de 2002 à 2009

Spécialité	Ville	Nombre de signalements	Commentaires
Actiq®	Toulouse	1 NotS	Mésusage
Actiq® + Durogésic®	Bordeaux	1 NotS	Abus
Durogésic®	Paris	10 NotS	dont 1 décès par overdose
	Montpellier	3 NotS	Détournement potentiel (pharmacie d'hôpital)
		1 NotS	Mésusage
	Nancy	2 NotS	Abus
	Nantes	1 NotS	Abus (visée antalgique)
	Toulouse	1 NotS	Abus +/- suspicion dépendance
Fentanyl injectable	Marseille	1 NotS	Suspicion d'abus
	Paris	1 NotS	Dépendance
	Toulouse	1 NotS	Syndrome de sevrage

La notification (NotS) du CEIP-A de Bordeaux concerne un abus d'Actiq® et de Durogésic®. Il s'agit d'une femme de 58 ans ayant bénéficié d'une prescription d'Actiq® 200 µg et de Durogésic® 50 µg/h pour des douleurs abdominales avec irradiation dans les membres inférieurs apparues après une lipectomie abdominale. Cette patiente a été prise en charge pour sevrage avec gabapentine et clonazépam.

Le CEIP-A de Nancy a reçu une NotS en date du 8 mars 2010 par l'Afssaps (fiche CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences) [98]. Une femme âgée de 41 ans était sous morphine pour des douleurs au niveau du dos. Comme elle ne tolérait pas ce traitement, le médecin a mis la patiente sous Actiq® 200 µg le soir. La patiente a augmenté la dose d'Actiq® de 200µg à 400 µg et a également augmenté la fréquence des prises. Le médecin a donc décidé de l'hospitaliser pour effectuer un sevrage aux opiacés.

1.14.1.2 Le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

Le dispositif OSIAP, a reçu un signalement concernant Actiq®, et a recueilli quatorze ordonnances falsifiées concernant la spécialité Durogésic®, sur la période 2002-2009.

Tableau 12 : Les différents signalements recueillis par le dispositif OSIAP de 2002 à 2009

Spécialité	Année	Nombre de signalements	Villes concernées
Actiq®	2009	1	Bordeaux
Durogésic®	2003	1	Toulouse
Durogésic®	2004	3	Paris, Caen, Toulouse
Durogésic®	2006	2	Paris, Nantes
Durogésic®	2007	5	Montpellier, Poitiers, Nancy, Nantes, Caen, Grenoble
Durogésic®	2009	3	

1.14.1.3 Le programme OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)

OPEMA est un nouvel outil mis à disposition des CEIP-A en 2008 par le centre associé du CEIP-A de Marseille. Depuis la mise en place de ce programme, il y a eu un seul signalement de consommation de fentanyl (enquêtes 2008 et 2009). Ce cas concerne la spécialité Actiq®, consommée dans le cadre d'une dépendance. Il a été signalé durant l'enquête OPEMA 2008.

Description du cas :

Un médecin exerçant à Rochefort (17) a signalé le cas d'une jeune femme de 23 ans consommant du fentanyl (Actiq®). Cette patiente vivant en couple, n'a eu aucune activité professionnelle déclarée au cours des six derniers mois. Elle bénéficie depuis 2004 d'un traitement de substitution aux opiacés par Méthadone sirop à raison de 100 mg/jour et montre des signes de souffrance à l'arrêt. La patiente est séropositive au VHC et séronégative au VIH et est atteinte de troubles anxieux et de troubles dépressifs. Elle a déjà bénéficié d'une prise en charge antérieure en matière d'addiction. Le premier produit psychotrope qu'elle a consommé ayant entraîné une dépendance est l'héroïne. Depuis 2007, cette jeune femme consomme quotidiennement du fentanyl sous forme d'Actiq®, obtenu exclusivement par prescription médicale suivie. La patiente n'a pas augmenté les doses depuis six mois mais montre des signes de souffrance à l'arrêt. Elle consomme Actiq® dans le cadre d'une dépendance.

1.14.1.4 Le système OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

Entre 2002 et 2009, la base de données OPPIDUM a recensé deux fiches avec Actiq® et quinze cas d'usages détournés de Durogesic®, ceux-ci étant obtenus sur prescription.

Tableau 13 : Les différents signalements concernant Actiq® recueillis par le système OPPIDUM de 2002 à 2009

Date	Sexe	Age	Effet Recherché	Durée d'utilisation	Usage
2007	Homme	60 ans	Effet correcteur ou substitutif	Plus d'un an	Traitement de substitution
2008	Homme	61 ans	Effet positif	4 ans	Dépendance

Tableau 14 : Les différents signalements concernant Durogésic® recueillis par le système OPPIDUM de 2002 à 2009

Date	Sexe	Age	Effet Recherché	Durée d'utilisation	Usage
2002	Femme	35 ans	Effet positif	Quelques semaines	Détournement
2004	Femme	32 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques mois	Abus
	Homme	40 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques mois	Dépendance
	Homme	40 ans	Effet positif	Quelques mois	Usage simple
	Homme	57 ans	Effet positif	Quelques mois	Dépendance
2006	Homme	26 ans	Non décrit	Non décrit	Traitemen t de substitution
2008	Femme	38 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques mois	Traitemen t de substitution
	Homme	40 ans	Effet positif	5 ans	Dépendance
	Homme	28 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques semaines	Dépendance
	Femme	50 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques mois	Usage simple
	Femme	51 ans	Effet correcteur ou substitutif	5 ans	Traitemen t de substitution
	Homme	43 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques mois	Abus
2009	Homme	30 ans	Effet correcteur ou substitutif	2 ans	Traitemen t de substitution
	Femme	51 ans	Effet positif	1 an	Usage simple
	Femme	55 ans	Effet correcteur ou substitutif	Quelques mois	Traitemen t de substitution

Description d'un cas :

Le centre d'enquête AID 11 de Carcassonne (Association Information Drogues) a signalé le cas d'un homme de 30 ans. Il bénéficie d'un protocole de substitution par Durogésic® depuis 2007 et ne présente pas de dépendance alcoolique. Cependant, il consomme de la cocaïne et de l'héroïne en même temps que Durogésic®. L'homme dispose d'un logement stable, mais il est en situation de précarité et n'a pas d'activité professionnelle. Le premier produit psychotrope qu'il a consommé était de la cocaïne, à l'âge de 16 ans. A 24 ans, il a commencé à prendre de l'héroïne. Il obtient les patchs de Durogésic® par prescription médicale (mode d'obtention principal) et en consomme quotidiennement pour son effet correcteur ou substitutif, depuis 2007, par voie transdermique. La cocaïne et l'héroïne sont obtenues par deal. Elles sont consommées occasionnellement depuis 2005 par voie intra-veineuse pour leur effet positif. Les doses n'ont pas été augmentées depuis six mois et le jeune homme montre des signes de souffrance à l'arrêt. La cocaïne est consommée dans le cadre d'un usage simple et l'héroïne est consommée dans le cadre d'une dépendance.

1.14.1.5 La base de données DRAMES

La banque de données DRAMES regroupe cinq cas de décès liés au fentanyl ou à ses dérivés entre 2002 et 2008.

Tableau 15 : Cas de décès liés au fentanyl et à ses dérivés extraits de la base de données DRAMES de 2002 à 2008

Année	Cas
2002	1 cas lié au fentanyl
2003	1 cas lié à l'alfentanyl
2005	1 cas lié au fentanyl (9,7 ng/ml) + norfentanyl (6,5 ng/ml)
2007	1 cas lié au fentanyl + tramadol +nécopam
2008	1 cas lié au fentanyl + cocaïne

Description d'un cas :

Un homme de 35 ans, avec suivi psychiatrique, se fait prescrire du Durogésic® 75µg pour une lombarthrose. Il décède après six mois de traitement à raison d'un patch par jour. De nombreux psychotropes lui étaient également prescrits.

1.14.2 Le réseau des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAP-TV)

Le réseau des CAP-TV a traité dix dossiers entre 2002 et 2006 ayant un rapport avec le fentanyl. Un dossier en 2002 concerne Actiq®. Il s'agissait d'une demande de renseignement sur les modalités d'utilisation de la spécialité Actiq®. Les neuf autres dossiers concernent la spécialité Durogésic® :

➤ Entre 2003 et 2004 :

- deux dossiers sont en rapport avec la réanimation de nouveau-nés
- un dossier concerne un accident en anesthésie

➤ Entre 2005 et 2006 :

- deux dossiers rapportent des effets indésirables après application du premier patch
- trois dossiers sont en relation avec des erreurs thérapeutiques
- un dossier concerne à nouveau la réanimation d'un nouveau-né (accident thérapeutique)

Entre janvier 2007 et juillet 2010, le Centre Anti-Poison de Nancy a traité quatre dossiers liés au fentanyl. Un cas en 2010 concerne un accident thérapeutique avec Actiq® ayant entraîné des effets indésirables tels que nausées et vomissements. Trois cas concernent la spécialité Durogésic® :

- une conduite suicidaire chez une femme de 40 ans,
- une erreur thérapeutique chez une femme de 71 ans ayant entraîné une sécheresse des muqueuses,
- une femme de 81 ans ayant des céphalées, mais les circonstances sont indéterminées

1.14.3 Le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Le réseau des CRPV dénombre les cas d'effets indésirables, de mésusages, de dépendances, de syndromes de sevrage... Entre 2002 et 2009, cinq cas liés à Actiq® et neuf cas en rapport avec Durogésic® ont été rapportés.

Tableau 16 : Les cas signalés par le réseau des CRPV de 2002 à 2009

Spécialité	Date	Cas	Victimes
Actiq®	2003	2 cas d'effets indésirables ayant nécessité l'arrêt du traitement.	Femmes, 74 ans et 52 ans
	2004		
	2005	1 cas de mauvais usage. Le patient a allumé le bâtonnet comme une cigarette malgré les explications quant à l'utilisation des sucettes	Homme, 67 ans
	2008	2 cas de pharmacodépendance. 1 ^{er} cas : Actiq® 600 µg 4x/jour + Skenan® 70 mg 2x/jour. Sevrage par Anafranil® et Tranxène® 2 ^{ème} cas : Actiq® 600 µg 2x/jour. Sevrage par Cymbalta®, Lyrica® et Neurontin®	Femmes, 60 ans et 47 ans
Durogésic®	2002	1 cas de syndrome de sevrage (polyarthrite infectieuse). Sevrage par sulfate de morphine LP.	Homme, 34 ans
		1 cas de dépendance physique (opération cervicale).	Femme, 34 ans
		1 cas de pharmacodépendance (migraine cervicale). Sevrage par Tranxène 20mg®, Lamaline®, Rivotril 0,5 mg®, Topalgic 50 mg®, Neurontin®	Femme, 40 ans
	2004	1 cas de dépendance aux morphiniques (problème urologique). Sevrage en milieu hospitalier.	Femme, 39 ans,
	2005	1 cas de surdosage (dépression névrotique).	Homme, 39 ans
	2006	1 cas de dépendance physique (tumeur du larynx).	Homme, 59 ans
		1 cas de mésusage (utilisation d'un patch pour soulager la souffrance physique due à l'arrêt de la méthadone).	Femme, 26 ans
		1 cas de syndrome de privation (exposition in-utero au Durogésic 25® et Actiskénan 10®)	Nourrisson, 9 jours
	2007	1 cas de mésusage (augmentation des posologies suite à une majoration des douleurs sciatiques).	Femme, 77 ans

1.15 Le mauvais usage des patchs de fentanyl et les risques de surdose évitables

En plus des risques liés au fentanyl lui-même, les patchs de fentanyl présentent des risques de surdose inhérents au dispositif transdermique.

1.15.1 Les dispositifs transdermiques de fentanyl [99-101]

Les systèmes transdermiques sont constitués d'une couche externe imperméable, d'un compartiment avec le principe actif, d'un élément de contrôle de libération et d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application. On distingue trois types fondamentaux de systèmes transdermiques :

- le système transdermique à réservoir, constitué d'un réservoir contenant une solution ou une suspension de principe actif et d'une membrane polymérique semi-perméable. Le principe actif est libéré à vitesse constante par la membrane semi-perméable.
- le système transdermique matriciel, constitué d'une matrice polymérique dans laquelle est dissout ou dispersé le principe actif. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération. C'est la peau elle-même qui est le facteur limitant la pénétration et la résorption du principe actif
- le système transdermique iontophorétique, constitué d'un boîtier supérieur en plastique blanc contenant une pile au lithium et l'électronique, d'une partie inférieure rouge contenant le principe actif à l'intérieur d'un gel et d'une membrane adhésive qui sert à faire adhérer le dispositif à la peau. La délivrance de fentanyl se fait par iontophorèse : un courant électrique de faible intensité transporte rapidement un bolus de 40 µg de fentanyl à travers la peau jusque dans la circulation systémique.

Durogesic® a été la première formulation commerciale du fentanyl transdermique. Les premiers patchs étaient des patchs à réservoir. En 2005, une nouvelle technologie, la technologie D-Trans®, est développée pour l'administration du fentanyl transdermique. Le fentanyl n'est donc plus stocké dans un réservoir mais contenu dans une matrice polymérique adhésive, permettant une diffusion cutanée et un passage continu dans la circulation sanguine. L'absence de réservoir liquide diminue les risques de résorption massive et donc de surdosage. Les systèmes matriciels sont également plus discrets, car plus fins, plus souples et plus petits (à

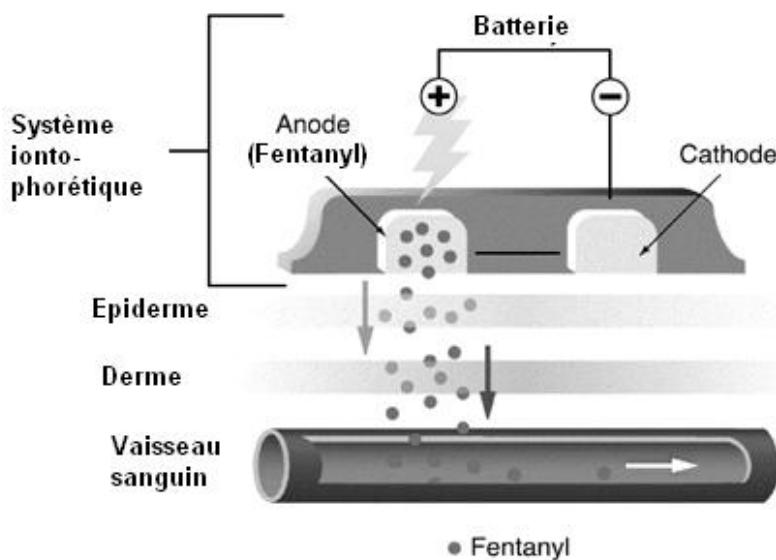
quantité égale de fentanyl, la surface des patchs matriciels est plus faible que celles des patchs avec réservoir). La compliance au traitement est donc plus facile, surtout pour des doses importantes.

Tableau 17 : Différences entre Durogesic® et Durogesic® D-TRANS® [101]

	Durogesic® (système réservoir)	Durogesic® D-TRANS® (système matriciel)
Structure du patch	Système réservoir avec gel 	Matrice flexible 
Taille du patch	25 µg/h – 18,7 cm ² 50 µg/h – 34 cm ² 75 µg/h – 44,2 cm ² 100 µg/h – 57,0 cm ²	25 µg/h – 10,5 cm ² 50 µg/h – 21 cm ² 75 µg/h – 31,5 cm ² 100 µg/h – 42,0 cm ²
Composition du patch	3 couches : – un feuillet externe – un réservoir avec une membrane de libération contrôlée, le fentanyl étant en suspension dans un gel d'eau purifiée, d'hydroxy-éthyl-cellulose, et d'éthanol pour augmenter la perméabilité – un feuillet adhésif siliconé	2 couches : – un feuillet externe – une matrice solide contenant le médicament à l'état dissous dans l'adhésif ; cette couche adhésive assure à la fois la libération continue de fentanyl et l'adhésion à la peau ; elle ne contient aucun renforçateur de perméabilité
Couche protectrice du patch		Découpe en forme de « S »

Depuis 2006, le dispositif Ionsys® a fait son apparition. C'est un dispositif iontophorétique réservé à l'usage hospitalier. Seul le personnel médical est autorisé à le poser et à le retirer, mais c'est au patient de l'activer en cas de douleurs. L'iontophorèse est un procédé physique qui utilise un courant de faible intensité afin de faire passer certaines molécules à travers la peau vers la circulation systémique. Les molécules chargées électriquement sont dissoutes dans une solution électrolytique (gel de chlorure de fentanyl) au niveau de l'électrode de même polarité (anode). Le circuit est complété par la cathode située à distance. Les deux électrodes sont au contact de la peau. Lorsque le courant électrique de faible intensité est appliqué, l'agent libéré de son électrode traverse la couche cornée pour se diriger vers la cathode. Le déplacement des molécules chargées est à l'origine d'un courant de convection du solvant qui entraîne les molécules non chargées (fentanyl) à travers la peau (Figure 7) [102].

Figure 7 : Principe de l'iontophorèse appliquée au fentanyl [102]



Les avantages de la spécialité Ionsys® sont un délai d'action rapide, le contrôle par le patient et la non accumulation du fentanyl dans la peau.

En 2008, un autre système transdermique matriciel à base de fentanyl fait son apparition, le Matrifen®. Il est rattaché au groupe des génériques du Durogésic® depuis leur création en 2009. Matrifen® présente l'avantage d'avoir une surface plus faible et de contenir moins de fentanyl que Durogésic®. De ce fait, les risques de surdose sont diminués.

Tableau 18 : Taille et contenance en fentanyl de Durogésic® et Matrifen®

Dosage	Durogésic®	Matrifen®
12 µg/heure	2,1 mg/5,25 cm ²	1,38 mg/4,2 cm ²
25 µg/heure	4,2 mg/10,5 cm ²	2,75 mg/8,4 cm ²
50 µg/heure	8,4 mg/21 cm ²	5,50 mg/16,8 cm ²
75 µg/heure	12,6 mg/31,5 cm ²	8,25 mg/25,2 cm ²
100 µg/heure	16,8 mg/42 cm ²	11 mg/33,6 cm ²

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont conçus pour délivrer une quantité constante de médicament pendant environ 72 heures. Afin de pouvoir délivrer la bonne quantité de fentanyl tout au long des 72 heures, la quantité initiale dans le patch est beaucoup plus élevée que celle qui doit être absorbée par le patient. Après 72 heures d'application, il reste encore dans les patchs des quantités résiduelles très importantes et toxiques.

Les avantages des dispositifs transdermiques par rapport à la voie orale sont la facilité d'application, une délivrance bien contrôlée et une meilleure biodisponibilité en évitant le métabolisme hépatique. Cela permet l'utilisation de doses d'administration moins fortes pour une même efficacité et avec moins d'effets secondaires. Le principal inconvénient reste le risque de surdosage qui peut être lié aux importantes quantités initiales et résiduelles, à de mauvaises utilisations, à l'augmentation de la chaleur corporelle ou encore aux interactions médicamenteuses.

1.15.2 Risques de surdose [103]

Il existe de nombreuses situations présentant des risques de surdose suite à l'utilisation de dispositifs transdermiques de fentanyl. Le bilan réalisé par le système de pharmacovigilance canadien « Santé Canada » constitue un bon témoignage car il répertorie 52 décès causés par l'utilisation de patchs de fentanyl entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2007 (ANNEXE 11) [104]. Parmi eux, 29 décès sont liés à des surdoses intentionnelles de la part du patient et 23 décès sont accidentels, donc évitables. Les risques de surdoses de fentanyl sont liés à la forme galénique et à la pharmacocinétique des dispositifs transdermiques. Ils peuvent être dus aux fortes quantités initiales et résiduelles de fentanyl contenues dans les patchs, à la méconnaissance des conditions d'utilisation de ces dispositifs, à toute source de chaleur qui augmente l'absorption du fentanyl ainsi qu'aux interactions médicamenteuses.

1.15.2.1 Risques liés aux fortes quantités initiales et résiduelles de fentanyl dans les patchs

Du fait des fortes quantités initiales et résiduelles des dispositifs transdermiques, certaines situations d'utilisation présentent des risques importants de surdose.

- ❖ Le non retrait de dispositifs transdermiques :

Cette situation est possible car les patchs sont très discrets (transparents, petits et fins) et peuvent passer inaperçus et être oubliés. Plusieurs cas ont été étudiés dans la littérature. En effet, le patient peut oublier d'enlever le dispositif usagé avant d'en appliquer un nouveau ou les différents soignants ne se transmettent pas correctement les informations et oublient d'enlever l'ancien patch avant d'appliquer le nouveau [104]. Ces oublis sont d'autant plus possibles lorsque le dosage utilisé nécessite l'application de plusieurs patchs [105, 106]. En outre, lorsque les patients souffrent de troubles de la conscience, ils peuvent oublier qu'ils ont déjà un patch, qu'il faut enlever l'ancien patch ou même l'endroit où se trouve l'ancien patch. Par ailleurs, chez les patients obèses, le patch peut être caché dans un repli de la peau. Ces situations d'oubli entraînent une trop grande concentration de fentanyl dans le sang qui peut se traduire par une dépression respiratoire, un coma voire même le décès du patient.

- ❖ La confusion entre les différents dosages

D'après une étude effectuée entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2006 par l'USP CAPS (United State Pharmacopeia, Center for the Advancement of Patient Safety), 26,3% des signalements d'erreurs associés aux patchs de fentanyl sont liés à des erreurs de dosages ou de quantité [106]. Dans certains cas, le prescripteur se trompe de dosage ou se trompe dans la saisie informatique du dosage. La même étude montre que dans près de 15% des erreurs, l'informatique était mise en cause et dans 1,7% des cas, l'ordonnance écrite était illisible ou imprécise [106]. Les erreurs informatiques peuvent être le mauvais choix de ligne, le choix par exemple du Durogesic® 12,6 mg/31,5 cm² (qui correspond à un débit de 75 µg/h) au lieu du dosage à 12 µg/h [103]... Ces erreurs peuvent être évitées s'il y a un contrôle rigoureux lors de la dispensation et de l'application des dispositifs transdermiques.

❖ Le découpage des patchs

Les patchs de fentanyl ne doivent en aucun cas être coupés ou pliés. Durant la période du 1er janvier 1992 au 31 décembre 2007, deux cas d'effets indésirables ayant une issue fatale et soupçonnés d'être liés à l'utilisation de patchs de fentanyl ont été signalés à Santé Canada [104]. Dans les deux cas, il s'agissait de dispositifs transdermiques avec réservoir. Dans le premier cas, un professionnel de santé a plié en deux le dispositif pour essayer de réduire la dose. Dans le second cas, un professionnel de santé a endommagé le dispositif en appuyant dessus parce qu'il ne collait pas. Les deux patients sont décédés d'une surdose.

❖ L'exposition accidentelle de l'entourage du patient

Un jeune garçon a été retrouvé au lit, inconscient et suffoquant, avec un patch de fentanyl collé sur le dos. Il avait dormi avec sa grand-mère traitée par fentanyl pour des douleurs cancéreuses. La naloxone a permis une amélioration de son état [107]. Un professionnel de santé est devenu dépendant au fentanyl, suite à la manipulation quotidienne de dispositifs transdermiques lorsqu'il s'occupait d'une patiente. Il a présenté des symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement par fentanyl de la patiente [108].

1.15.2.2 Risques liés à la méconnaissance des conditions d'utilisation des dispositifs

Certains risques liés à l'utilisation des dispositifs transdermiques de fentanyl peuvent être évités si le médecin et le dispensateur informent correctement le patient.

Plusieurs cas de décès ont été observés à la suite d'automédications. En 2004, deux adolescents âgés de 14 et 15 ans sont décédés suite à l'application de dispositifs transdermiques de fentanyl respectivement pour des céphalées chroniques et des maux de gorge liés à une mononucléose infectieuse [109]. Le décès d'une femme de 70 ans a été rapporté en 2007, elle avait appliqué un patch sur chaque zone douloureuse, soit trois patchs posés simultanément [103]. Deux autres cas ont été rapportés en 2007 par le département des urgences de médecine de Gwangju (Corée du Sud). Une femme de 76 ans s'est retrouvée aux urgences dans un état de somnolence, avec deux patchs de Durogesic® de 50 µg/h collés dans son dos. Son ami, traité pour un cancer du colon, lui avait donné pour soulager

ses douleurs dorsales [110]. De même, un homme de 52 ans a été admis aux urgences dans un état comateux et souffrant d'apnée. Il avait deux patchs de fentanyl 20 cm² (soit 50 µg/h) collés sur son cou. Un membre de sa famille souffrant d'un cancer de l'œsophage les lui avait donnés pour soulager ses douleurs cervicales [110]. En 2008, une fillette de 6 ans est décédée suite à l'application d'un patch de fentanyl par sa mère au niveau d'une douleur localisée au niveau du cou [111].

D'autres mauvaises utilisations ont été rapportées, notamment des cas d'utilisations orales de dispositifs de fentanyl qui ont conduit à une surdose parfois fatale. En 2006, un homme de 81 ans a été hospitalisé suite à une intoxication aux opioïdes, il avait mâché un patch de fentanyl 100 µg/h prescrit pour des douleurs osseuses. Une perfusion de naloxone a permis d'améliorer son état [112]. En 2007, une fillette de 1 an est décédée après l'ingestion d'un patch de fentanyl usagé, tombé à terre. Celui-ci avait été prescrit à sa grand-mère [113].

1.15.2.3 Risques liés à l'augmentation de la température corporelle

L'élévation de la température corporelle entraîne une augmentation de la diffusion de fentanyl. Cette élévation de température peut être due à la mise en place d'une couverture chauffante [114] ou d'un coussin chauffant [115], à la pratique d'une activité physique sportive intense ou par forte chaleur [116] ou encore en cas de fièvre [105]. L'hyperthermie cutanée peut augmenter le flot sanguin et accélérer l'absorption du médicament. Selon un modèle pharmacocinétique, le fabricant estime qu'à une température corporelle de 40°C, les concentrations sanguines de fentanyl peuvent être augmentées jusqu'à 30% [117].

1.15.2.4 Risques liés aux interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses auxquelles il faut faire attention avec les systèmes transdermiques de fentanyl sont les interactions entre le fentanyl et les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ainsi que les interactions entre le fentanyl et les médicaments dépresseurs du système nerveux central.

Les interactions avec les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont d'ordre pharmacocinétique (elles modifient l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un autre médicament). Le fentanyl est métabolisé au niveau du foie par l'isoenzyme CYP 3A4. Les médicaments qui inhibent cette isoenzyme diminuent le métabolisme du fentanyl et augmentent ainsi sa concentration. Il y a donc un risque d'accumulation de fentanyl et d'effets indésirables dose-dépendants. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 sont par exemple : l'érythromycine, la clarithromycine, le fluconazole, le kétoconazole, l'itraconazole, le métronidazole, le miconazole, le jus de pamplemousse... Un homme de 40 ans, suivi pour un cancer de l'amygdale et traité par patchs de fentanyl pour des douleurs buccales est décédé d'une dépression respiratoire et d'un arrêt circulatoire par surdose de fentanyl. Ce patient était traité depuis trois jours par fluconazole (un antifongique) en même temps que le fentanyl [118]. En 2008, le système de pharmacovigilance canadien a enregistré le cas d'un patient décédé quatre jours après l'ajout d'un traitement par lopinavir et ritonavir (antiviraux) à un traitement par fentanyl [104].

Les interactions entre le fentanyl et les autres médicaments dépresseurs du système nerveux central sont d'ordre pharmacodynamique (elles modifient l'action des médicaments). Le fentanyl, comme tous les opioïdes, est un dépresseur du système nerveux central, il ralentit son fonctionnement. S'il est associé à d'autres dépresseurs du système nerveux central (anesthésiques, hypnotiques et sédatifs, stupéfiants, tranquillisants...), le risque de sédation, de dépression respiratoire, d'arrêt cardiaque... est augmenté.

1.15.2.5 Comment éviter les surdoses de fentanyl lors de l'utilisation de systèmes transdermiques

Le traitement par fentanyl n'est pas un traitement banal. Le médecin doit évaluer le rapport bénéfice risque de la prescription de patchs de fentanyl et surtout respecter le résumé des caractéristiques du produit. Le patient et son entourage doivent être informés et éduqués sur l'utilisation des dispositifs transdermiques de fentanyl ainsi que sur leurs risques.

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une peau propre, sèche, sans lésion et sans poils. Pour les enfants, il est préférable de placer le patch en haut du dos pour éviter qu'il puisse l'enlever et l'ingérer. Il faut faire attention de bien retirer systématiquement le dispositif transdermique usagé avant d'en mettre un nouveau. Si différentes personnes s'occupent d'un même patient, il est intéressant d'écrire dans le document de suivi des soins, la date, l'heure et l'endroit où le patch a été appliqué afin que l'intervenant suivant puisse savoir quand changer le patch et où le trouver. Le dispositif usagé doit être placé sous un des rabats autocollants du système de récupération fourni dans l'emballage. Le système est ensuite replié et refermé grâce à la languette adhésive et placé hors de portée des enfants. La pochette ainsi formée doit être retournée à la pharmacie. Tous les patchs, neufs et usagés, doivent être tenus hors de porté des enfants.

Certains gestes, comme couper ou plier un dispositif transdermique, mettre une source de chaleur au contact du patch, sont à éviter. Les soignants, les patients et l'entourage doivent connaître les signes de surdoses afin d'éviter les surdoses graves. Ses signes sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation), l'asthénie, la somnolence, la confusion... Les signes de surdose importante sont la dépression respiratoire, la somnolence, l'incapacité de réfléchir, de parler ou marcher normalement, les convulsions, le coma... En cas de surdose, il faut immédiatement retirer le ou les patchs et avertir le médecin.

1.16 Cas particulier de l'exposition accidentelle aux comprimés d'Actiq® (comprimés buccaux de fentanyl) chez les enfants

Une synthèse sur les cas d'exposition accidentelle chez les enfants a été réalisée par le CEIP-A de Nancy et présentée devant les membres de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes. Entre 1998 (début de commercialisation d'Actiq®) et 2007, 177 cas d'expositions accidentelles chez les enfants ont été rapportés, en France et à l'étranger. Parmi ces cas, trente-sept cas graves ont été répertoriés ainsi que trois décès chez des enfants âgés de 1 an, 18 mois et 10 ans. Ces derniers avaient tous trois consommé des sucettes d'Actiq® prescrit à leur grand-mère.

Plans de Gestion des Risques (PGR) et d'Addictovigilance du fentanyl [119-122]

1.17 Objectifs des PGR

La mise en place des plans de gestion des risques par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) date de 2005. Elle survient suite au retrait brutal du marché de la Cérvastatine® en août 2001 puis à celui du Vioxx® en octobre 2004. Il s'agit de renforcer la surveillance post-AMM (après l'Autorisation de Mise sur le Marché) de certains médicaments.

Les plans de gestion des risques prolongent et élargissent les démarches de pharmacovigilance. Ils permettent d'identifier au maximum, avant la mise sur le marché, les risques et les méthodes de maîtrise de ces risques. Ils intègrent également la notion d'évaluation constante du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation, c'est-à-dire après la mise sur le marché. Les outils employés sont les activités renforcées de pharmacovigilance fondées sur la notification des effets indésirables, des études de suivi dénommées études post-AMM (notamment pharmaco-épidémiologiques) ou des activités de minimisation du risque. Un PGR s'articule très fréquemment autour d'un plan de pharmacovigilance renforcée et d'un plan de minimisation des risques. D'autres services de l'Afssaps contribuent aussi au suivi nécessaire, notamment au titre des inspections des systèmes de pharmacovigilance des firmes et du contrôle de la publicité.

1.18 Aspects spécifiques de l'addictovigilance [123]

Pour les produits psychoactifs, un aspect particulier doit désormais être intégré dans le PGR : la pharmacodépendance.

La première partie du PGR consiste alors à une évaluation du risque d'abus et de dépendance à partir des données de sécurité non cliniques et cliniques relatives au produit. Ces données permettent de déterminer les risques importants avérés ou potentiels. Le plan de surveillance de la pharmacodépendance inclura des études épidémiologiques à mettre en place afin d'apporter des réponses sur les pratiques réelles d'usage et de mésusage du médicament après sa mise sur le marché.

Le plan de minimisation du risque s'articule, pour l'addictovigilance, autour de la sécurisation du produit (emballage child-proof, forme galénique, ...), des modalités de prescription et de délivrance et de la communication sur les risques du produit auprès des professionnels de santé et des patients.

La mise en place de plans de gestion des risques concerne certaines catégories de produits notamment :

- les médicaments nouveaux (contenant une substance active nouvelle ou biosimilaire),
- les médicaments génériques lorsqu'un problème de sécurité a déjà été identifié avec le médicament princeps,
- les médicaments déjà commercialisés mais dont la demande d'extension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) entraîne des changements significatifs des conditions d'emploi du produit.

1.19 PGR des nouvelles formes galéniques de fentanyl

Les nouvelles formes galéniques de fentanyl (en particulier Abstral®, Effentora® et Instanyl®) possèdent un plan de gestion des risques [120-122]. Les plans de gestion des risques se composent de plusieurs paragraphes :

- Dénomination ;
- Substance active ;
- Statut d'enregistrement ;
- Indications, posologie, modalités d'administration ;
- Profil de sécurité d'emploi
- Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Les deux derniers paragraphes du PGR sont liés à la sécurité lors de la prescription, de l'emploi et de la conservation du médicament afin de minimiser au maximum les risques d'accidents, de mésusages, d'abus, de pharmacodépendance et de surdosage.

1.19.1 Résumé des risques relatifs aux nouvelles formes à base de fentanyl [120, 121]

1.19.1.1 Dans les conditions normales d'utilisation (AMM) :

Comme tous les morphiniques, les formes contenant du fentanyl sont associées à des risques de dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), de dépression circulatoire, d'hypotension et d'état de choc. De ce fait, ces formes sont contre-indiquées chez les patients présentant une dépression respiratoire sévère ou une obstruction sévère des voies aériennes. De plus, la phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'une autre pathologie (par exemple, myasthénie grave) les prédisposant à une dépression respiratoire, et chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience.

Les autres réactions indésirables très fréquentes incluent : étourdissements, nausées et réactions au site d'administration (douleur, ulcère, irritation...)

1.19.1.2 Autres risques potentiels et identifiés

1.19.1.2.1 Risques potentiels

Les risques potentiels liés à l'utilisation de médicaments à base de fentanyl sont :

- l'utilisation en dehors de l'indication de l'AMM (enfants de moins de 18 ans, patients non cancéreux...) ;
- le surdosage (accidentel ou intentionnel) : la dose de fentanyl contenue dans les nouvelles formes à base de fentanyl peut être mortelle, en particulier en cas d'ingestion accidentelle par un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent être conservés hors de la portée et de la vue des enfants et dans un endroit fermé à clé ;
- l'erreur médicamenteuse

1.19.1.2.2 Risques identifiés

Pour les nouvelles formes à base de fentanyl, les risques identifiés sont :

- le mésusage : notamment le non respect des règles de titration lors de l'initiation du traitement, du changement de posologie ou du passage d'une forme de fentanyl à une autre ;
- l'abus (toxicomanie, injection) : une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl ;
- le détournement d'utilisation ;
- l'utilisation chez des patients naïfs aux opioïdes (non traités par un traitement morphinique pour la douleur de fond) ;
- l'exposition accidentelle chez l'adulte et l'enfant.

1.19.2 Fiches PGR d'Abstral®, Effentora® et Instanyl® [120-122]



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Septembre 2009

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Abstral® - Laboratoire Prostrakan

Dénomination

Abstral® 100 µg, comprimés sublinguaux
Abstral® 200 µg, comprimés sublinguaux
Abstral® 300 µg, comprimés sublinguaux
Abstral® 400 µg, comprimés sublinguaux
Abstral® 600 µg, comprimés sublinguaux
Abstral® 800 µg, comprimés sublinguaux

Substance active

Fentanyl (citrate)

Statut d'enregistrement

Procédure décentralisée (Etat Membre Rapporteur : Suède)

AMM : 23 février 2009

Date de Commercialisation en France : 27 juillet 2009

Indications, posologie, modalités d'administration

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ : ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs.

Abstral® est réservé aux patients adultes considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique.

Abstral® est alors destiné au soulagement des accès douloureux paroxystiques (exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond) chez les patients cancéreux déjà traités par des antalgiques opiacés.

Abstral® doit être administré par voie sublinguale. Les comprimés sont donc à placer sous la langue et à laisser fondre jusqu'à dissolution complète. Ils ne doivent ni être mâchés, ni sucés, ni avalés.

La dose optimale doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive, sous surveillance médicale.

La dose initiale utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.

Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Abstral® doit donner lieu obligatoirement à une nouvelle titration dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents.

Lorsque la dose appropriée (avec 1 ou 2 comprimés) a été déterminée, elle ne doit pas être modifiée ; la consommation doit être limitée à quatre doses d'Abstral® par jour.

Profil de sécurité d'emploi

Dans les conditions normales d'utilisation (AMM) :

Comme tous les morphiniques, Abstral® est associé à un risque de dépression respiratoire (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), d'hypotension et d'état de choc.

Pour cette raison, Abstral® est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression respiratoire sévère ou une pathologie pulmonaire obstructive sévère. De plus, la phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'une autre pathologie (par ex. : myasthénie grave) les prédisposant à une dépression respiratoire, et chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux.

Les autres réactions indésirables très fréquentes incluent : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.

Autres risques potentiels identifiés :

Le mésusage :

- L'utilisation hors AMM (patients naïfs aux opioïdes, enfants < 18 ans, patients non cancéreux...)
- Le non respect des règles de titration lors :
 - o de l'initiation du traitement
 - o du changement de posologie
 - o du passage d'une forme de fentanyl à une autre
- l'abus (toxicomanie, injection)
- le détournement d'utilisation

La pharmacodépendance : Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl.

Le surdosage (accidentel ou intentionnel) : La dose de fentanyl contenue dans Abstral® peut être mortelle, en particulier en cas d'ingestion accidentelle par un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent être conservés hors de la portée et de la vue des enfants et dans un endroit fermé à clé.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- La sécurisation du produit et de l'accès au produit, pour lutter contre les risques précités, avec :
 - o la mise en place d'un blister sécurisé « child proof » non attractif,
 - o l'incitation des patients à garder le médicament dans un endroit fermé à clé et à rapporter les comprimés non utilisés à la pharmacie.
- La mise à disposition de document d'information des professionnels de santé et des patients :
 - o Un guide destiné aux professionnels de santé visant à promouvoir le bon usage du médicament, à aider à la prescription et à la délivrance ainsi qu'à la prise en charge des patients,
 - o Un guide destiné au patient et à son entourage.
- La réalisation d'une étude prospective multicentrique pour renseigner sur l'utilisation réelle du produit. L'Afssaps validera le protocole de l'étude conduite en France.
- Le suivi des rapports de l'EMCDDA ou OEDT (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction ou Observatoire européen des drogues et des toxicomanies)

Au niveau national, l'Afssaps a demandé :

- La restriction du cadre de prescription et de délivrance d'Abstral® (statut de médicament stupéfiant) :
 - o Prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 28 jours,
 - o Délivrance limitée à 7 jours (sauf mention expresse du prescripteur).
- L'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés, afin de les informer des conditions de bon usage et des risques liés à l'utilisation de ce médicament.

En complément, l'Afssaps met en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Abstral® doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique.

De même, tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) de rattachement géographique.

(Coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : www.afssaps.fr > Répertoire des spécialités pharmaceutiques.

Ont participé à la rédaction de la fiche :
A de Verdelhan, C Messina-Gourlot, V Lavergne, D Hallé, JP Fagot (Afssaps)

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Effentora® - Laboratoire Cephalon

Dénomination

Effentora® 100 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 200 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 400 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 600 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 800 µg, comprimés gingivaux

Substance active

Fentanyl (citrate)

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Allemagne/ Norvège)

AMM : 4 avril 2008

Date de Commercialisation en France : 1^{er} février 2010

Indications, posologie, modalités d'administration

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ : ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs.

Effentora est réservé aux patients adultes cancéreux considérés comme tolérants au traitement de fond morphinique de la douleur chronique. Effentora est alors destiné au soulagement des accès douloureux paroxystiques (exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond) chez ces patients.

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.

Effentora se présente sous forme de comprimés effervescents ayant une dissolution rapide (14 à 25 minutes) et diffusant le principe actif par voie orotransmuqueuse : les comprimés sont à placer dans la partie supérieure de la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive). Le comprimé peut également être placé sous la langue. Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper les comprimés.

La dose optimale doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive, sous surveillance médicale.

La dose initiale utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire, en utilisant des comprimés de 100 ou 200 µg.

Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Effentora doit donner lieu obligatoirement à une nouvelle titration dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents.

Profil de sécurité d'emploi

Dans les conditions normales d'utilisation (AMM) :

Comme tous les morphiniques, Effentora est associé à un risque de **dépression respiratoire** (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc

Pour cette raison, Effentora est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression respiratoire sévère ou une obstruction sévère des voies aériennes. De plus, la phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'une autre pathologie (par ex. : myasthénie grave) les prédisposant à une dépression respiratoire, et chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience.

Les autres réactions indésirables très fréquentes incluent : étourdissements, nausées et réactions au site d'administration (douleur, ulcère, irritation...)

Autres risques potentiels et identifiés :

- **Risques identifiés**
 - Le mésusage (notamment le non respect des règles de titration lors de l'initiation du traitement, du changement de posologie ou du passage d'une forme de fentanyl à une autre),
 - l'abus (toxicomanie, injection), (une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl.)
 - le détournement d'utilisation
 - Utilisation chez des patients naïfs aux opioïdes (non traités par un traitement morphinique pour la douleur de fond)
 - Exposition accidentelle chez l'adulte et l'enfant
- Risques potentiels
 - L'utilisation en dehors de l'indication de l'AMM (enfants < 18 ans, patients non cancéreux...)
 - Le surdosage (accidentel ou intentionnel) : la dose de fentanyl contenue dans Effentora peut être mortelle, en particulier en cas d'ingestion accidentelle par un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent être conservés hors de la portée et de la vue des enfants et dans un endroit fermé à clé.
 - Erreur médicamenteuse

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- La sécurisation du produit et de l'accès au produit, pour lutter contre les risques précités, avec :
 - la mise en place d'un blister sécurisé « child proof » non attractif,
 - l'incitation des patients à garder le médicament dans un endroit fermé à clé et à rapporter les comprimés non utilisés à la pharmacie.
- Un plan de surveillance post commercialisation Européen :
 - En Allemagne : une étude non interventionnelle conduite depuis mars 2009. Prévue pour durer 3 ans et inclure 500 patients, elle doit renseigner sur les conditions réelles d'utilisation (traitement de fond opioïde associé, interactions médicamenteuses...) et les effets indésirables.
 - Au Royaume-Uni :
 - Une étude de sécurité post AMM dont le protocole est en cours de validation par l'EMA : il s'agit d'une cohorte prospective longitudinale, non-interventionnelle, multicentrique, de 600 patients traités pour la première fois par Effentora et recrutés par 100 spécialistes de la douleur et oncologues.
 - Une étude de surveillance des prescriptions par questionnaires auprès de médecins généralistes identifiés à partir de la base d'assurance maladie anglaise (NHS) afin d'étudier notamment l'usage hors AMM, les surdosages accidentels et autre mésusage.
- La réalisation d'une étude de phase IV, prospective multicentrique, chez 1120 patients répartis dans 8 pays européens, dont 200 en France, pour comparer l'efficacité de deux schémas de titration et dont les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du produit. Parmi les paramètres de tolérance, les sorties d'étude pour mésusage, abus ou détournement d'Effentora seront documentés.
- La mise à disposition de document d'information des professionnels de santé et des patients :
 - Un guide destiné aux professionnels de santé visant à promouvoir le bon usage du médicament, à aider à la prescription et à la délivrance ainsi qu'à la prise en charge des patients,
 - Un guide destiné au patient et à son entourage.

Au niveau national, l'Afssaps a demandé :

- La restriction du cadre de prescription et de délivrance d'Effentora (statut de médicament stupéfiant) :
 - Prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 28 jours,
 - Délivrance limitée à 7 jours (sauf mention expresse du prescripteur).
- La conduite d'une étude d'utilisation en France, dont le protocole sera validé par l'Afssaps, pour évaluer les conditions réelles d'utilisation.
- L'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés, afin de les informer des conditions de bon usage et des risques liés à l'utilisation de ce médicament.

En complément, Effentora sera intégré au suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance, mis en place pour les autres spécialités à base de fentanyl.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Effentora® doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique.

De même, tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) de rattachement géographique.

(Coordinnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/effentora/H-833-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/effentora/effentora.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche : A de Verdelhan, C Saussier, C Messina-Gourlot (Afssaps)

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Instanyl® - Laboratoire Nycomed

Dénomination

Instanyl® 50 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (1 flacon de 10 doses de 100 µl)
Instanyl® 100 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (1 flacon de 10 doses de 100 µl)
Instanyl® 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (1 flacon de 10 doses de 100 µl)

Substance active

Fentanyl (citrate)

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : France/Allemagne)

AMM : 20 juillet 2009

Date de Commercialisation en France : avril 2010

Indications, posologie, modalités d'administration

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ : son effet thérapeutique principal est l'analgésie.

Instanyl est réservé aux patients adultes cancéreux considérés comme tolérants au traitement de fond morphinique de la douleur chronique. Instanyl est alors destiné au soulagement des accès douloureux paroxystiques (exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond) chez ces patients.

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.

La dose optimale doit être déterminée individuellement pour chaque patient par titration progressive, sous surveillance médicale : la dose initiale utilisée doit être d'une pulvérisation de 50 µg dans une narine, avec augmentation de la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.

Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques, avec, pour chaque accès, deux pulvérisations espacées au moins de 10 minutes.

Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl.

Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Instanyl doit donner lieu obligatoirement à une nouvelle titration dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi d'Instanyl a principalement été déterminé sur la base des résultats de deux études pivotales, croisées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, menées sur 279 patients cancéreux adultes (32 à 86 ans) tolérant aux opioïdes et présentant des accès douloureux paroxystiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les effets attendus avec les opioïdes, à savoir : somnolence, céphalées, vertiges, nausées, vomissements.

Comme tous les morphiniques, Instanyl est associé à un risque de **dépression respiratoire** (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), d'hypotension et d'état de choc.

Pour cette raison, Instanyl est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression respiratoire sévère ou une obstruction pulmonaire sévère. De plus, la phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'une pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire (par ex. : myasthénie grave), ainsi que chez les patients présentant des troubles hépatiques

ou rénaux et chez les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne ou des troubles de la conscience.

Autres risques potentiels identifiés :

Risques liés à l'utilisation du dispositif de pulvérisation (notamment surdosage accidentel par le patient ou un tiers)

En cas d'exposition accidentelle, la dose de fentanyl contenue dans Instanyl peut être mortelle, en particulier chez l'enfant.

Mésusage :

- Utilisation hors AMM (patients naïfs aux opioïdes, enfants < 18 ans, patients non cancéreux...)
- Non respect des règles de titration lors de l'initiation du traitement (y compris chez les patients traités par d'autres formes de fentanyl) ou du changement de posologie.
- l'abus et la dépendance (Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl).
- le détournement d'utilisation

Réactions locales

Si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration d'Instanyl, l'utilisation d'une autre voie d'administration pour le traitement des accès douloureux paroxystiques doit être envisagée.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- La sécurisation du produit et de l'accès au produit, pour lutter contre les risques précités, avec :
 - la présentation du flacon dans un emballage extérieur avec sécurité enfant,
 - l'incitation des patients à garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants et à rapporter les flacons utilisés ou non utilisés à la pharmacie (en raison de la quantité résiduelle de fentanyl).
- La réalisation d'une étude sur les bases de données médicales de 5 pays européens (Danemark, Suède, Finlande, Pays Bas et Royaume Uni) afin d'évaluer les conditions de prescription et d'utilisation d'Instanyl (protocole LINUS). Cette étude collectera les données de tout patient recevant une prescription d'Instanyl depuis la commercialisation et jusqu'à fin 2012.
- Une étude de surveillance post-AMM transversale sera conduite en France auprès d'un échantillon de pharmacies d'officine afin d'évaluer un éventuel mésusage (protocole PIUS).
- La mise à disposition de documents d'information, validés par l'Afssaps :
 - o Un guide destiné aux professionnels de santé visant à promouvoir le bon usage du médicament, à aider à la prescription et à la délivrance ainsi qu'à la prise en charge des patients,
 - o Un carnet de bord pour le patient.

Au niveau national, l'Afssaps a demandé :

- La restriction du cadre de prescription et de délivrance d'Instanyl (statut de médicament stupéfiant) :
 - o Prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 28 jours,
 - o Délivrance limitée à 7 jours maximum.
- L'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés, afin de les informer des conditions de bon usage et des risques liés à l'utilisation de ce médicament.

En complément, Instanyl sera intégré au suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance mis en place pour les autres spécialités à base de fentanyl.

L'Afssaps rappelle que tout **effet indésirable grave ou inattendu** susceptible d'être lié à la prise d'Instanyl doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique*.

De même, tout **cas grave d'abus ou de pharmacodépendance** doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) de rattachement géographique*.

(*Coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/instanyl/emea-combined-h959fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/instanyl/instanyl.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche : A de Verdelhan, C Saussier, C Messina-Gourlot (Afssaps)

TROISIEME PARTIE

**Etude sur les données de prescriptions
d'Actiq® et de Durogesic® entre 2007 et 2009
dans les officines de Lorraine (hors Moselle)**

1 Introduction

2 Matériel et méthodes

3 Données

- 3.1 Nombre de boîtes de fentanyl remboursées
- 3.2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe
- 3.3 Répartition des prescripteurs selon leur spécialité
- 3.4 Problèmes d'abus d'Actiq® et de Durogesic®

4 Conclusion

5 Discussion

- 5.1 Introduction
- 5.2 Signalements des cas en France
- 5.3 Autres études en France : enquêtes ASOS

1 Introduction

Durogésic® a été le premier médicament à base de fentanyl vendu en officine. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des dosages 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h et 100 µg/h date du 17 février 1997 et leur commercialisation en France de mars 1998. Un nouveau dosage à 12 µg/h a obtenu une AMM le 17 novembre 2005, il est disponible en France depuis mai 2006.

Jusqu'en mars 2008, Durogésic® avait pour seule indication le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Après cette date, l'AMM a été étendue aux traitements des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Toutefois, l'indication dans le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse n'est pas remboursable.

Actiq® a obtenu une AMM le 10 mars 2002 pour les dosages à 200 µg, 400 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg et le 20 mars 2002 pour le dosage à 600 µg. La commercialisation de tous ces dosages en France a commencé en février 2004, après la révision de leur AMM qui a permis leur inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Actiq® est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Matériel et méthodes

La direction régionale du service médical du Nord-Est de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAME) nous a fourni les données nécessaires à la réalisation de notre étude. Ces données chiffrées concernent toutes les délivrances d'Actiq® et de Durogésic® portées au remboursement auprès des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) de Lorraine (hors Moselle) au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009. Dans cette étude, nous avons mis en exergue les prescriptions d'Actiq® et de Durogésic® remboursées hors Affection Longue Durée (ALD) dont nombre d'entre-elles peuvent être assimilées à des prescriptions hors AMM et donc à des mésusages ou abus de fentanyl. En effet, les

AMM de ces deux spécialités précisent que leurs indications ne peuvent se faire qu'en cas de douleurs d'origine cancéreuse, or la pathologie cancéreuse est généralement reconnue comme une Affection Longue Durée. La spécialité Durogésic® a obtenu une extension d'AMM pour les douleurs d'origine non cancéreuse, mais cette indication n'est pas remboursable, elle ne devrait donc pas apparaître dans notre étude.

Données

1.1 Nombre de boîtes de fentanyl remboursées

Dans un premier temps, nous avons fait le point sur le nombre total de boîtes d'Actiq® et de Durogésic® remboursées aux assurés des CPAM de Lorraine (hors Moselle) au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009.

1.1.1 Actiq®

Quelque soit le dosage, les boîtes d'Actiq® contiennent chacune trois sucettes. Le tableau suivant représente le nombre de patients ayant obtenu un remboursement de boîtes d'Actiq® ainsi que le nombre de boîtes d'Actiq® remboursées pendant les premiers semestres 2007, 2008 et 2009, tous dosages confondus.

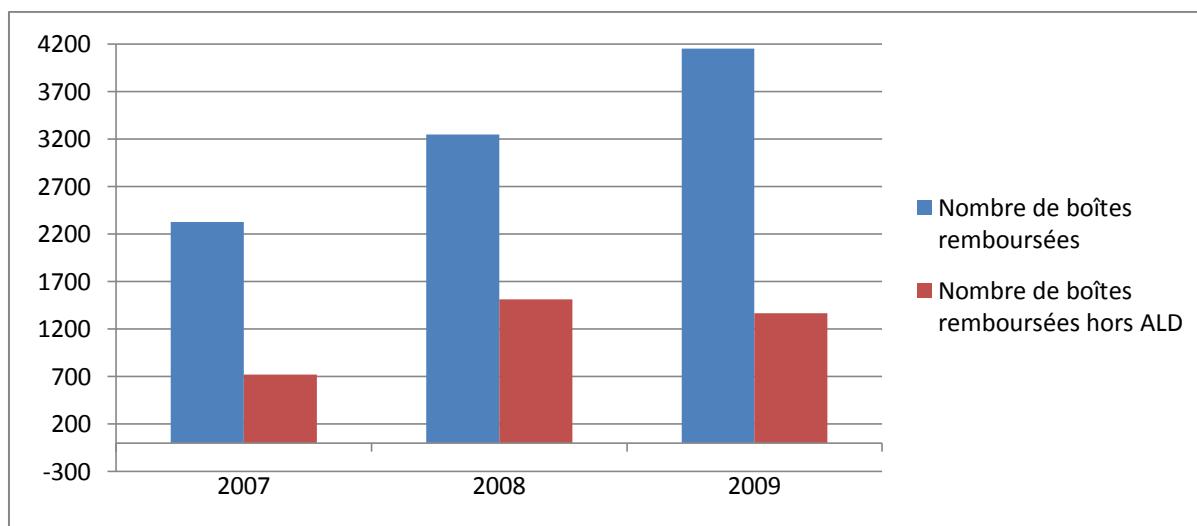
Tableau 19 : Nombre de patients ayant obtenu un remboursement de boîtes d'Actiq® et nombre de boîtes d'Actiq® remboursées

	1 ^{er} semestre 2007	1 ^{er} semestre 2008	1 ^{er} semestre 2009
Nombre de patients ayant obtenu un remboursement pour des boîtes d'Actiq®	64	156	136
Pourcentage de patients n'ayant pas d'ALD	34,4%	30,8%	37,5%
Nombre total de boîtes remboursées	2 330	3 252	4 155
Pourcentage de boîtes remboursées hors ALD	30.99%	46.53%	32.85%

On observe une très forte augmentation du nombre de patients sous Actiq® entre 2007 et 2008 (x 2,4). Le plus grand nombre de patients sous Actiq® est retrouvé au cours du premier semestre 2008. C'est également au cours de cette période qu'il y a eu le plus de boîtes d'Actiq® remboursées hors ALD. On remarque aussi que le nombre de boîtes d'Actiq® remboursées augmente chaque année pour un nombre de patients relativement stable. Les médecins intègrent donc de plus en plus ce médicament dans le traitement des douleurs de leurs patients.

Pour repérer plus facilement la proportion de boîtes d'Actiq® remboursées hors ALD, voici un graphique représentant en bleu, le nombre total de boîtes d'Actiq® remboursées et en rouge, le nombre de boîtes d'Actiq® remboursées hors ALD.

Graphique 1 : Nombre de boîtes d'Actiq® remboursées au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009



On note l'augmentation du nombre total de boîtes d'Actiq® remboursées chaque année ainsi que l'importante quantité de boîtes d'Actiq® remboursées hors ALD, que l'on peut supposer utilisées, en grande partie, en dehors de leurs indications.

1.1.2 Durogésic®

Quelque soit le dosage, les boîtes de Durogésic® contiennent chacune dix patchs. Le tableau suivant représente le nombre de boîtes de Durogésic® remboursées pendant les premiers semestres 2007, 2008 et 2009, tous dosages confondus, ainsi que le nombre de patients ayant reçu un remboursement de Durogésic®.

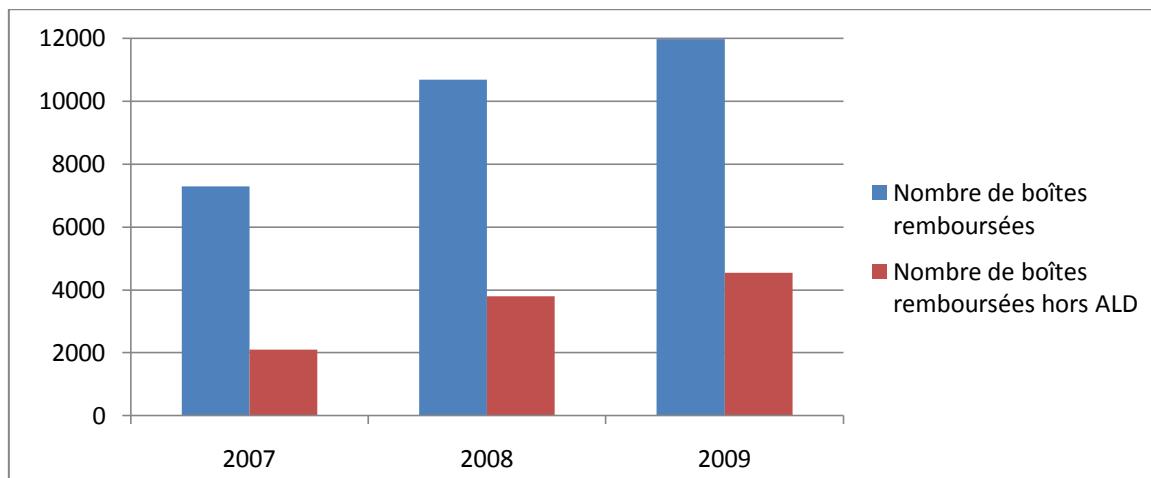
Tableau 20 : Nombre de patients ayant obtenu un remboursement de boîtes de Durogésic® et nombre de boîtes de Durogésic® remboursées

	1 ^{er} semestre 2007	1 ^{er} semestre 2008	1 ^{er} semestre 2009
Nombre de patients ayant obtenu un remboursement pour des boîtes de Durogésic®	1 080	1 774	2 059
Pourcentage de patients n'ayant pas d'ALD	33,2%	37,5%	40,7%
Nombre total de boîtes remboursées	7 290	10 681	11 973
Pourcentage de boîtes remboursées hors ALD	28,86%	35,50%	37,91%

On observe une augmentation du nombre de patients sous Durogésic® ainsi qu'une augmentation du nombre de boîtes de Durogésic® remboursées au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009. En parallèle, le pourcentage de patients n'ayant pas d'ALD et le pourcentage de boîtes de Durogésic® remboursées hors ALD ne font qu'augmenter.

Comme pour les boîtes d'Actiq®, voici un graphique représentant en bleu, le nombre total de boîtes de Durogésic® remboursées et en rouge, le nombre de boîtes de Durogésic® remboursées hors ALD.

Graphique 2 : Nombre de boîtes de Durogésic® remboursées au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009



Là encore, on constate que le nombre total de boîtes remboursées de Durogésic® et le nombre de boîtes de Durogésic® remboursées hors ALD augmentent chaque année. C'est le reflet de l'augmentation des prescriptions de Durogésic® par les médecins et notamment de l'augmentation de l'usage « élargi » du Durogésic®.

1.2 Répartition des patients selon l'âge et le sexe

1.2.1 Répartition des patients selon l'âge

1.2.1.1 Actiq®

Le tableau ci-dessous (Tableau 21) permet de représenter la répartition des patients sous Actiq® selon leur âge au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009.

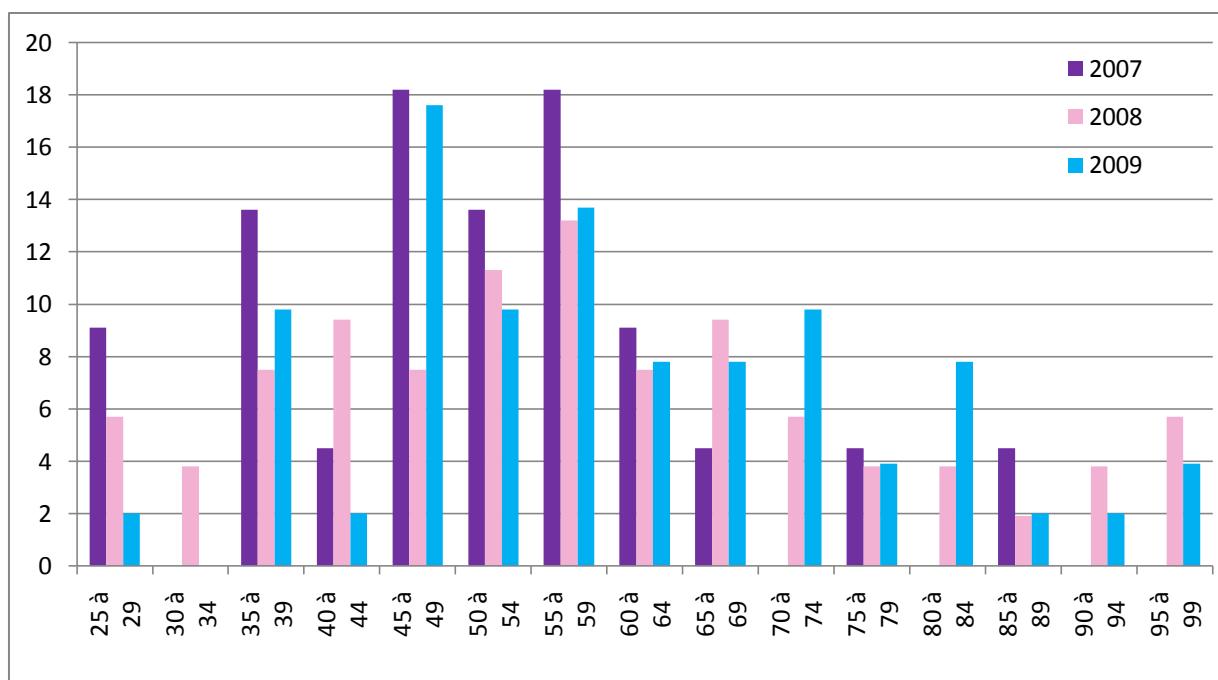
Tableau 21 : Répartition des patients sous Actiq® selon leur âge

Age	1 ^{er} semestre 2007 (Pourcentage)	1 ^{er} semestre 2008 (Pourcentage)	1 ^{er} semestre 2009 (Pourcentage)
25 à 29 ans	3,1	2,6	1,5
30 à 34 ans	0,0	1,3	0,7
35 à 39 ans	6,3	4,5	4,4
40 à 44 ans	3,1	3,2	4,4
45 à 49 ans	10,9	9,0	10,3
50 à 54 ans	12,5	8,3	9,6
55 à 59 ans	14,1	13,5	8,8
60 à 64 ans	7,8	10,3	11,8
65 à 69 ans	10,9	7,1	8,1
70 à 74 ans	7,8	7,7	11,8
75 à 79 ans	14,1	10,9	8,8
80 à 84 ans	4,7	10,3	4,4
85 à 89 ans	4,7	6,4	9,6
90 à 94 ans	0,0	2,6	2,9
95 à 99 ans	0,0	2,6	2,9

Les classes d'âge les plus concernées par le remboursement de boîtes d'Actiq® sont en 2007 les 45 à 59 ans, les 65 à 69 ans et les 75 à 79 ans. En 2008, ce sont les 55 à 64 ans et les 75 à 84 ans. Enfin, en 2009, ce sont les 45 à 49 ans, les 60 à 64 ans et les 70 à 74 ans. On constate donc que les prescriptions ne concernent pas toujours les mêmes classes d'âge en fonction des années. On remarque qu'en 2007, la majorité des prescriptions ont été faites à des personnes de 45 à 79 ans. En 2008, elles ont concerné les 45 à 84 ans et en 2009, les 45 à 89 ans. Au fil des ans, l'utilisation d'Actiq® s'étend aux patients de plus en plus âgés. Chez ces personnes, il faut être particulièrement vigilant vis-à-vis des effets secondaires comme la somnolence, la confusion, la dépression respiratoire et la constipation.

Le graphique ci-dessous (Graphique 3) montre la répartition des patients sous Actiq® hors ALD selon leur âge.

Graphique 3 : Répartition des patients sous Actiq® hors ALD selon leur âge
(ANNEXE 12)



On observe deux pics de remboursement de boîtes d'Actiq® hors ALD au cours des premiers semestres 2007 et 2009. Ces pics se situent au niveau des classes d'âge de 45 à 49 ans et de 55 à 59 ans. Au premier semestre 2008, c'est la classe d'âge 55 à 59 ans qui montre le plus grand nombre de remboursements de boîtes d'Actiq® hors ALD. On constate donc une quantité importante de prescriptions hors AMM pour la classe d'âge de 45 à 49 ans en 2007 et 2009 et pour la classe d'âge de

55 à 59 ans pour les 3 périodes. Nous pouvons supposer que certaines de ces prescriptions sont apparentées à des mésusages d'Actiq®.

1.2.1.2 Durogésic®

La répartition des patients sous Durogésic® selon leur âge est représentée par le tableau ci-dessous (Tableau 22).

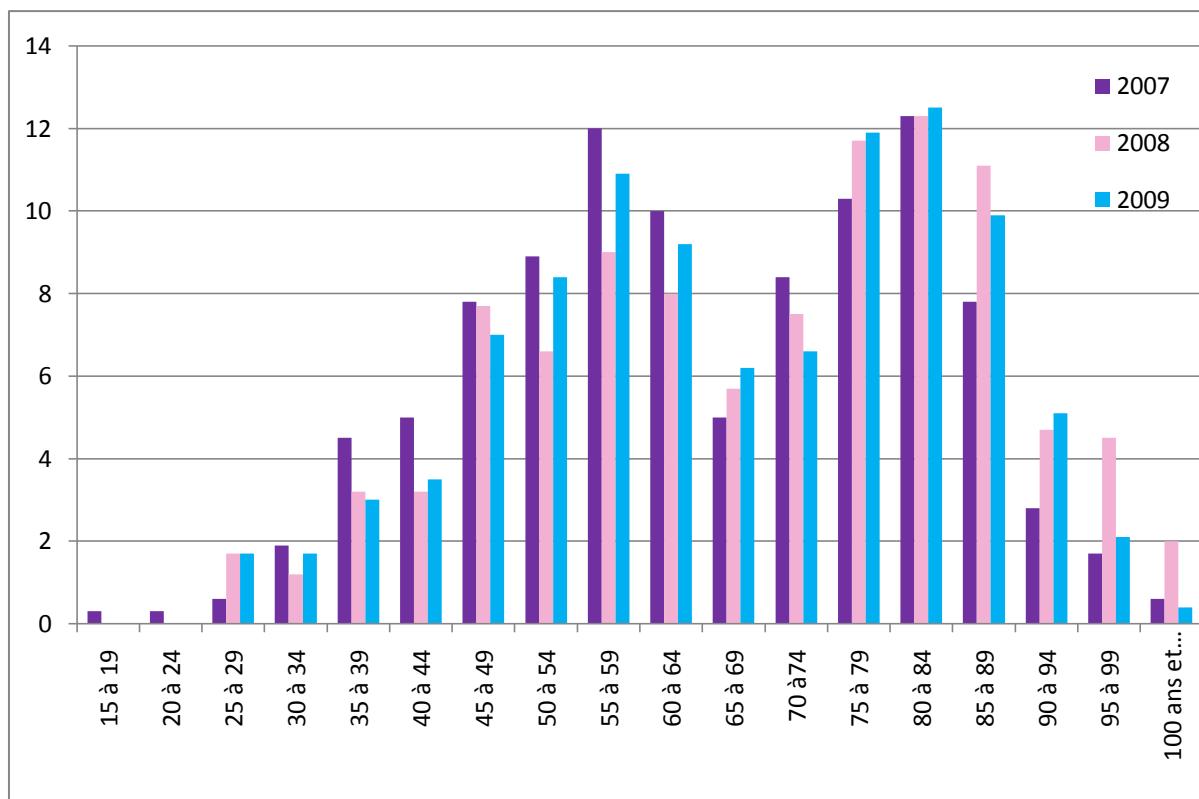
Tableau 22 : Répartition des patients sous Durogésic® selon leur âge

Age	1er semestre 2007 (pourcentage)	1er semestre 2008 (pourcentage)	1er semestre 2009 (pourcentage)
10 à 14 ans	0,1	0,0	0,0
15 à 19 ans	0,2	0,0	0,0
20 à 24 ans	0,2	0,0	0,0
25 à 29 ans	0,2	0,7	0,9
30 à 34 ans	1,1	0,5	0,9
35 à 39 ans	1,8	1,7	1,7
40 à 44 ans	3,9	1,8	2,3
45 à 49 ans	5,9	5,2	4,8
50 à 54 ans	6,4	5,8	6,8
55 à 59 ans	8,6	8,1	8,3
60 à 64 ans	8,9	7,2	8,9
65 à 69 ans	8,4	6,6	6,2
70 à 74 ans	11,5	10,4	9,8
75 à 79 ans	14,1	13,9	13,5
80 à 84 ans	13,2	14,5	14,6
85 à 89 ans	9,2	13,4	13,0
90 à 94 ans	4,4	4,7	4,8
95 à 99 ans	1,7	4,5	3,0
100 ans et plus	0,4	1,0	0,5

On observe que les prescriptions de Durogésic® sont les plus importantes pour les classes d'âge situées entre 70 et 89 ans au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009. Il y a donc une stabilité dans les prescriptions sur ces trois années.

Le graphique suivant montre la répartition selon l'âge des patients ayant une prescription de Durogésic® hors ALD (ANNEXE 13).

Graphique 4 : Répartition des patients sous Durogésic® hors ALD selon leur âge

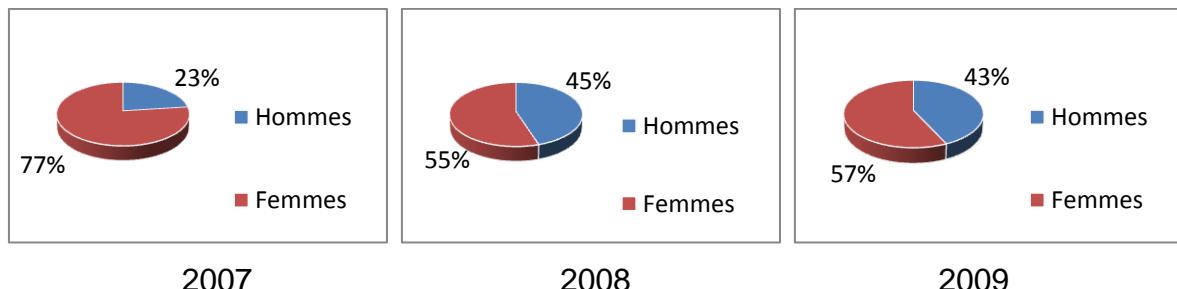


On constate deux pics de remboursement de boîtes de Durogésic® hors ALD au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009. Ces pics correspondent aux classes d'âge 55 à 59 ans et 80 à 84 ans. Les mésusages de Durogésic® concernent donc principalement ces classes d'âge avec des prescriptions fréquentes de cette spécialité pour des douleurs chroniques telles que des lombalgie et les douleurs liées à l'arthrose.

1.2.2 Répartition des patients selon le sexe

1.2.2.1 Actiq®

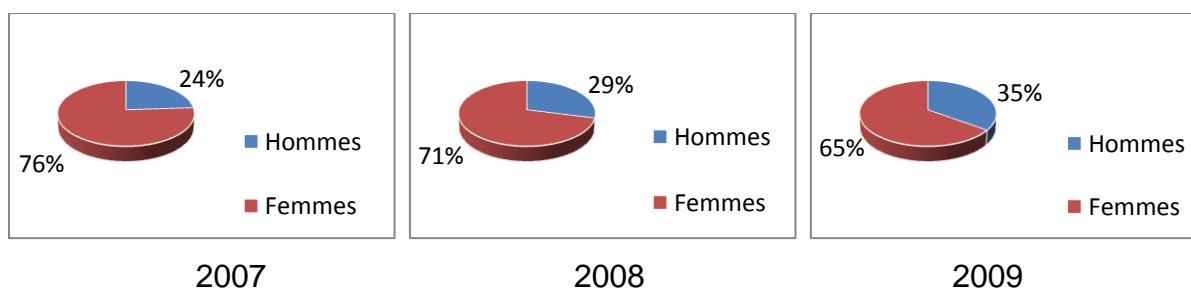
Graphique 5 : Répartition selon le sexe des patients ayant une prescription d'Actiq® hors ALD au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009



On observe qu'au cours du premier semestre 2007, le pourcentage de femmes ayant obtenu le remboursement de boîtes d'Actiq® hors ALD était nettement supérieur à celui des hommes. En 2008 et 2009 ce pourcentage a diminué. Il s'approche des 50% mais reste cependant plus élevé que celui des hommes. Les femmes reçoivent donc plus de boîtes d'Actiq® hors ALD, donc pour certaines en dehors de leur indication, par rapport aux hommes. Une des explications pourrait être une perception de la douleur différente entre les hommes et les femmes ou encore une répartition des pathologies douloureuses différente entre les hommes et les femmes.

1.2.2.2 Durogésic®

Graphique 6 : Répartition selon le sexe des patients ayant une prescription de Durogésic® hors ALD au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009



Comme pour les prescriptions de boîtes d'Actiq® et même de façon plus marquée, on constate que les boîtes de Durogésic® sont principalement prescrites aux femmes. On note tout de même une légère augmentation du pourcentage de prescription de Durogésic® chez les hommes à partir de 2008.

1.3 Répartition des prescripteurs selon leur spécialité

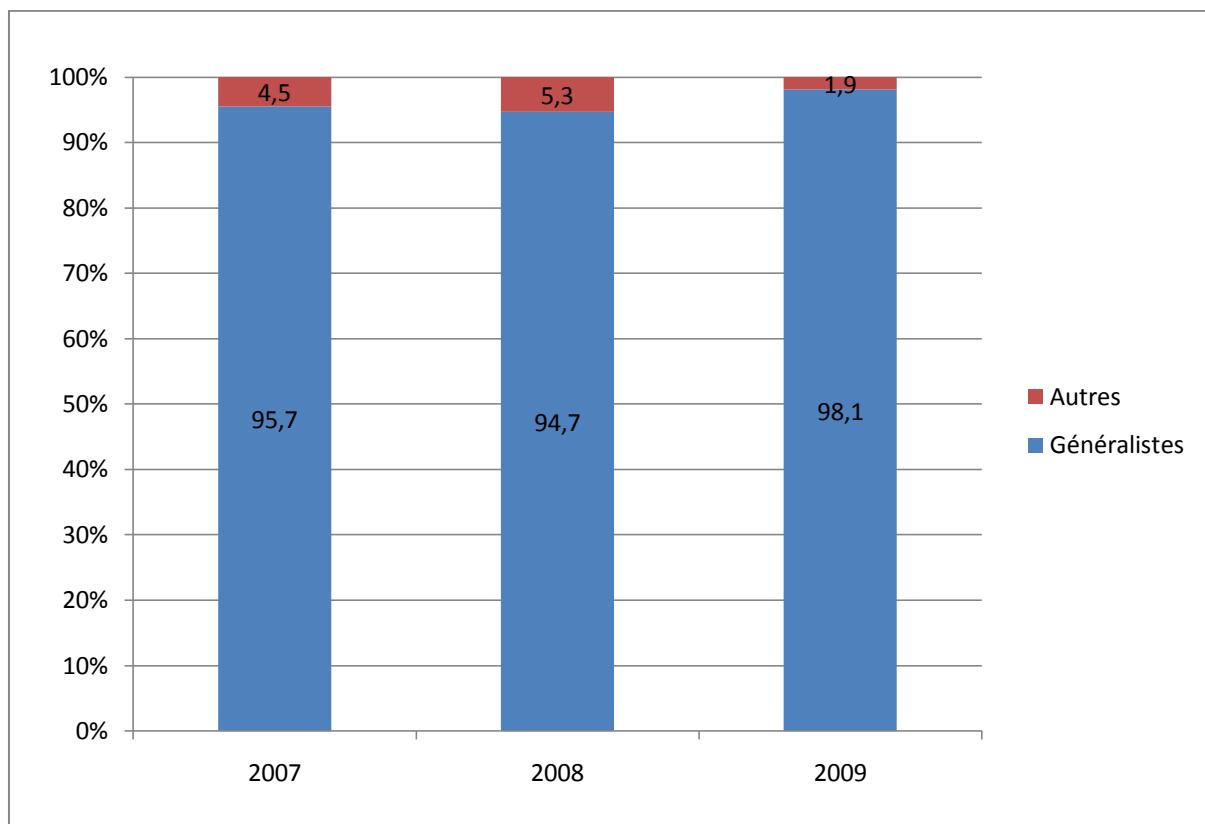
1.3.1 Actiq®

Tableau 23 : Répartition des prescripteurs d'Actiq® selon leur spécialité

Spécialité	1er semestre 2007 (Pourcentage)	1er semestre 2008 (Pourcentage)	1er semestre 2009 (Pourcentage)
Médecine générale	96,08	94,12	91,47
Stomatologie	1,96	0,00	0,00
Pneumologie	0,00	1,47	0,00
Gastrologie – entérologie – hépatologie	1,96	0,74	0,77
Oncologie	0,00	1,47	2,32
Autres	0,00	2,2	5,44

On constate clairement qu'Actiq® est prescrit presque exclusivement par des médecins généralistes. On note cependant une légère progression du nombre de prescriptions par différents spécialistes. Cette progression concerne notamment les oncologues. Ceci paraît logique car Actiq® est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Toutefois, cette spécialité, disponible en officine, est souvent prescrite par les médecins généralistes qui sont très fortement impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux.

Graphique 7 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Actiq® hors ALD (ANNEXE 14)



A l'image de l'ensemble des prescriptions d'Actiq® (ALD et hors ALD), les boîtes d'Actiq® hors ALD sont principalement prescrites par les médecins généralistes. En revanche, contrairement à l'augmentation du nombre de prescriptions d'Actiq® (ALD et hors ALD) faites par des spécialistes, on constate que le nombre de prescriptions de boîtes d'Actiq® hors ALD par des spécialistes est extrêmement faible au cours du premier semestre 2009. Cela pourrait signifier que les prescriptions hors AMM seraient principalement faites par les médecins généralistes.

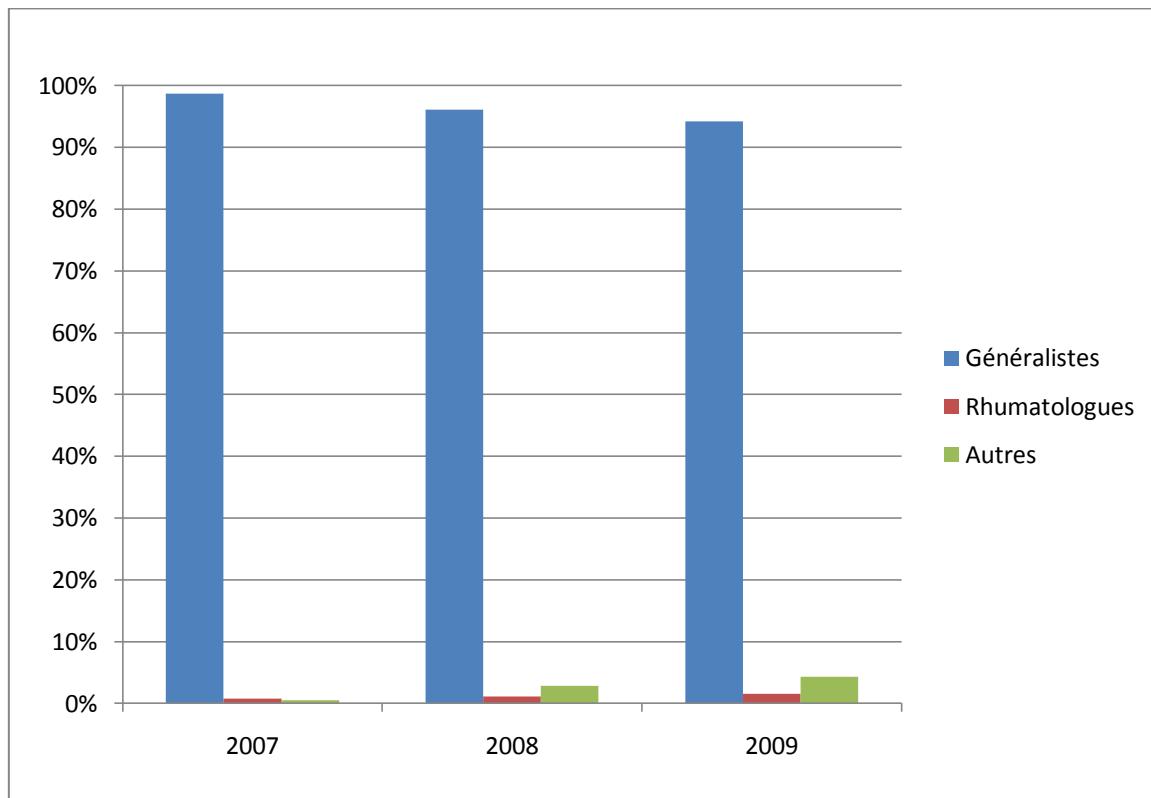
1.3.2 Durogésic®

Tableau 24 : Répartition des prescripteurs de Durogésic® selon leur spécialité (ANNEXE 15)

Spécialité	1er semestre 2007 (Pourcentage)	1er semestre 2008 (Pourcentage)	1er semestre 2009 (Pourcentage)
Médecine générale	93,7	87,9	88,2
Gastrologie – entérologie – hépatologie	1,3	1,2	1,0
Rhumatologie	1,1	1,0	1,3
Etablissement	0,0	1,5	1,1
Pneumologie	0,3	1,4	1,2
Oncologie médicale	0,6	1,0	0,9
Autres	2,7	5,7	6,2

On constate que comme dans le cas d'Actiq®, Durogésic® est prescrit presque exclusivement par des médecins généralistes. On observe toutefois une plus grande diversité de médecins spécialistes prescrivant Durogésic®. Le pourcentage de médecins généralistes ayant prescrit Durogésic® était plus important au premier semestre 2007 qu'aux premiers semestres 2008 et 2009. Durant ces deux dernières périodes, le pourcentage de prescription de Durogésic® par les médecins généralistes est cependant resté stable. De même que pour Actiq®, Durogésic® est disponible en officine et il est donc souvent prescrit par les médecins généralistes fortement impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux. Les rhumatologues, les pneumologues et les oncologues intègrent de plus en plus la spécialité Durogésic® dans leurs thérapies anti-douleurs.

Graphique 8 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Durogésic® hors ALD (ANNEXE 16)



Comme pour les prescriptions d'Actiq® hors ALD, les boîtes de Durogésic® hors ALD sont principalement prescrites par les médecins généralistes. Cela est sûrement dû au fait que ce sont les principaux prescripteurs dans l'ALD et hors ALD de Durogésic®. Cependant, le pourcentage de prescriptions de Durogésic® hors ALD par les médecins généralistes diminue au cours des premiers semestres 2008 et 2009. A l'inverse, celui des spécialistes et notamment celui des rhumatologues augmente. En effet, il a été constaté que Durogésic® est souvent utilisé chez les personnes les plus âgées dans les douleurs liées à l'arthrose et à l'ostéoporose et chez les plus jeunes dans les douleurs telles que des lombalgies ou des sciatalgies.

1.4 Problèmes d'abus d'Actiq® et de Durogésic®

1.4.1 Actiq®

1.4.1.1 Nombre de sucettes d'Actiq® remboursées sur tous types de prescriptions (dans l'ALD et hors ALD)

Les données que nous possédons sont le nombre de boîtes d'Actiq® remboursées pendant les premiers semestres 2007, 2008 et 2009, soit pendant des périodes de six mois. Les boîtes d'Actiq® tous dosages confondus contiennent trois sucettes. Les patients ayant eu moins de 8 boîtes d'Actiq® remboursées durant une de ces périodes ont eu en moyenne moins d'une sucette d'Actiq® par semaine. Les patients ayant eu entre 8 et 56 boîtes d'Actiq® remboursées ont eu en moyenne entre 1 et 7 sucettes par semaine. Au-delà de 56 boîtes durant une de ces périodes, on peut considérer que le patient a reçu plus d'une sucette d'Actiq® par jour. Le Tableau 25 répertorie ces données.

Tableau 25 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de sucettes d'Actiq® qui leur sont remboursées par semaine

Nombre de sucettes remboursées	1 ^{er} semestre 2007	1 ^{er} semestre 2008	1 ^{er} semestre 2009
< 1 par semaine	26 (40,6%)	77 (49,4%)	67 (49,3%)
1 à 7 par semaine	26 (40,6%)	67 (42,9%)	51 (37,5%)
>7 par semaine (soit plus d'une par jour)	12 (18,8%)	12 (7,7%)	18 (13,2%)

D'après ce tableau, on constate que la majorité des patients sous Actiq® ne dépassent pas une sucette d'Actiq® par jour. En 2008 et 2009, on remarque même que près de 50% des patients consomment moins d'une sucette d'Actiq® par semaine.

Cas extrêmes :

En 2007, un patient s'est fait rembourser 316 boîtes d'Actiq® sur six mois, soit en moyenne un peu plus de 5 sucettes d'Actiq® par jour. A l'inverse, quatre patients n'ont eu qu'une seule boîte délivrée (trois sucettes en six mois).

En 2008, un patient s'est fait rembourser 234 boîtes d'Actiq® sur six mois, soit en moyenne entre 3 et 4 sucettes par jour. A l'inverse, vingt-quatre patients n'ont eu qu'une seule boîte délivrée.

En 2009, un patient s'est fait rembourser 433 boîtes d'Actiq® sur six mois, soit en moyenne un peu plus de 7 sucettes d'Actiq® par jour. A l'inverse, dix-sept patients n'ont eu qu'une seule boîte délivrée.

1.4.1.2 Nombre de sucettes d'Actiq® remboursées hors ALD

Pour étudier l'usage d'Actiq® hors AMM, nous avons choisi de séparer les patients en deux groupes, ceux ayant eu 60 boîtes d'Actiq® ou moins remboursées hors ALD et ceux ayant eu plus de 60 boîtes d'Actiq® remboursées hors ALD. En sachant qu'il y a trois sucettes par boîte d'Actiq®, pour 60 boîtes d'Actiq® remboursées pendant une période de six mois, on obtient une moyenne d'une sucette d'Actiq® par jour. La classification en fonction de ces deux groupes nous permet de voir le nombre de patients recevant plus d'une sucette par jour (plus de 60 boîtes durant une des périodes analysées), ce qui correspond à une grande quantité de fentanyl par rapport au fait qu'il est utilisé en dehors de ses indications.

Tableau 26 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de boîtes d'Actiq® qui leur sont remboursées hors ALD par semaine

Nombre de boîtes remboursées pendant 6 mois	1er semestre 2007	1er semestre 2008	1er semestre 2009
≤ 60 boîtes	18 (81,8%)	46 (86,8%)	44 (86,3%)
> 60 boîtes (soit en moyenne plus d'1 sucette par jour)	4 (18,2%)	7 (13,2%)	7 (13,7%)

La majorité des patients dont les boîtes d'Actiq® sont remboursées hors ALD ne consomment pas plus d'une sucette par jour. Cependant, plus de 10% de ces patients, et même 18% au premier semestre 2007, ont consommé plus d'une sucette par jour. Cette proportion est à peu près la même que celle des patients ayant une

ALD. Néanmoins, il s'agit d'une consommation hors ALD que l'on peut supposer hors AMM. Dans cette situation, cette consommation pourrait être considérée comme excessive.

Cas extrêmes :

En 2007, un patient s'est fait rembourser 201 boîtes d'Actiq® sur six mois, soit en moyenne un peu plus de 3 sucettes par jour. A l'inverse, deux patients n'ont eu qu'une seule boîte délivrée (trois sucettes en six mois).

En 2008, un patient s'est fait rembourser 234 boîtes d'Actiq® sur six mois, soit en moyenne presque 4 sucettes par jour. A l'inverse, huit patients n'ont eu qu'une seule boîte délivrée.

En 2009, un patient s'est fait rembourser 224 boîtes d'Actiq® sur six mois, soit en moyenne 3 à 4 sucettes par jour. A l'inverse, six patients n'ont eu qu'une seule boîte délivrée.

1.4.2 Durogésic®

1.4.2.1 Nombre de patchs de Durogésic® remboursés sur tous types de prescription (dans l'ALD et hors ALD)

Nous connaissons le nombre de boîtes de Durogésic® remboursées pendant les premiers semestres 2007, 2008 et 2009, soit pendant des périodes de six mois. Les boîtes de Durogésic® tous dosages confondus contiennent cinq dispositifs transdermiques. Les patients ayant eu moins de 12 boîtes de Durogésic® remboursées durant une de ces périodes ont eu en moyenne moins de dix patchs par mois (soit moins d'un patch tous les trois jours). Les patients ayant eu entre 12 et 23 boîtes de Durogésic® remboursées au cours des six mois ont eu en moyenne de 10 à 19 patchs par mois (soit de un patch pour trois jours à un patch pour un jour et demi). Le remboursement de 24 à 35 boîtes de Durogésic® correspond à une consommation de 20 à 29 patchs par mois (soit une consommation variant d'un patch pour un jour et demi à un patch par jour). Au-delà de 35 boîtes durant une de ces périodes, on peut considérer que le patient a reçu plus d'un patch de Durogésic® par jour (plus de 30 patchs par mois). Le Tableau 27 répertorie ces données.

Tableau 27 : Répartition des patients selon le nombre de patchs de Durogésic® remboursés par mois

Nombre de patchs remboursés	1 ^{er} semestre 2007	1 ^{er} semestre 2008	1 ^{er} semestre 2009
Moins de 10 patchs / mois	836 (77,4%)	1426 (80,4%)	1567 (80,5%)
De 10 à 19 patchs / mois	221 (20,5%)	322 (18,1%)	343 (17,6%)
De 20 à 29 patchs / mois	17 (1,6%)	21 (1,2%)	30 (1,6%)
Plus de 30 patchs / mois	6 (0,5%)	5 (0,3%)	6 (0,3%)

Ce tableau nous montre que la grande majorité des patients sous Durogésic® utilisent moins d'un patch tous les trois jours (moins de 10 patchs par mois). Très peu de patients dépassent un patch pour un jour et demi (plus de 20 patchs par mois).

Cas extrêmes :

En 2007, un sujet s'est fait rembourser 139 boîtes de Durogésic® en six mois, soit en moyenne presque 4 patchs par jour. A l'inverse, 35 patients n'ont eu qu'une seule boîte durant cette période (5 patchs en six mois).

En 2008, un sujet s'est fait rembourser 105 boîtes de Durogésic® en six mois, soit en moyenne presque 3 patchs par jour. A l'inverse, 417 patients n'ont eu qu'une seule boîte durant cette période.

En 2009, un sujet s'est fait rembourser 90 boîtes de Durogésic® en six mois, soit en moyenne 5 patchs en 2 jours. A l'inverse, 407 patients n'ont eu qu'une seule boîte durant cette période.

1.4.2.2 Nombre de patchs de Durogésic® remboursés hors ALD

Pour étudier l'usage de Durogésic® hors AMM, nous avons choisi de séparer les patients en deux groupes, ceux ayant eu 12 boîtes de Durogésic® ou moins remboursées hors ALD et ceux ayant eu plus de 12 boîtes de Durogésic® remboursées hors ALD. A raison de 12 boîtes de Durogésic® remboursées pendant une période de six mois, on obtient une moyenne d'un patch tous les trois jours. La classification en fonction de ces deux groupes nous permet de voir le nombre de patients recevant plus d'un patch tous les trois jours, ce qui correspond à une grande quantité de fentanyl par rapport au fait qu'il est utilisé en dehors de ces indications.

Tableau 28 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de boîtes de Durogésic® qui leur sont remboursées hors ALD

Nombre de boîtes remboursées pendant 6 mois	1 ^{er} semestre 2007	1 ^{er} semestre 2008	1 ^{er} semestre 2009
≤ 12 boîtes (≤ 1 patch/3 jours)	325 (90,5%)	541 (81,4%)	769 (91,8%)
> 12 boîtes (> 1 patch/3 jours)	34 (9,5%)	124 (18,6%)	69 (8,2%)

On constate que la majorité des patients n'ayant pas d'Affection Longue Durée consomment moins d'un patch tous les trois jours. Il reste tout de même une proportion non négligeable de patients sans ALD consommant plus d'un patch pour trois jours, en particulier au cours du premier semestre 2008. Cette consommation peut être interprétée comme excessive si on considère qu'une consommation hors ALD peut correspondre à une consommation hors AMM.

Cas extrêmes :

En 2007, un patient s'est fait rembourser 77 boîtes de Durogésic® en six mois, soit en moyenne 2 à 3 patchs par jour. A l'inverse, 95 patients n'ont eu qu'une seule boîte durant cette période.

En 2008, un patient s'est fait rembourser 76 boîtes de Durogésic® en six mois, soit en moyenne 2 patchs par jour. A l'inverse, 186 patients n'ont eu qu'une seule boîte durant cette période.

En 2009, un patient s'est fait rembourser 41 boîtes de Durogésic® en six mois, soit en moyenne 1 à 2 patchs par jour. A l'inverse, 218 patients n'ont eu qu'une seule boîte durant cette période.

1.4.3 Détail des prescriptions pour 2007

Tous les sujets sous Actiq® se sont fait rembourser durant le premier semestre 2007 d'autres spécialités à visée analgésique. Il s'agit le plus fréquemment de paracétamol, seul ou en association (dextropropoxyphène, codéine). Quarante-quatre sujets sous Actiq® ont également consommé du Durogésic® durant la période de l'étude. Un peu moins d'un sujet sur deux (30/64) s'est fait rembourser, durant cette période, une spécialité à base de morphine (le plus souvent Skénan® ou Actiskénan®).

Un cas extrême a été repéré durant le premier semestre 2007. Il s'agit d'un patient de 34 ans qui s'est fait prescrire au total, par trois médecins généralistes :

- 43 boîtes d'Actiq (200 µg, 400 µg, 600 µg et 1200 µg),
- 28 boîtes de Skénan® (10 mg, 30 mg et 60mg),
- 18 boîtes d'Actiskénan® (10 mg, 20 mg et 30mg),
- 2 boîtes d'oxycodone,
- 42 boîtes d'Efferalgan codéiné® et
- 438 boîtes de Méthadone® (10 mg, 20 mg et 60 mg).

Il est à noter que le médecin généraliste à l'origine des prescriptions de Méthadone® est également à l'origine de la majorité des prescriptions de Skénan®, d'Actiskénan® et d'Actiq®.

1.4.4 Cas de toxicomanie médicamenteuse

L'analyse préliminaire faite en 2006 sur les cinq premiers mois de l'année en Champagne-Ardenne et Lorraine (hors Moselle) avait permis de mettre en évidence le cas d'une jeune femme de 35 ans ayant reçu 173 boîtes d'Actiq® 400 µg et 64 boîtes d'Actiq® 600 µg entre le 1er janvier et le 30 mai 2006, soit en moyenne 47 boîtes par mois (soit 7 à 8 sulettes par jour). Dans les antécédents de la patiente, on note une opération d'hernie discale à l'âge de 18 ans et le début de prescriptions de morphiniques (Skénan®, Efferalgan codéiné®) associés à plusieurs benzodiazépines. Une stimulation électrique a été tentée mais en vain et la patiente a de nouveau reçu de l'Efferalgan codéiné®. Elle a alors été adressée à un centre anti-douleur pour être prise en charge et un traitement par Actiq® a été instauré avec arrêt du Skénan®. Devant l'ampleur des doses consommées, un traitement de substitution a été décidé et du Subutex® a alors été prescrit. Cette substitution a duré cinq mois sans résultat et Actiq® a de nouveau été prescrit. On constate ici un cas de toxicomanie médicamenteuse avec escalade des doses et installation d'une véritable dépendance.

Conclusion

Cette étude nous permet de suivre l'évolution des prescriptions d'Actiq® et de Durogésic® pendant les premiers semestres 2007, 2008 et 2009. Pendant toute cette période, on observe une augmentation du nombre de boîtes d'Actiq® et de Durogésic® portées au remboursement auprès de la Caisse d'Assurance Maladie (CPAM). Les médecins, pour la très grande majorité généralistes, prescrivent de plus en plus ces médicaments pour le traitement antalgique de leurs patients sans qu'aient pu être vérifiées les indications pour lesquelles ces spécialités ont été prescrites.

Sur les trois années étudiées, le pourcentage de boîtes d'Actiq® remboursées hors ALD est plus fluctuant (31%, 47% et 33%) que celui des boîtes de Durogésic® (29%, 36% et 38%). Le pourcentage de boîtes de Durogésic® remboursées hors ALD ne fait qu'augmenter. Cela montre que cette spécialité est de plus en plus prescrite assurément dans le cadre d'un usage « élargi », et nous pouvons supposer, dans un certain nombre de cas, en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Pour Actiq®, on observe un pic de remboursements hors ALD au premier semestre 2008.

Les patients les plus concernés par le remboursement d'Actiq®, tous types de prescriptions confondus, sont en majorité âgés de 45 à 65 ans. Ce sont en moyenne des patients plus jeunes que ceux recevant du Durogésic®. Ces derniers se situent plutôt dans la classe d'âge de 70 à 90 ans.

En ce qui concerne les prescriptions d'Actiq® hors ALD, elles concernent principalement les mêmes classes d'âge que les prescriptions d'Actiq® dans leur ensemble (ALD et hors ALD). Pour les prescriptions de Durogésic® hors ALD, la répartition se fait selon deux classes d'âge différentes. La classe d'âge de 80 à 84 ans est déjà très présente dans l'ensemble des prescriptions de Durogésic® (ALD et hors ALD). En revanche, on observe un pic pour la classe d'âge 55 à 59 ans pour le remboursement de Durogésic® hors ALD, alors qu'elle n'était représentée que par un faible pourcentage lorsque tous les types de prescriptions étaient pris en compte. On peut supposer que, dans la classe d'âge de 55 à 59 ans, on a à faire à plus de mésusages et de prescriptions « élargies ». Une explication possible pour ces patients de 50 à 60 ans, fortement représentés dans les patients consommant Actiq®

et/ou Durogésic® hors ALD, est la prescription de ces spécialités afin de soulager des douleurs chroniques telles que des lombalgies ou des sciatalgies. L'explication d'une plus forte consommation de Durogésic® hors ALD chez les patients de 80 à 84 ans pourrait être la prescription de patchs afin de soulager des douleurs chroniques liées à l'arthrose et à l'ostéoporose.

La répartition selon le sexe des patients pour les prescriptions hors ALD d'Actiq® et de Durogésic® est semblable. Même si le pourcentage de patients de sexe féminin diminue au cours des trois années pour les prescriptions de Durogésic® hors ALD, les femmes obtiennent plus de boîtes remboursées hors ALD d'Actiq® ou de Durogésic® que les hommes. Pour les traitements par Actiq® hors ALD, le pourcentage de femmes a nettement diminué entre la première et la deuxième année d'étude (2008) pour se stabiliser entre 2008 et 2009. On note tout de même que le pourcentage de patients de sexe féminin ayant un traitement par Actiq® est proche de 50% en 2008 et 2009.

Lorsqu'on étudie les différents types de prescripteurs d'Actiq® et de Durogésic® ALD et hors ALD, les médecins généralistes sont largement majoritaires. On observe toutefois une légère augmentation des prescriptions par des oncologues, notamment concernant les prescriptions d'Actiq®. Parmi les autres médecins spécialistes prescrivant Actiq® et Durogésic®, on retrouve principalement les gastro-entéro-hépatologues, les rhumatologues et les pneumologues. La forte domination des prescriptions par les médecins généralistes s'explique par leur proximité avec les patients et le fait qu'ils soient très fortement impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux à leur retour à domicile voire en Hospitalisation A Domicile (HAD) ou encore lors de leur Maintien A Domicile (MAD). Pour les prescriptions hors ALD d'Actiq® et de Durogésic®, la répartition des prescripteurs est quasi identique. Les médecins généralistes sont les prescripteurs principaux. Cette utilisation qui peut être rapprochée d'une utilisation hors AMM de ces deux spécialités par les médecins généralistes s'explique, comme nous l'avons évoqué déjà ci-dessus, par leur utilisation pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuses mais cependant invalidantes. Ces types de douleurs sont par exemple des sciatalgies, des lombalgies... pour des patients plus jeunes et de l'arthrose, de l'ostéoporose... pour des patients plus âgés. En effet, les médecins généralistes sont confrontés à de nombreuses demandes de la part des patients pour soulager leurs douleurs pour

lesquelles ils ont la sensation que les traitements antalgiques classiques ne suffisent pas toujours. Cependant, les effets secondaires d'Actiq® et de Durogesic® peuvent être lourds de conséquences, voire engager le pronostic vital du patient si le médicament n'est pas correctement utilisé.

Discussion

1.5 Introduction

En 2007, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) déclarait qu'au niveau mondial, les prescriptions légales de fentanyl avaient plus que triplé entre 2000 et 2006 [1]. Il rappelait également en 2010 aux gouvernements qu'une plus grande disponibilité de stupéfiants à des fins médicales légitimes peut accroître le risque de détournement et d'abus [2]. Cette mise en garde au niveau mondial nous entraîne à nous interroger sur les abus et détournements de fentanyl en France. En effet, la toxicité du fentanyl est réelle avec un risque majeur de décès par dépression respiratoire. La dose potentiellement létale par voie intraveineuse pour un sujet naïf de 70 kg se situe entre 1 et 2 mg selon les auteurs [20, 21]. D'autre part, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes a évalué le potentiel d'abus et de dépendance du fentanyl comme majeur et posant ainsi un réel problème de santé publique [124]. En effet, beaucoup de cas ont été rapportés dans la littérature, surtout aux Etats-Unis, avec également un important détournement dans le milieu médical. Cependant, peu de cas d'abus et de dépendance concernant des toxicomanes ou des professionnels de santé ont été identifiés jusqu'ici en France.

1.6 Signalements des cas en France

Entre 2002 et 2009, les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), auprès desquels les cas de dépendance doivent être notifiés, ont reçu 61 signalements de cas de mésusage, abus ou dépendance. Les Centres Régionaux de Pharmaco-Vigilance (CRPV) en ont reçu 14 et le réseau des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAP-TV) a traité 10 dossiers entre 2002 et 2006 ayant un rapport avec le fentanyl. Il est important de noter que les signalements aux CEIP-A des cas d'abus et de dépendance concernent en moyenne des patients de 30 à 40 ans. Il est donc nécessaire d'être

vigilant quant aux modalités de prescription des spécialités contenant de fortes teneurs de fentanyl et aux dérives qui peuvent s'ensuivre, en particulier chez de jeunes adultes ayant des antécédents d'abus de psychotropes ou de conduites addictives. Les résultats de l'étude menée en Lorraine par le Service médical du Nord-Est mettent en évidence que le nombre de prescriptions d'Actiq® et de Durogésic® hors ALD est très élevé, surtout si on considère que ces prescriptions peuvent être assimilées, en partie, à des prescriptions hors AMM. On note également que ce nombre assez fluctuant de prescriptions d'Actiq® hors ALD (34% en 2007, 31% en 2008 et 38% en 2009) et en augmentation constante en ce qui concerne les prescriptions de Durogésic® hors ALD (33% en 2007, 38% en 2008 et 41% en 2009) est plus élevé au cours du premier semestre 2009 qu'au cours des premiers semestres des années précédentes. On peut donc supposer que le phénomène de prescription hors ALD s'amplifie, ce qui laisse présager une augmentation de l'utilisation de ces spécialités en dehors de leurs indications.

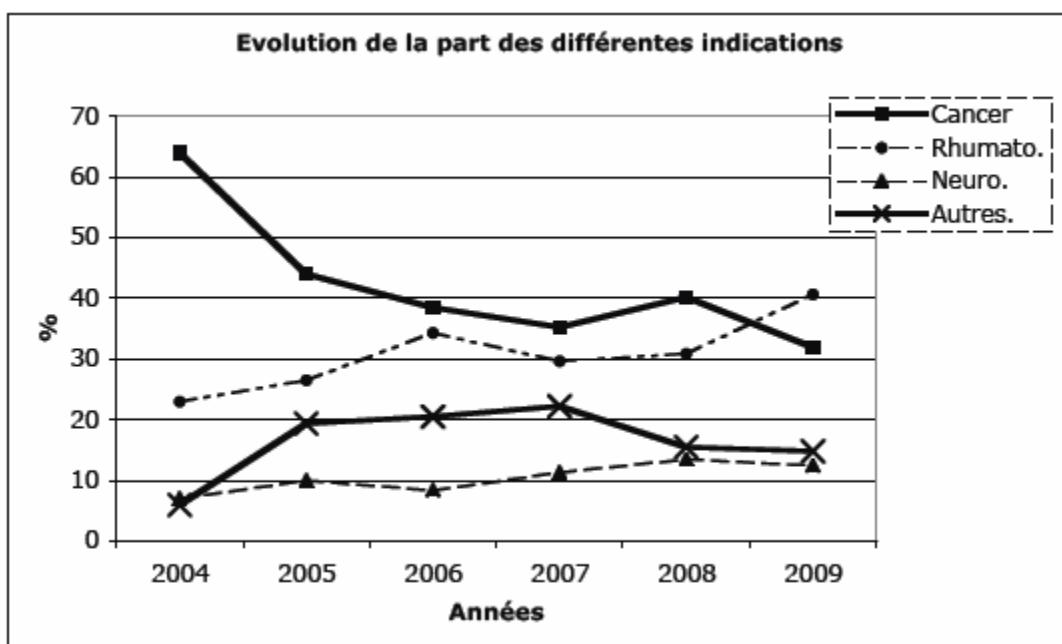
1.7 Autres études en France : enquêtes ASOS de 2007 à 2009 [125-127]

A la demande du Département des Stupéfiants et Psychotropes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le réseau des CEIP-A réalise une enquête annuelle depuis 2001 auprès de pharmacies d'officine sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Il s'agit de l'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées). Les objectifs de cette enquête sont de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, de décrire les modalités de prescription, d'évaluer le respect des règles de prescription, de comparer l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants et de recueillir l'opinion des pharmaciens sur ces prescriptions.

Durant les trois dernières enquêtes ASOS, de 2007 à 2009, certaines variables étudiées ont assez peu varié au cours du temps [125-127]. C'est le cas par exemple de l'âge moyen (64 à 65 ans) et de l'âge médian (65 à 67 ans) des malades inclus. La proportion hommes/femmes est aussi restée stable, les femmes représentant plus de la moitié des patients chaque année (58 à 63%). Le profil des prescripteurs varie également très peu, les médecins généralistes représentent la grande majorité des prescripteurs (84 à 86%). Parmi les spécialistes, ce sont les cancérologues et les rhumatologues qui prescrivent le plus d'antalgiques stupéfiants. Ils représentaient

ensemble environ 43% des spécialistes prescripteurs de fentanyl en 2007, 51% en 2008 et environ 56% en 2009. Ces trois dernières enquêtes montrent également que l'antalgique stupéfiant le plus prescrit est Durogésic® et ses génériques. En ce qui concerne les molécules, la morphine (44,5% des prescriptions d'antalgiques stupéfiants) et le fentanyl (41,2%) sont les molécules antalgiques de la liste des stupéfiants les plus prescrits, l'oxycodone (12,9%) est en troisième position, mais loin derrière [127]. Les indications les plus fréquentes sont les indications en cancérologie et en rhumatologie. On observe notamment une augmentation de la proportion des indications rhumatologiques (30% en 2007, 31% en 2008 et 41% en 2009) qui dépasse pour la première fois en 2009 les indications cancérologiques (32% en 2009) (Figure 8). L'enquête réalisée en 2009 montre également que les indications des dispositifs transdermiques de fentanyl étaient principalement rhumatologiques (42,6%) et cancérologiques (32,5%) [127]. A noter que depuis 2008, les indications de la spécialité Durogésic® ont été élargies aux douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

Figure 8 : Evolution des indications en pourcentage, 2004-2009 [128]



En ce qui concerne les éléments de sécurité des ordonnances, pour la période étudiée (2007 à 2009), les ordonnances étaient presque toujours sécurisées (environ 5% ne l'étaient pas), les dosages et posologies des stupéfiants ne sont pas rédigés

en chiffres dans 15,1 à 15,6% des cas, le carré de sécurité n'est pas rempli dans 17,3 à 19,5% des cas et l'espace entre la dernière ligne et la signature est large dans 15,4 à 35,4% des cas. On peut donc supposer que les médecins font un effort pour sécuriser leurs ordonnances afin de minimiser les risques de détournement et de falsification. Cependant, il reste 5% d'ordonnances susceptibles d'être falsifiées à des fins d'abus et de mésusage de stupéfiants. Les possibilités se répartissent en deux groupes, soit le dosage et/ou la posologie sont modifiés, soit un ou des produits sont rajoutés sur l'ordonnance. En effet, les dosages et posologies rédigés en chiffres sont plus facilement modifiables que ceux écrits en toutes lettres. De plus, le non remplissage du carré de sécurité, indiquant le nombre de produits prescrits, et un large espace entre la dernière ligne de l'ordonnance et la signature permettent au patient de rajouter des produits. La sécurisation des ordonnances s'avère donc être une mesure très importante dans la lutte contre l'abus et le détournement de médicaments stupéfiants.

CONCLUSION

Le fentanyl est un antalgique stupéfiant environ cent fois plus puissant que la morphine. Il représente un réel bénéfice dans le traitement de la douleur, mais il possède également une forte toxicité et un fort potentiel de dépendance. En effet, les risques de surdosage et de pharmacodépendance sont bien identifiés. Un mauvais usage de fentanyl peut entraîner, entre autres, une dépression respiratoire pouvant être suivie par le décès du consommateur.

L'abus, le détournement et le mésusage de fentanyl sont largement décrits dans la littérature internationale. De nombreux cas de décès et d'overdoses liés au fentanyl y sont rapportés. Par exemple, à Philadelphie 57 décès et 300 overdoses liés à la consommation de fentanyl ont été signalés entre avril 2005 et juillet 2006 [78]. Une des causes de ces décès et overdoses est que le fentanyl est utilisé comme imitation ou adultérant de l'héroïne ou de la cocaïne. Les toxicomanes ne sont pas les seules victimes de la toxicité du fentanyl. En effet, de nombreux cas d'overdoses et de décès liés à l'utilisation détournée du fentanyl ont été décrits chez les médecins et infirmiers anesthésistes. Des causes à ces dérives ont été avancées, telles que le stress lié au travail, la disponibilité du produit, mais aussi, plus récemment, une sensibilisation au produit par leur exposition aux vapeurs de fentanyl à proximité de leurs patients [57, 94]. Un autre cas de sensibilisation au fentanyl sur le lieu de travail a été décrit. Un infirmier est devenu dépendant au fentanyl suite à la manipulation quotidienne de dispositifs transdermiques lorsqu'il s'occupait d'une patiente [108]. D'autres cas d'abus ont été signalés chez des patients pour lesquels le traitement antalgique n'était, pour eux, pas suffisant. Ils ont d'eux-mêmes augmenté les doses et les fréquences de prise, et/ou changé le mode d'administration, sans respecter de limites [95-97].

En France, les réseaux de vigilance tels que les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance ont pour mission de répertorier et d'analyser les cas d'abus, de détournement et de mésusage de médicaments. En général, ils opèrent parallèlement aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAP-TV). Les cas signalés d'abus, de détournement et de mésusage de fentanyl en France sont moins nombreux qu'aux Etats-Unis, mais ne sont pas pour autant insignifiants. Ainsi, les CEIP-A ont répertorié 22 cas d'abus, de dépendance ou de

mésusage de fentanyl entre 2002 et 2009. C'est le CEIP-A de Nancy qui est en charge de l'enquête officielle sur le potentiel d'abus et de dépendance du fentanyl.

Les données fournies au CEIP-A de Nancy par la direction régionale du service médical du Nord-Est de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), nous ont permis d'étudier les délivrances d'Actiq® et de Durogésic® remboursées par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) de Lorraine (hors Moselle) au cours des premiers semestres 2007, 2008 et 2009. Cette étude a mis en évidence que de nombreux patients (30 à 40%) se font prescrire des boîtes d'Actiq® et de Durogésic® hors ALD. Bien que les indications ne soient pas précisées, un nombre certain de prescriptions hors ALD de fentanyl peuvent être assimilées à des prescriptions hors AMM et donc à des mésusages ou abus de fentanyl. Cette étude met également en avant que les médecins prescripteurs d'Actiq® et de Durogésic® sont quasi exclusivement des médecins généralistes. Parmi les spécialistes, ce sont les rhumatologues, les gastro-entérologues et les pneumologues qui en prescrivent le plus. Sur chaque période d'étude, premier semestre 2007, 2008 ou 2009, les prescriptions d'Actiq® et de Durogésic® ont toujours concerné plus de femmes que d'hommes.

L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) réalisée depuis 2001 par le réseau des CEIP-A confirme les tendances observées précédemment. Les médecins généralistes ressortent également comme prescripteurs majoritaires de fentanyl (84 à 86% des prescriptions). Les spécialistes prescrivant le plus le fentanyl sont les cancérologues et les rhumatologues. De même, les patients sont plus souvent des femmes que des hommes (58 à 63% de femmes). L'enquête montre également que le fentanyl fait partie comme la morphine des molécules antalgiques stupéfiantes les plus prescrites. La spécialité Durogésic® avec ses génériques représente le médicament antalgique stupéfiant le plus prescrit.

L'abus, le détournement et le mésusage de fentanyl sont un réel problème de santé publique qui risque de prendre de l'ampleur car de nouvelles formes galéniques ont fait et font actuellement leur apparition sur le marché (comprimés sublinguaux oravescents, spray nasal...). La multiplication des formes galéniques augmente la disponibilité du fentanyl en ville. En effet, ces nouvelles formes sont disponibles en officine et il n'existe pour l'instant aucune restriction concernant les prescripteurs. De plus, certaines formes galéniques peuvent présenter des risques

accrus de détournement, de mauvaise manipulation ou attirer l'attention des enfants par leur présentation. Il est donc nécessaire de surveiller et de prévenir les risques de mésusage, abus et détournement ainsi que les risques d'accidents liés à l'utilisation du fentanyl sous toutes ses formes. Le suivi de ces médicaments à base de fentanyl est réalisé grâce à la mise en place de Plans de Gestion des Risques (PGR) à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Ces PGR permettent d'identifier les risques réels et potentiels et de mettre en place des actions visant à les minimiser, comme par exemple sécuriser l'emballage, prévoir un système de récupération des dispositifs usagés, limiter les indications... Le but de cette vigilance accrue est de permettre de mieux encadrer la consommation de fentanyl, afin qu'elle se fasse avec un minimum de danger pour les utilisateurs et un minimum de dérives (abus, détournements) tout en conservant un rapport bénéfice/risque favorable pour le patient ; la molécule ayant un fort intérêt dans l'arsenal des morphiniques de palier III, plus particulièrement dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie. En matière d'addictovigilance et de pharmacovigilance, un suivi national des spécialités à base de fentanyl a donc été mis en place pour les nouvelles spécialités de fentanyl et il est réalisé conjointement par le CEIP-A et le CRPV du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy.

Dans la prévention et la minimisation des risques liés au mésusage, à la mauvaise manipulation ou à l'insouciance des patients, le rôle du pharmacien d'officine est primordial. Il doit informer et éduquer le patient sur son traitement. Le patient doit comprendre que le médicament qui lui a été délivré peut être dangereux s'il n'est pas utilisé selon la prescription du médecin. Ce médicament est strictement réservé à l'usage du patient et doit être gardé hors de portée et hors de vue des enfants. Au comptoir, le pharmacien explique l'utilisation de la forme galénique choisie par le médecin. Par exemple, pour les patchs à base de fentanyl, il est important de rappeler au patient qu'ils sont à coller sur une peau propre sèche et glabre et qu'il ne faut pas oublier d'enlever l'ancien patch avant de coller le nouveau. Ces patchs ne doivent pas être coupés ou pliés et ne sont pas à mettre en bouche. Pour les sucettes à base de fentanyl, il faut expliquer qu'elles sont à frotter contre la face interne de la joue pendant quinze minutes et non à sucer, mâcher ou croquer. Le spray nasal, quant à lui, doit être amorcé en l'actionnant plusieurs fois dans le vide

jusqu'à ce que le liquide commence à en sortir avant la première utilisation. Le patient ne doit pas dépasser quatre doses par jour (quatre pulvérisations). Pour aider et informer les professionnels de santé et les pharmaciens en particulier, des documents éducatifs et d'informatifs sur les nouvelles spécialités renfermant du fentanyl ont été rédigés par les laboratoires dans le cadre des actions de minimisation du risque proposées dans les PGR. Le rôle du pharmacien concerne également l'élimination de ces médicaments stupéfiants. Il doit en effet renseigner le patient sur leur circuit d'élimination. Ces médicaments doivent être remis dans leur système de récupération (patchs à coller dans leurs emplacements prévus, sucettes à mettre dans leur container, flacon pulvérisateur à remettre dans l'emballage sécurisé d'origine...) et à rapporter à la pharmacie.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Définitions de « l'abus d'une substance » et de « la dépendance à une substance » selon le DSM-IV et la CIM-10 [129, 130]

DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'*American Psychiatric Association*

CIM-10 : Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé

1. Définition de l'abus d'une substance

❖ Le DSM-IV définit ainsi « l'abus d'une substance » :

A) Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1) utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple: absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères);

2) utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple : conduite de véhicules ou mise en fonctionnement de machines alors que l'on est sous l'influence d'une substance);

3) problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple : arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance);

4) utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés par ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple : disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B) Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substances, les critères de la dépendance à une substance.

- ❖ La CIM-10 définit ainsi « l'utilisation nocive pour la santé » F1x.1, ici des médicaments de substitution :

Mode de consommation d'une substance psycho-active qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple : hépatite consécutive à des injections) ou psychiques (par exemple : épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool).

Directives pour le diagnostic

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques.

Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel et les conséquences sociales négatives (par exemple une arrestation, la perte d'un emploi ou des difficultés conjugales) ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic.

De même, une intoxication aiguë (F1x.O) ou une « gueule de bois » ne sont pas en elles-mêmes « nocives pour la santé » selon la définition donnée ici.

Enfin, on ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance (F1x.2), un trouble psychotique (F1x.5) ou un autre trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psycho-actives.

2. Définition de la dépendance à une substance

❖ Le DSM-IV définit ainsi « la dépendance à une substance » :

✓ Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la **présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes**, à un moment quelconque d'une **période continue de 12 mois** :

1) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants:

- a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
- b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;

2) Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir critères A et B des critères de sevrage à une substance spécifique),
- b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage;

3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu;

4) Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance;

5) Beaucoup de temps est passé :

- à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple : consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances),
- à utiliser le produit (par exemple : fumer sans discontinuité),
- ou à récupérer de ses effets ;

6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance;

7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été

causé ou exacerbé par la substance (par exemple : poursuite de la cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaissse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

✓ (Il convient ensuite de) spécifier si:

- avec dépendance physique: présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c'est-à-dire les items 1 ou 2);
- sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (c'est-à-dire tant de l'item 1 que de l'item 2).

✓ Codification de l'évolution de la dépendance au 5° caractère :

- 0 rémission précoce complète ;
- 0 rémission précoce partielle ;
- 0 rémission prolongée complète ;
- 0 rémission prolongée partielle ;
- 2 traitement par agoniste ;
- 1 en environnement protégé ;
- 4 légère / moyenne / grave.

La caractéristique essentielle de la dépendance à une substance est un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré les problèmes significatifs liés à la substance. Il existe un mode d'utilisation répétée qui conduit, en général, à la tolérance, au sevrage et à un comportement de prise compulsive. (...)

Ni la tolérance ni le sevrage ne sont nécessaires ou suffisants pour le diagnostic de dépendance à une substance. Certains sujets (...) montrent un mode d'utilisation compulsive sans aucun signe de tolérance ou de sevrage. (...)

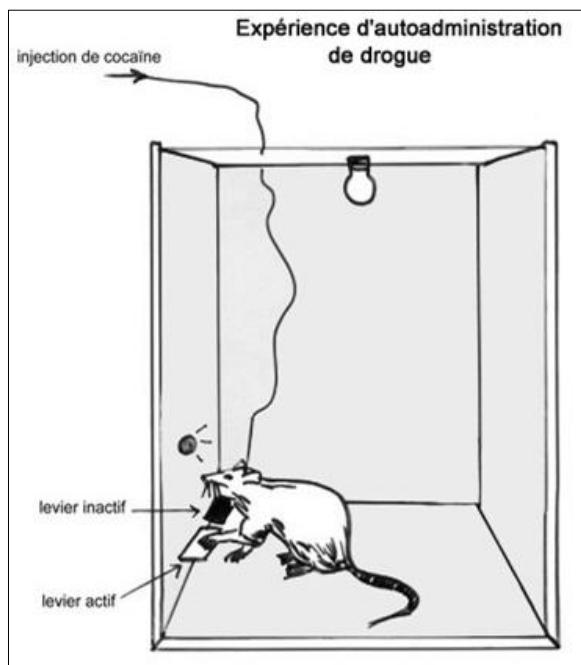
Le point clé pour évaluer le critère 7 (est) plutôt l'incapacité du sujet à s'abstenir d'utiliser la substance bien qu'il ait des preuves des difficultés qu'elle provoque.

❖ Les critères de diagnostic de la dépendance selon la CIM-10 sont :

Présence de trois ou plus des manifestations ci-dessous, à un moment quelconque de l'année précédente :

1. Désir impératif ou sensation de compulsion pour la prise de substance ;
2. Difficulté à contrôler le comportement de prise de la substance en termes de début, de fin, ou de quantité utilisée ;
3. Présence d'un état de sevrage physiologique en cas d'arrêt ou de diminution de la prise, mis en évidence par les signes suivants : syndrome de sevrage caractéristique de la substance, prise de cette même substance (ou d'une substance étroitement apparentée) dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage ;
4. Signes de tolérance, comme par exemple, augmentation nécessaire de la dose de substance psycho-active pour obtenir les effets produits initialement par des doses plus faibles ;
5. Perte progressive d'intérêt pour d'autres plaisirs ou activités en raison de l'usage de substance psycho-active, temps de plus en plus important passé à se procurer ou à consommer la substance, ou à récupérer de ses effets ;
6. Poursuite de l'usage de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives, telles que lésions hépatiques dues à l'abus d'alcool, état dépressif résultant d'une utilisation massive ou atteinte des fonctions cognitives associée à la substance. On essaiera de déterminer si l'utilisateur était réellement ou pouvait être conscient de la nature et de l'étendue des dommages.

ANNEXE 2 : Mise en évidence du renforcement positif des drogues chez le rat [30]



Dispositif expérimental : Un rat est dans une cage. On lui implante à demeure un cathéter intraveineux relié à une pompe capable d'injecter lentement une solution de cocaïne. Dans cette cage, il y a deux leviers rétractables : un levier dit actif et un levier dit inactif :

- lorsque le rat appuie sur le levier actif, il reçoit une injection de 0,1 ml de cocaïne (à 2,5 mg/ml), la lumière de la pièce s'éteint et une lumière s'allume pendant 20 secondes au-dessus du levier actif, puis les deux leviers disparaissent (se rétractent).
- lorsque le rat appuie sur le levier inactif, il ne reçoit aucune injection et rien ne se passe du point de vue lumière. Au bout de 20 secondes, les deux leviers disparaissent.

Résultats : Très vite, les rats appuient sur le levier actif de nombreuses fois par jour, et n'appuient presque plus sur le levier inactif. Ils en oublient même de manger. On dit qu'il y a renforcement positif.

ANNEXE 3 : Tableau des effets résumés des substances psycho-actives [131]

Substance	Mécanisme primaire d'action	Tolérance et sevrage	Usage prolongé
Ethanol	Augmente les effets inhibiteurs du Gaba et diminue les effets excitateurs du glutamate. Effets renforçateurs probablement liés à une augmentation d'activité de la voie dopaminergique mésolimbique.	La tolérance apparaît par suite d'une augmentation du métabolisme hépatique et de modifications des récepteurs cérébraux. Les symptômes de sevrage en cas d'usage chronique peuvent être : tremblements, sudation, asthénie, agitation, céphalées, nausées, vomissements, convulsions, delirium tremens.	Altération de la fonction et de la structure cérébrales, en particulier du cortex préfrontal ; déficit cognitif ; diminution du volume cérébral.
Hypnotiques et sédatifs	Facilitent l'action des neurotransmetteurs inhibiteurs endogènes.	La tolérance apparaît rapidement vis-à-vis de la plupart des effets (à l'exception de l'effet anticonvulsivant) en raison des modifications des récepteurs cérébraux. Le sevrage est caractérisé par : anxiété, excitation, agitation, insomnie, excitabilité, convulsions.	Troubles de la mémoire.
Nicotine	Active les récepteurs cholinergiques nicotiniques. Augmente la synthèse et la libération de la dopamine.	Des facteurs métaboliques ainsi que des modifications des récepteurs sont à l'origine de l'apparition de la tolérance. Sevrage caractérisé par : irritabilité, hostilité, anxiété, dysphorie, humeur dépressive, bradycardie, augmentation de l'appétit.	Les effets du tabagisme sur la santé sont bien connus ; il est difficile de dissocier les effets de la nicotine de ceux des autres constituants du tabac.
Opioïdes	Activent les récepteurs aux opioïdes appelés récepteurs mu et delta. Ces récepteurs sont abondants dans les territoires cérébraux impliqués dans les réponses aux substances psychoactives, comme la voie dopaminergique mésolimbique.	La tolérance apparaît en raison de modifications rapides et de modifications lentes des récepteurs, ainsi que de l'adaptation des mécanismes intracellulaires de transmission des signaux. Les symptômes de sevrage peuvent être graves et se caractérisent par : larmoiement, rhinorrhée, bâillements, sudation, agitation, frissons, crampes, myalgies.	Modifications à long terme des récepteurs aux opioïdes et aux peptides ; adaptation des systèmes de récompense, d'apprentissage et de réponse au stress.

Substance	Mécanisme primaire d'action	Tolérance et sevrage	Usage prolongé
Cannabinoïdes	Activent les récepteurs cannabinoïdes. Augmentent en outre l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique.	La tolérance vis-à-vis de la plupart des effets apparaît rapidement. Les symptômes de sevrage sont rares, peut-être en raison de la longueur de la demi-vie des cannabinoïdes.	L'exposition de longue durée au cannabis est susceptible d'entraîner un déficit cognitif durable. Il existe également un risque d'exacerbation des maladies mentales.
Cocaïne	La cocaïne bloque la recapture des transmetteurs tels que la dopamine, avec pour conséquences de prolonger ses effets.	Une tolérance aiguë peut apparaître rapidement. Il ne semble guère y avoir de symptôme de sevrage, toutefois la dépression est fréquente chez les personnes dépendantes qui cessent l'utilisation.	On a pu observer des déficits cognitifs, des anomalies de certaines régions du cortex, des troubles de la fonction motrice et une diminution du temps de réaction.
Amphétamines	Augmentent la libération de dopamine par les terminaisons nerveuses et inhibent la recapture de la dopamine et des transmetteurs apparentés.	La tolérance aux effets comportementaux et physiologiques apparaît rapidement. Le sevrage est caractérisé par : fatigue, dépression, anxiété et dépendance psychique profonde.	Troubles du sommeil, anxiété, perte d'appétit ; altérations des récepteurs cérébraux dopaminergiques, modifications métaboliques régionales et déficit moteur et cognitif (13,14).
Ecstasy	Augmentation de la libération de sérotonine et blocage de sa recapture.	La tolérance peut apparaître chez certains sujets. Les symptômes de sevrage les plus fréquents sont dépression et insomnie.	Altération des systèmes cérébraux sérotoninergiques, dommages comportementaux et physiologiques. Problèmes psychiatriques et physiques à long terme, comme par exemple troubles mnésiques, troubles de la prise de décision et de la maîtrise de soi, paranoïa, dépression et attaques de panique (15,16).
Substances volatiles	Modifient très probablement les transmetteurs inhibiteurs, comme les autres sédatifs et hypnotiques. Activation de la voie dopaminergique mésolimbique.	Apparition d'une certaine tolérance mais difficile à estimer. Augmentation de la prédisposition aux convulsions au cours du sevrage.	Modifications de la liaison aux récepteurs dopaminergiques et de leur fonction ; diminution de la fonction cognitive ; problèmes psychiatriques et neurologiques.
Hallucinogènes	Les diverses substances de cette famille agissent sur des récepteurs cérébraux distincts : récepteurs de la sérotonine, du glutamate et de l'acétylcholine, par exemple.	La tolérance aux effets physiques et psychologiques apparaît rapidement. Rien n'indique l'existence de symptômes de sevrage.	Episodes psychotiques aigus ou chroniques, hallucinations récurrentes (« flashbacks » ou « retours d'acide »), qui sont la réapparition des effets de la substance longtemps après l'arrêt de son utilisation.

ANNEXE 4 : Plaquette de présentation des CEIP-A

Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance



Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé

Le réseau des CEIP

Centres d'Evaluation
et d'Information sur la
Pharmacodépendance

Octobre 2004

Une aide à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives

Le système français actuel d'évaluation de la pharmacodépendance créé en 1990, a été défini dans le code de la santé publique en 1999 (articles R.5132-97 à R.5132-116).

Ce dispositif repose sur un réseau national de centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie. Ces Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sont implantés dans les principales villes de France au sein de centres hospitalo-universitaires.

Ce réseau dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social.

Objectifs

- recueillir les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives
- évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives
- travaux de recherche
- missions d'expertise et de conseil auprès du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale
- information sur le risque d'abus et de dépendance avec des substances psychoactives
- identification des risques pour la santé publique (usage détourné de médicaments, abus de drogues, modes de consommation dangereux)
- prévention (alerte sanitaire, classement de nouvelles substances, réglementation des conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant une substance psychoactive)

Coût et financement

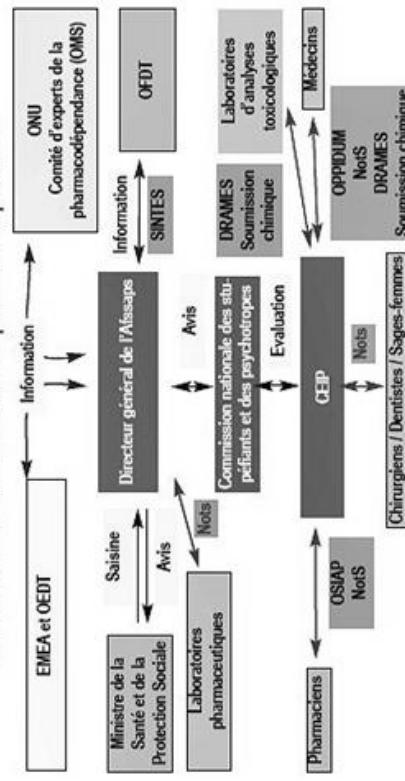
Ce réseau participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie coordonnée par la Mission Interministérielle de la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILD). Il bénéficie à ce titre d'un financement mixte : crédits interministériels et subventions de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), avec un montant annuel de l'ordre de 550 000 euros.

Au niveau national, l'Afssaps coordonne dix CEIP et 7 centres correspondants. (cf. page 4). Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives notifiées par les professionnels de santé et les évaluent grâce à des outils adaptés. (cf. page 3). La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes propose des avis au Directeur de l'Afssaps et au Ministre de la Santé et de la Protection Sociale sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus (inscription de substances sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, réglementation des conditions de prescription et de délivrance, détermination des doses d'exonération, etc). Le réseau de pharmacodépendance participe au dispositif TREND/SINTES (Tendances Régionales et Nouvelles Drogues / Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) de l'Observatoire Français des drogues et des Toxicomanies (OFDT) par transmission de données validées

Issues de l'exploitation des outils des CEIP (TREND) et par expertise analytique et toxicologique des drogues de synthèse circulant dans les lieux festifs (SINTES).
Au niveau européen, l'Afssaps transmet à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation de substances psychoactives dans le cadre de l'Action Commune sur les drogues de synthèse du 16 juin 1997. Elle transmet également à l'Agence européenne du médicament (EMEA), les cas d'abus de spécialités pharmaceutiques pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Au niveau international, l'Afssaps transmet des rapports d'évaluation de substances psychoactives ou des précurseurs au Comité d'experts de la pharmacodépendance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui rend des avis scientifiques à la Commission des Stupéfiants de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la mise sous contrôle international de ces substances.

Schéma du réseau national de pharmacodépendance



Le recueil de l'information utile à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives

OSIAP

Le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspects, Indicateur d'Abus Possible) permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes, falsifiées ou volées, qui sont présentes en pharmacie d'officine. Ce système de recueil est alimenté par des réseaux de pharmaciens sentinelles, qui sont animés localement par les CEIP. La collecte des informations est faite au cours de deux périodes annuelles de 4 semaines chacune (mai et novembre), avec un recueil exhaustif de toutes les ordonnances concernées, selon une procédure de recueil homogène. Le calcul du taux de détournement des médicaments impliqués, à partir des chiffres de ventes permet de calculer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national de comparer et de surveiller l'évolution de leur potentiel de détournement d'une région à l'autre, d'alerter les autorités sanitaires sur leur usage détourné et d'évaluer l'impact des mesures de santé publique sur leur consommation.

SINTES

Le système de surveillance SINTES (Système d'Identification Nationale des Toxiciques Et Substances) piloté par l'OFDT est opérationnel depuis 1999. Il a pour objectif de surveiller les drogues de synthèse qui circulent en France et d'identifier les nouvelles substances.

Les échantillons de ces drogues proviennent, d'une part, des collectes réalisées par des acteurs socio-sanitaires dans les meilleurs fiefs et d'autre part, des saisies effectuées par les services répressifs (police, douanes et gendarmerie). L'analyse de ces échantillons est réalisée par différents laboratoires spécialisés.

Soumission chimique

L'Afsaps a mis en place depuis le 1er juillet 2003, un dispositif d'observation prospectif et permanent permettant de recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique avec identi-

tes des agressions ainsi que le *modus operandi* des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise du produit. Le réseau des CEIP est chargé de collecter ces cas, en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et les Centres antipoison, la Santé et de la Protection sociale.

Une aide à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives

Evaluation rapide des substances psycho-actives en vue du classement des nouvelles drogues de synthèse comme stupéfiant ou psychotropes

Le travail permet d'évaluer rapidement le potentiel d'abus et de dépendance de nouvelles substances psychoactives qui circulent en France.
Exemple : 4-MTA, PMMA, TMA-2, 2-CI

Constitution d'une échantillothèque et activité analytique

Les CEIP peuvent ainsi répondre aux problèmes croissants posés par l'identification et le dosage analytique des substances psychoactives, (médicamenteuses ou non), en particulier dans le cadre de la soumission chimique. Cette activité est aussi très précieuse, dans d'autres domaines, notamment en matière de sécurité routière.

Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

Bordeaux

Pr. Françoise Haramburuz
Tél : 05 57 57 46 58 / Fax : 05 57 57 46 60
francoise.haramburuz@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Centre de Caen

Pr. Antoine Coquerel
Tél : 02 31 06 46 70 / Fax : 02 31 06 46 73
coquerau@chu-caen.fr

Centre de Grenoble

Dr. Michel Mallaret
Tél : 04 76 76 51 46 / Fax : 04 76 76 56 55
pharmacodépendance@chu-grenoble.fr

Centre de Lyon

Pr. Jacques Deschartres
Tél : 04 72 11 69 92 / Fax : 04 72 11 69 85
jacques.deschartres@chu-lyon.fr

Centre de Marseille

Dr. Jocelyne Arditti / Dr. Marc Volli
Tél : 04 91 74 50 90 / Fax : 04 91 74 50 54
jocelyne.arditti@ch-phm.fr

3

mais aussi avec les différents intervenants dans la prise en charge des victimes (les urgences médico-judiciaires, les urgences générales, les laboratoires de toxicologie hospitaliers, les services de police et de gendarmerie et le Ministère de la Justice).

Le réseau national de pharmacodépendance participe à ce projet en réalisant une partie de ces analyses et en intervenant dans la gestion de l'alerte sanitaire avec le Ministère de la Santé et de la Protection sociale.

OPPIDUM

La base de données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un système de recueil anonyme des cas de dépendance dans différentes structures de soins avec des patients hospitalisés ou en ambulatoire. La collecte de ces cas est réalisée, chaque année, au niveau national, sous la forme d'enquêtes transversales, auprès de patients sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

NotS

Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

DRAMES

La banque de données DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite) et d'évaluer leur dangerosité.

Soumission chimique

L'Afsaps a mis en place depuis le 1er juillet 2003, un dispositif d'observation prospectif et permanent permettant de recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique avec identi-

suite page 4

ANNEXE 5 : Fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'un cas d'abus d'une substance

REPUBLIQUE FRANCAISE


afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

PHARMACODEPENDANCE

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif mentionné à l'article R.5219-2 du code de la santé publique

Articles R. 5219-1 à R. 5219-15 du code de la santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU :
Centre de Pharmacodépendance

CACHET du praticien déclarant

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (3 premières lettres) Département de résidence

Age réel/estimé ans Sexe F • • M • • Poids Taille

Activité professionnelle Oui • • • (y compris lycéens, étudiants) Préciser :
Non • • Préciser :

Situation familiale : Seul • • Entouré • • Enfants à charge • •

Antécédents

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser antécédents : consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc... quantités consommées par jour et ancienneté)

Description clinique

(être aussi complète que possible ; détailler le mode d'utilisation, par exemple association systématique à l'alcool, etc.)

Gravité :

- • Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- • Incapacité ou invalidité permanente
- • Mise en jeu du pronostic vital
- • Décès

Evolution :

- (si connue)
- • décès, préciser date : .../.../.... et cause :
 - • hospitalisation, préciser date : .../.../....
 - • séquelles, préciser :
 - • sevrage, préciser date : .../.../....
 - • autre, préciser :

(Si suivi prévu par un autre médecin, préciser ses coordonnées) :

Médicaments (1) ou autres produits : (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

Nom	Voie d'administration (2)	Posologie (3)	Date de début	Date de fin	Commentaires (4)	Effets recherchés

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)

(4) préciser la forme utilisée (aérosol, ampoule, buvard, comprimé, décoction, feuille, graine, poudre, résine, etc.)

Mode d'obtention :

• prescription (motif à préciser) : • autre (à préciser) :

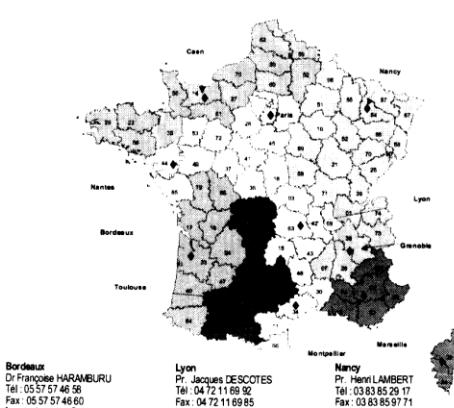
Dosages, recherche de produits éventuellement consommés :

Date	Produit recherché	Prélèvement biologique	Résultat

Tentative(s) antérieure(s) d'arrêt (préciser dates, modalités, évolution) :

Commentaires :

A qui déclarer



Définitions (Article R.5219-1 du Code de la santé publique)

Pharmacodépendance : Ensemble des 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.

Abus : Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs **substances psychoactives**, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Pharmacodépendance grave ou abus grave : pharmacodépendance ou abus léthal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation

L'obligation de signalement

Article R. 5219-13 du code de la santé publique : "Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5219-2, 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, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et

ANNEXE 6 : Extraits du rapport annuel pour 2005 [44]

74. S'agissant de certains stupéfiants, le risque de détournement peut s'accroître lorsque ces stupéfiants deviennent disponibles sous la forme de doses uniques plus importantes se prêtant davantage à un abus. [...] Au Canada et aux États-Unis, on a relevé un nombre croissant de cas de détournement et d'abus de fentanyl sous forme de dispositifs transdermiques. Les usagers parvenaient à enlever la totalité de la dose de fentanyl du dispositif (voir par. 373 ci-dessous). L'Organe invite tous les gouvernements, agissant en coopération avec l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé, à surveiller attentivement les cas de détournement et d'abus de stupéfiants disponibles sous forme de préparations à libération contrôlée et à prendre des mesures contre leur abus.

Page 17

[...]

Utilisation d'Internet à des fins illicites

219. Depuis 1996, l'Organe s'intéresse de plus en plus près au problème de la vente illicite de substances placées sous contrôle international, notamment de substances faisant l'objet des mesures de contrôle les plus strictes, par des cyberpharmacies. Le fentanyl, l'hydrocodone, l'oxycodone, la méthadone, la codéine et le dextropropoxyphène, dont on sait qu'ils sont tous très consommés par les toxicomanes, font partie des stupéfiants inscrits aux Tableaux I et II de la Convention de 1961 qui sont vendus illicitement par des cyberpharmacies.

Page 41

[...]

373. Aux États-Unis, les dispositifs transdermiques contenant une dose à libération lente de fentanyl sont de plus en plus utilisés à des fins récréatives. Le nombre de surdoses a donc augmenté: 115 décès par surdose ont été attribués en 2004 à de tels dispositifs. Certaines victimes avaient retiré du dispositif la totalité d'une dose de trois jours afin de se l'injecter, de l'ingérer ou de la fumer; d'autres avaient utilisé plusieurs dispositifs en même temps.

Page 63

ANNEXE 7 : Extraits du rapport annuel pour 2006 [1]

Certains Gouvernements font encore état de détournements depuis les circuits de distribution nationaux, aux fins d'abus, de préparations pharmaceutiques contenant des stupéfiants. [...] Ce type d'abus est notamment dû à l'idée erronée que ces produits sont moins nocifs que les drogues fabriquées illicitement et au fait que, dans beaucoup de pays, il est plus facile pour les toxicomanes de se procurer ces préparations que des drogues fabriquées illicitement.

Page 11

[...]

Augmentation du trafic et de l'abus de fentanyl

180. L'Organe s'inquiète de l'augmentation du trafic et de l'abus de fentanyl et de ses analogues signalée en particulier en Amérique du Nord et dans certaines régions d'Europe. La très grande puissance de ces drogues de synthèse accroît le risque de surdose et d'autres problèmes de santé liés à l'abus d'opioïdes. Dans la première moitié de 2006, les États-Unis ont enregistré un nombre élevé de décès liés à l'abus de fentanyl (voir par. 344 et 345 ci-après). En Europe, les autorités estoniennes ont signalé que le fentanyl et un de ses analogues, le 3-méthylfentanyl, avaient remplacé l'héroïne comme le principal opioïde dont il est fait abus dans le pays. L'abus et le trafic de fentanyl et de ses analogues ont également été signalés en Ukraine et dans certaines agglomérations de la Fédération de Russie.

181. Le fentanyl et ses analogues sont vendus sur le marché illicite sous divers noms de rue. En outre, ils sont également vendus par les trafiquants comme imitation ou adultérant d'autres drogues illicites, en particulier de l'héroïne. Aux États-Unis, le fentanyl a aussi été offert aux toxicomanes sous forme de comprimés dont l'aspect et le logo rappellent ceux des comprimés illicites de MDMA, et sous forme de comprimés de contrefaçon (présentés comme comprimés d'OxyContin®). Le marché illicite est alimenté par les détournements de médicaments délivrés sous ordonnance et par les laboratoires clandestins.

182. La consommation mondiale de fentanyl à des fins médicales a plus que triplé depuis 2000, essentiellement en raison de l'usage croissant de dispositifs transdermiques dans le traitement des douleurs aiguës. Le fentanyl est également disponible sous forme injectable ou de pastilles. Les méthodes utilisées pour détourner le fentanyl des sources de distribution licites sont notamment le vol, les prescriptions frauduleuses et la distribution illégale par des patients, des médecins ou des pharmaciens. L'Internet donne des informations sur les méthodes qui peuvent être utilisées pour freiner les préparations pharmaceutiques contenant du fentanyl, y compris des conseils pour contourner le principe de la libération contrôlée des dispositifs transdermiques. L'Organe engage tous les gouvernements à appliquer des mesures efficaces, en coopération avec l'industrie pharmaceutique et les professionnels de la santé, pour prévenir le détournement et l'abus de préparations pharmaceutiques contenant du fentanyl.

183. Le fentanyl et ses analogues fabriqués dans des laboratoires clandestins sont de plus en plus souvent disponibles sur le marché illicite. En 2006, plusieurs importantes saisies de fentanyl fabriqué illicitement ont été signalées par les services de détection et de répression des États-Unis. En mai 2006, un grand laboratoire clandestin qui approvisionnait le marché illicite des États-Unis a été démantelé au Mexique. Ces dernières années, des laboratoires clandestins fabriquant du fentanyl ont également été démantelés en Ukraine, où la substance fait l'objet d'un abus au niveau local ou est introduite clandestinement dans d'autres pays d'Europe. En 2004, un laboratoire clandestin fabriquant du fentanyl a été démantelé en Autriche.

184. L'Organe note que les autorités des Etats-Unis examinent actuellement la possibilité de contrôler les précurseurs chimiques utilisés dans la fabrication illicite du fentanyl. Il invite les gouvernements des pays où le fentanyl ou ses analogues sont fabriqués illicitement d'échanger des informations sur les voies de synthèse utilisées par les laboratoires clandestins ainsi que tout autre renseignement qui pourrait faciliter le démantèlement de ces laboratoires.

185. L'Organe s'inquiète du fait que de nombreux pays ne sont probablement pas en mesure d'enrayer rapidement la contrebande et l'abus de fentanyl et de ses analogues, étant donné qu'ils ne collectent pas systématiquement de données qui leur permettraient d'évaluer l'ampleur du problème. Dans la plupart des pays, les autorités sont confrontées à des difficultés pour obtenir ces données en raison de l'insuffisance des analyses de laboratoire et/ou de la communication d'informations. L'Organe encourage les gouvernements à veiller à ce que les laboratoires d'analyse médicolégale incorporent les analyses du fentanyl et de ses analogues dans leurs programmes afin de pouvoir déterminer si cette substance fait l'objet d'un trafic dans leurs pays et, le cas échéant, d'en connaître l'ampleur. En particulier, les pays qui enregistrent un accroissement soudain du nombre de surdoses d'opioïdes devraient déterminer si celles-ci sont dues à un abus de fentanyl et de ses analogues. L'Organe invite les organisations internationales compétentes à soutenir les gouvernements dans ces efforts. Il tient également à rappeler à tous les gouvernements qu'ils sont tenus en vertu des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues de communiquer à l'Organe et aux organisations internationales compétentes des informations sur l'abus, les saisies et la fabrication illicite de fentanyl et de ses analogues.

Pages 31-32

[...]

344. L'Organe s'inquiète aussi particulièrement de l'accroissement notable de l'abus de fentanyl constaté depuis mai 2006 aux États-Unis et, dans une moindre mesure, au Canada. L'abus de fentanyl, un opioïde de synthèse 80 fois plus puissant que l'héroïne, est particulièrement dangereux, comme le montre la récente augmentation alarmante du nombre de décès dus à des surdoses de fentanyl sur la côte est des États-Unis. Le fentanyl est soit vendu comme héroïne, soit mélangé à de l'héroïne. Les usagers de fentanyl ne sont pas en mesure d'évaluer la puissance de la substance qu'ils s'injectent. Il y a également eu des cas d'abus d'un mélange de fentanyl et de cocaïne. 345. Les vols en pharmacie, les prescriptions frauduleuses et la distribution illicite par des patients, des médecins et des pharmaciens sont autant de moyens de détourner du fentanyl. Ces derniers temps, les préparations à base de fentanyl, en particulier sous forme de dispositifs transdermiques ou de pastilles, sont devenues aussi recherchées que l'OxyContin® lors de cambriolages ou vols avec violence commis dans les pharmacies. Tout le fentanyl disponible sur le marché illicite n'a pas été détourné. À ce jour, plus de 12 analogues du fentanyl ont été fabriqués clandestinement et identifiés lors de saisies de drogues aux États-Unis. Des faits récents concernant de grandes quantités de fentanyl faisant l'objet d'un trafic et des perquisitions dans des laboratoires clandestins découverts aux États-Unis et au Mexique ont montré que le fentanyl fabriqué illicitement joue un rôle de plus en plus important dans l'approvisionnement du marché illicite.

Pages 55-56

ANNEXE 8 : Extraits du rapport annuel pour 2007 [46]

79. Dans de nombreux pays, le détournement depuis les circuits de distribution nationaux de préparations pharmaceutiques contenant des stupéfiants et l'abus de ces préparations constituent désormais des problèmes graves. Les stupéfiants le plus souvent en cause sont la codéine, le dextropropoxyphène, la dihydrocodéine, le fentanyl, l'hydrocodone, la méthadone, la morphine, l'oxycodone, la péthidine et la trimépéridine.

Page 19

[...]

242. Dans son rapport pour 2006, l'Organe appelait l'attention des gouvernements sur l'augmentation du trafic et de l'abus de fentanyl et sur les dangers liés à la très forte puissance du fentanyl et de ses analogues, qui accroît le risque de surdose et d'autres problèmes de santé liés à l'abus d'opioïdes. L'Organe est préoccupé par le fait que le trafic et l'abus de fentanyl continuent de poser problème dans certains pays, notamment aux États-Unis. Récemment, la Fédération de Russie a signalé des saisies de 3-méthylfentanyl, un analogue du fentanyl, qui avait été fabriqué illicitement. Dans la plupart des pays, on sait relativement peu de choses sur le trafic et l'abus de fentanyl. **Ce manque d'informations peut, dans certains cas, être lié au fait que le fentanyl fabriqué clandestinement est souvent vendu comme de l'héroïne, et apparaît donc sur le marché illicite en tant que telle.** L'Organe invite les gouvernements des pays de toutes les régions à rester vigilants à l'égard du trafic et de l'abus de fentanyl et de ses analogues.

Page 43

[...]

249. L'Organe constate avec préoccupation qu'un nombre croissant de gouvernements font état d'abus de préparations pharmaceutiques à base de fentanyl détournées. Les cas d'abus consistent souvent en l'utilisation de timbres de fentanyl, y compris de timbres usagés et jetés, qui sont détournés des circuits licites. Étant donné les importantes quantités de fentanyl que contiennent les timbres usagés et jetés, il est recommandé de prendre des mesures particulières pour s'en débarrasser.

Page 44

[...]

Recommandation 43 : L'Organe constate que l'abus et le trafic de fentanyl et d'analogues du fentanyl sont en progression, et craint que de nombreux gouvernements ne soient toujours pas en mesure de faire face à ce problème, notamment parce que les analyses de laboratoire y sont insuffisantes.

Page 119

[...]

Recommandation 46 : Dans certaines régions, on a enregistré une augmentation de la fabrication clandestine et du trafic d'opioïdes synthétiques, dont le fentanyl.

Page 120

Chapitre II

Détournement des circuits de distribution nationaux

72. De plus en plus de pays doivent faire face au détournement et à l'abus de préparations pharmaceutiques contenant des stupéfiants. Les stupéfiants le plus souvent en cause sont notamment la codéine, le dextropropoxyphène, la dihydrocodéine, le fentanyl, l'hydrocodone, la méthadone, la morphine, l'oxycodone, la péthidine et la trimépéridine. Les données reçues des gouvernements portent l'Organe à penser que, dans certains pays, les préparations pharmaceutiques contenant des stupéfiants dont l'abus est le plus fréquent sont généralement celles qui sont aussi les plus vendues sur le marché licite. L'Organe engage tous les gouvernements concernés à lutter efficacement contre le détournement et l'abus de telles préparations.

Page 17

[...]

76. L'Organe a maintes fois appelé l'attention des gouvernements sur les informations concernant l'abus de timbres de fentanyl reçues de plusieurs pays. Dans son rapport annuel pour 2007, il a évoqué en particulier le détournement et l'abus de timbres usagés et jetés qui contenaient des quantités non négligeables de fentanyl. Tout en reconnaissant que les timbres de fentanyl avaient une utilité médicale pour la prise en charge de la douleur, il a recommandé aux gouvernements de prendre des mesures particulières pour traiter les timbres de fentanyl usagés.

77. L'Organe demande aux gouvernements des pays où sont fabriqués des timbres de fentanyl de rechercher, avec l'industrie pharmaceutique, le moyen de réduire le contenu résiduel des timbres usagés. Le contenu résiduel des timbres varie considérablement, ce qui pourrait permettre aux entreprises pharmaceutiques d'investir dans des types de timbres ayant un moindre contenu résiduel. Indépendamment des efforts de l'industrie, les gouvernements sont priés de veiller à ce que le traitement de ces timbres se fasse dans des conditions de sécurité et sûreté adéquates pour empêcher tout détournement vers les marchés illicites.

78. En Allemagne, en Belgique et en Irlande, où des timbres de fentanyl sont fabriqués, des mesures de contrôle spécifiques ont été introduites au stade de la fabrication pour prévenir tout détournement vers le marché illicite de matières inutilisées et/ou restantes. L'Organe encourage les gouvernements de tous les autres pays dans lesquels on fabrique des timbres de fentanyl et qui voudraient en savoir plus au sujet de ces mesures de contrôle à se mettre en rapport avec lui pour qu'il puisse leur communiquer un complément d'information.

page 18

[...]

7. Consommation de stupéfiants

100. La consommation mondiale (exprimée en doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques) d'analgésiques opioïdes pour le traitement de la douleur modérée à forte a été multipliée par plus de deux et demi au cours des 10 dernières années. Cette progression concerne toutefois principalement les pays d'Europe et d'Amérique du Nord. De tous les opioïdes soumis à un contrôle international, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone sont les substances les plus fréquemment utilisées comme analgésiques pour la prise en charge de la douleur modérée à forte. En 2007, les pays de ces deux régions représentaient ensemble près de 96 % de la consommation mondiale de fentanyl, 89 % de celle de morphine et 98 % de celle d'oxycodone.

101. Si, d'une façon générale, la consommation d'analgésiques opioïdes pour le traitement de la douleur est relativement élevée en Europe, elle l'est plus dans les pays de l'ouest et du nord de cette région que dans les autres. Au cours des 10 dernières années, toutefois, la consommation a beaucoup augmenté dans plusieurs pays d'Europe centrale, orientale et méridionale. C'est ainsi par exemple qu'en Espagne, en Grèce, en Hongrie, en Italie, en Pologne et en République tchèque la consommation moyenne d'analgésiques opioïdes pour le traitement de la douleur modérée à forte dépassait en 2007 de plus de cinq fois celle d'il y a 10 ans. Cette progression est due principalement à l'augmentation de la consommation de fentanyl dans ces pays.

page 22

[...]

Chapitre IV

Recommandation 25 : L'abus de timbres de fentanyl dans plusieurs pays a été signalé à l'Organe, qui invite encore une fois les gouvernements des pays où ces timbres sont fabriqués à réfléchir, en coopération avec l'industrie pharmaceutique, aux moyens de réduire la teneur résiduelle en fentanyl des timbres usagés. Il prie en outre les gouvernements de veiller à ce que l'élimination des timbres usagés se fasse dans de bonnes conditions de sûreté et de sécurité afin de prévenir tout détournement vers les marchés illicites.

page 127

ANNEXE 10 : Extraits du rapport annuel pour 2009 [2]

Détournement des circuits de distribution nationaux

54. On constate des détournements de préparations pharmaceutiques contenant des stupéfiants des circuits de distribution locaux et l'abus de ces préparations dans un nombre croissant de pays. Les stupéfiants le plus souvent en cause sont notamment la codéine, le dextropropoxyphène, la dihydrocodéine, le fentanyl, l'hydrocodone, la méthadone, la morphine, l'oxycodone, la péthidine et la trimépéridine. Les données reçues des gouvernements donnent à penser que les préparations pharmaceutiques qui font le plus souvent l'objet de détournements et d'abus sont généralement celles qui sont également les plus vendues sur le marché licite.

Page 18

[...]

59. Pour certains stupéfiants, comme l'oxycodone, le risque de détournement s'est accru lorsqu'ils sont devenus disponibles en doses uniques plus importantes à libération lente, davantage susceptibles d'abus. Les usagers de drogues ont essayé de contourner le principe de la libération contrôlée de ces préparations en mâchant ou en écrasant les comprimés. L'Organe a également fait part aux gouvernements de rapports produits par plusieurs pays en ce qui concerne l'abus de timbres de fentanyl. Il a recommandé aux gouvernements de prendre des mesures particulières pour traiter les timbres de fentanyl usagés²². Il appelle tous les gouvernements à être vigilants en ce qui concerne l'abus de préparations pharmaceutiques contenant d'importantes doses uniques de stupéfiants.

Page 18

[...]

7. Consommation de stupéfiants

80. La consommation mondiale (exprimée en doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques) d'analgésiques opioïdes pour le traitement de la douleur modérée à forte a été multipliée par plus de deux et demi au cours des 10 dernières années. De tous les opioïdes soumis à un contrôle international, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone sont les substances les plus fréquemment utilisées comme analgésiques pour la prise en charge de la douleur modérée à forte. Les chiffres mondiaux recouvrent des disparités importantes et durables de la consommation d'analgésiques opioïdes entre les pays. En 2008, l'Australie, le Canada, les États-Unis, la Nouvelle-Zélande et les États membres de l'Union européenne ont représenté plus de 96 % de la consommation mondiale de fentanyl, 90 % de celle de morphine et 98 % de celle d'oxycodone. Bien que l'offre de matières premières opiacées soit suffisante dans le monde, l'accès aux analgésiques opioïdes est inexistant ou presque dans de nombreux pays et dans des régions entières.

Page 21-22

[...]

440. Aux États-Unis, l'augmentation du nombre de décès par surdose est largement associée à l'abus de médicaments de prescription, en particulier l'abus d'analgésiques opioïdes comme l'oxycodone, l'hydrocodone, la méthadone, la morphine et le fentanyl. Le nombre de décès dus aux opioïdes de prescription a augmenté des deux tiers entre 2001 et 2005, atteignant 5 789 en 2005.

Page 80

ANNEXE 11 : Résumé des déclarations signalées à Santé Canada de 1992 à 2007, d'effets indésirables ayant entraîné un décès suite à l'utilisation de patchs de fentanyl [132]

Tableau 1 : Résumé des déclarations de 52 effets indésirables dont l'issue a été fatale soupçonnés d'être associés aux timbres transdermiques de fentanyl et signalés à Santé Canada du 1^{er} janvier 1992 au 31 décembre 2007*†

Facteurs reliés à l'effet indésirable (EI)	N ^o de déclarations d'EI	Renseignements complémentaires
Démarrage et titrage de la dose	6	Prescrit à un patient n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (3 cas). Dose de départ élevée (1 cas). Titrage de la dose trop rapide (2 cas).
Utilisation concomitante avec d'autres dépressseurs du système nerveux central (SNC)	1	Le décès s'est produit dans les 24 heures suivant le début de l'utilisation du timbre de fentanyl à 100 µg/h. Cause du décès déclarée comme étant une dépression probable du système nerveux central attribuable à une combinaison du fentanyl à d'autres dépressseurs du SNC.
Interaction médicamenteuse entre le fentanyl et un inhibiteur du CYP3A4	1	Le décès s'est produit moins de 4 jours après le début de l'administration de lopinavir-ritonavir (Kaletra), inhibiteur du CYP3A4, au cours d'une thérapie au fentanyl.
Application du timbre par le patient	6	Le patient a appliqué plus de timbres que le nombre prescrit (4 cas). Le patient n'a pas enlevé le vieux timbre avant d'en appliquer un nouveau (1 cas). Le patient a changé de timbre tous les jours au lieu de le faire aux 3 jours (1 cas).
Application du timbre par un soignant	3	Un professionnel de la santé a plié le timbre en deux pour essayer de réduire la dose (1 cas). Un professionnel de la santé a laissé le vieux timbre en place lorsqu'il a appliqué le nouveau timbre (1 cas). Le soignant a endommagé le timbre en appuyant dessus parce qu'il ne collait pas; il y a eu fuite de gel de fentanyl et le patient est mort d'une surdose accidentelle pendant la nuit (1 cas).
Utilisation d'un timbre prescrit pour un autre patient	1	Pour traiter une douleur dorsale, un homme de 64 ans a appliqué un timbre de 50 µg/h de fentanyl prescrit pour son épouse. Le patient a été découvert inerte, il avait vomi et aspiré, et il est mort 5 jours plus tard d'une pneumonie et d'une insuffisance rénale.
Surdose accidentelle ou effet de surdose	5	Le patient était âgé et maigre (1 cas). Le patient est mort d'une arythmie cardiaque causée par une surdose accidentelle de fentanyl et des concentrations élevées d'antidépresseurs (1 cas). Le patient a été découvert mort avec une concentration toxique de fentanyl après une deuxième dose de timbre de 25 µg/h (1 cas). Renseignements limités fournis dans 2 cas.
Surdose intentionnelle ou suicide	4	
Abus de drogue intentionnel	25	Les cas décrivaient l'abus de timbres de fentanyl.

*On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients ni de la durée de commercialisation du médicament.

†L'analyse repose sur l'information déclarée dans les cas.

ANNEXE 12 : Répartition des patients sous Actiq® hors ALD selon leur âge

Age	2007	2008	2009
25 à 29	9,1	5,7	2,0
30 à 34	0,0	3,8	0,0
35 à 39	13,6	7,5	9,8
40 à 44	4,5	9,4	2,0
45 à 49	18,2	7,5	17,6
50 à 54	13,6	11,3	9,8
55 à 59	18,2	13,2	13,7
60 à 64	9,1	7,5	7,8
65 à 69	4,5	9,4	7,8
70 à 74	0,0	5,7	9,8
75 à 79	4,5	3,8	3,9
80 à 84	0,0	3,8	7,8
85 à 89	4,5	1,9	2,0
90 à 94	0,0	3,8	2,0
95 à 99	0,0	5,7	3,9

ANNEXE 13 : Répartition des patients sous Durogésic® hors ALD selon leur âge

Age	2007	2008	2009
15 à 19	0,3	0,0	0,0
20 à 24	0,3	0,0	0,0
25 à 29	0,6	1,7	1,7
30 à 34	1,9	1,2	1,7
35 à 39	4,5	3,2	3,0
40 à 44	5,0	3,2	3,5
45 à 49	7,8	7,7	7,0
50 à 54	8,9	6,6	8,4
55 à 59	12,0	9,0	10,9
60 à 64	10,0	8,0	9,2
65 à 69	5,0	5,7	6,2
70 à 74	8,4	7,5	6,6
75 à 79	10,3	11,7	11,9
80 à 84	12,3	12,3	12,5
85 à 89	7,8	11,1	9,9
90 à 94	2,8	4,7	5,1
95 à 99	1,7	4,5	2,1
100 ans et plus	0,6	2,0	0,4

ANNEXE 14 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Actiq® hors ALD

Spécialité	2007 (Pourcentage)	2008 (Pourcentage)	2009 (Pourcentage)
Médecine générale	95,5	94,7	98,1
Stomatologie	4,5	0,0	0,0
Etablissement	0,0	1,8	0,0
Pneumologie	0,0	1,8	0,0
Pédiatrie	0,0	1,8	0,0
Gastrologie – entérologie – hépatologie	0,0	0,0	1,9

ANNEXE 15 : Répartition des prescripteurs de Durogésic® selon leur spécialité

Spécialité	2007 (Pourcentage)	2008 (Pourcentage)	2009 (Pourcentage)
Médecine générale	93,7	87,9	88,2
Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale	0,3	0,3	0,1
Gastrologie – entérologie – hépatologie	1,3	1,2	1,0
Rhumatologie	1,1	1,0	1,3
Etablissement	0,0	1,5	1,1
Pneumologie	0,3	1,4	1,2
Radiodiagnostic et Imagerie médicale	0,0	0,3	0,2
Chirurgie orthopédique et traumatologie	0,0	0,3	0,2
Pathologies cardiovasculaires	0,2	0,4	0,6
Chirurgie générale	0,5	0,3	0,4
Médecine interne	0,3	0,9	0,7
Oto-rhino-laryngologie	0,2	0,2	0,3

Pédiatrie	0,2	0,1	0,2
Ophtalmologie	0,3	0,4	0,6
Chirurgie urologique	0,0	0,1	0,0
Neuropsychiatrie	0,0	0,2	0,0
Oncologie radiothérapeutique	0,2	0,6	0,4
Dermatologie et vénérologie	0,2	0,0	0,4
Gynécologie obstétrique	0,0	0,1	0,2
Neurochirurgie	0,0	0,0	0,1
Médecine physique et de réadaptation	0,0	0,0	0,1
Gynécologie médicale	0,0	0,0	0,2
Hématologie	0,0	0,1	0,3
Oncologie médicale	0,6	1,0	0,9
Radiothérapie	0,2	0,0	0,3
Neurologie	0,3	0,2	0,0
Néphrologie	0,2	0,1	0,4

Anatomie - cytologie - pathologique	0,0	0,1	0,1
Endocrinologie et métabolisme	0,0	0,3	0,1
Chirurgie vasculaire	0,0	0,1	0,1
Chirurgie viscérale et digestive	0,0	0,0	0,1
Chirurgie dentaire	0,0	0,1	0,0
Psychiatrie générale	0,0	0,1	0,0
Chirurgie infantile	0,0	0,1	0,0

ANNEXE 16 : Répartition selon leur spécialité des médecins ayant prescrit Durogésic® hors ALD

Spécialité	2007	2008	2009
Médecine générale	98,7	96,1	94,2
Anesthésiologie Réanimation chirurgicale	0,3	0,0	0,0
Gastrologie – entérologie – hépatologie	0,3	0,3	0,5
Rhumatologie	0,8	1,1	1,5
Etablissement	0,0	0,4	0,2
Pneumologie	0,0	0,4	0,9
Radiodiagnostic et Imagerie médicale	0,0	0,3	0,0
Chirurgie orthopédique et traumatologie	0,0	0,3	0,0
Pathologies cardiovasculaires	0,0	0,1	0,1
Chirurgie générale	0,0	0,1	0,2
Médecine interne	0,0	0,1	0,3
Oto-rhino-laryngologie	0,0	0,1	0,3
Pédiatrie	0,0	0,1	0,1
Ophtalmologie	0,0	0,1	0,3

Chirurgie urologique	0,0	0,1	0,0
Neuropsychiatrie	0,0	0,1	0,0
Oncologie radiothérapeutique	0,0	0,1	0,2
Dermatologie et vénérologie	0,0	0,0	0,2
Gynécologie obstétrique	0,0	0,0	0,2
Neurochirurgie	0,0	0,0	0,1
Médecine physique et de réadaptation	0,0	0,0	0,1
Gynécologie médicale	0,0	0,0	0,1
Hématologie	0,0	0,0	0,1
Oncologie médicale	0,0	0,0	0,1
Radiothérapie	0,0	0,0	0,1

BIBLIOGRAPHIE

1. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Rapport annuel pour 2006, publié en 2007 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.incb.org/pdf/f/ar/2006/annual-report-2006-fr.pdf>](http://www.incb.org/pdf/f/ar/2006/annual-report-2006-fr.pdf) (consulté le 10/10/2010)
2. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Rapport annuel pour 2009, publié en 2010 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.incb.org/pdf/annual-report/2009/fr/AR_09_French_2.pdf>](http://www.incb.org/pdf/annual-report/2009/fr/AR_09_French_2.pdf) (consulté le 10/10/2010)
3. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Communiqués de presse 2007, publié en 2007 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.incb.org/incb/fr/press_releases_2007.html>](http://www.incb.org/incb/fr/press_releases_2007.html) (consulté le 10/10/2010)
4. BOAZIS M.,
Intérêt du Fentanyl dans la prise en charge de la douleur.
Pharm Hosp, 2003. 38(152): p. 53-58.
5. PUBCHEM,
Fentanyl, 2005 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3345&loc=ec_ras>](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3345&loc=ec_ras)
(consulté le 05/01/2010).
6. PUBCHEM,
Alfentanil, 2005 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=51263&loc=ec_ras>](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=51263&loc=ec_ras)
(consulté le 05/01/2010).
7. PUBCHEM,
Sufentanil, 2005 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=41693&loc=ec_ras>](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=41693&loc=ec_ras)
(consulté le 05/01/2010).
8. PUBCHEM,
Remifentanil, 2005 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=60815&loc=ec_ras>](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=60815&loc=ec_ras)
(consulté le 05/01/2010).
9. CHAST F.,
Tribute to Paul Janssen (1926-2003) : two discoveries per year.
Ann Pharm Fr, 2004. 62(4): p. 274-83.
10. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS),
Synthèse d'avis de la commission de transparence : INSTANYL (fentanyl par voie nasale), opioïde, 2010 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese_davis_instanyl_ct-7206.pdf>](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese_davis_instanyl_ct-7206.pdf) (consulté le 15/08/2010) (consulté le 12/08/2010)
11. Dictionnaire Vidal, 2009.
12. CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT,
Thériaque : banque de données sur le médicament, [en ligne]
Disponible sur : [<http://www.theriaque.org/>](http://www.theriaque.org/) (consulté le 18/10/2010)
13. ORDRE DES PHARMACIENS,
Médicaments à dispensation particulière (MEDDISPAR) : Les substances vénéneuses - Médicaments stupéfiants et assimilés. Disponible sur :
[<http://www.meddispar.fr/categories/les_substances_veneneuses/medicaments_stupefiantes_et_assimiles>](http://www.meddispar.fr/categories/les_substances_veneneuses/medicaments_stupefiantes_et_assimiles) (consulté le 20/05/2010).
14. BEAULIEU P.,
Pharmacologie de la douleur.
Presses Université De Montreal ed. 2006.

15. BARVAIS L.,
Quel morphinique pour quelle intervention?, in *Conférences d'actualisation*.
 Paris : Elsevier, 1999, p. 295-307.
16. CHAUVIN M.,
Impact des données pharmacologiques pour le choix en clinique d'un morphinique.
 CHU-Rouen, 2001 [en ligne] Disponible sur :
[http://www.chu-rouen.fr/general/congres/Morphinique\(Chauvin\).htm](http://www.chu-rouen.fr/general/congres/Morphinique(Chauvin).htm) (consulté le 05/08/2009).
17. Pr. ALLAIN Hervé, Dr. SCHÜCK Stéphane, Dr. POLARD Elizabeth, TRIBUT Olivier, DUCHENE François, GALESNE Gwendal,
Les récepteurs aux opiacés. Mis à jour le 27 août 1999 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/opiaces.htm> (consulté le 05/08/2009).
18. FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER (FNCLC),
Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, p. 67 et tableau p. 76 ; 1996, mise à jour septembre 2002 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.reseau-spes.com/pdf/protocoles/V1.2/TT DOU Traitement int.pdf> (consulté le 17/12/2009).
19. LAVAL G., SANG B., MALLARET M., VILLARD M. L.,
Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation Mondiale de la Santé.
 Rev Med Interne, 2002. 23(1): p. 55-70.
20. MARQUARDT K. A., THARRATT R. S., MUSALLAM N. A.,
Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use.
 Ann Pharmacother, 1995. 29(10): p. 969-71.
21. MOFFAT A.C., OSSELTON M.D., WIDDOP B.,
Clarke's Analysis of Drugs and Poisons (3rd Edition).
 London : Pharmaceutical Press, 2004.
22. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT),
Drogues et dépendance livre d'information état des connaissances : mars 2007 deuxième édition.
 Saint-Denis : Editions inpes, 2007.
23. CONSEILS AIDE ET ACTION CONTRE LA TOXICOMANIE (CAAT).
Drogue et toxicomanie. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.caat.online.fr/toxicomanie/toxicointro.htm> (consulté le 07/08/2009).
24. BUXERAUD J.,
A propos de quelques drogues illicites.
 Actualités pharmaceutiques, 2003(419): p. 46-49.
25. MALET L., LLORCA P.M.,
Les modalités de consommation : de l'usage à la dépendance.
 Annales médico-psychologiques, 2007. 165(6): p. 439-442.
26. CENTRE DE PHARMACODEPENDANCE DE GRENOBLE.
Neurobiologie. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.htm> (consulté le 07/08/2009).
27. Le cerveau à tous les niveaux : *Les centres du plaisir*. [en ligne]. Disponible sur :
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cr/i_03_cr_que/i_03_cr_que.html (consulté le 07/08/2009).
28. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS),
RESUME - Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance, Genève, 2004 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_F.pdf (consulté le 07/08/2009).

29. Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILD) et Comité Français d'Éducation pour la Santé (CFES),
Comprendre l'action des drogues, décembre 1999, [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.droques.gouv.fr/article740.html> (consulté le 07/08/2009).
30. HAMMOND, C. : INRP (Institut National de Recherche Pédagogique),
Neurobiologie de la dépendance - Le Faisceau du plaisir et de la récompense. février 2006, [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.inrp.fr/Access/biotic/neuro/droques/html/dependance.htm#evidence> (consulté le 07/08/2009).
31. OLLAT H.,
Neurobiologie des dépendances. 2000 [en ligne]. Disponible sur :
<http://formation.tabacologie.globalink.org/ollat2000/cours.htm> (consulté le 07/08/2009).
32. TASSIN J.-P.,
Drogues, plaisir et douleur.
La recherche n°306, Février 1998 : p. 48-53.
33. Le cerveau à tous les niveaux : *Le rôle de la dopamine*. [en ligne]. Disponible sur :
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_que/i_03_m_que.html (consulté le 10/08/2009).
34. TZSCHEINTKE T. M.,
Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues.
Prog Neurobiol, 1998. 56(6): p. 613-72.
35. FACULTE DE PHARMACIE D'AMIENS - GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODEPENDANCES (GRAP).
Préférence de Place Conditionnée (PPC). [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.u-picardie.fr/découverte/santé/pagesliees/grap/preferenceplace.html> (consulté le 14/08/2009).
36. NEUROGENETICS AND BEHAVIOR CENTER - JOHNS HOPKINS UNIVERSITY.
Conditioned Place Preference Protocol. last update 19/03/2007 [en ligne]. Disponible sur :
<http://nbc.jhu.edu/protocols/ConditionedPlacePreferenceProtocol.aspx> (consulté le 14/08/2009).
37. LAURE P., BINSINGER C.,
Les médicaments détournés.
Paris : Masson, 2003.
38. AFSSAPS,
Plaquette d'information : Le réseau des CEIP. 2004.
39. AFSSAPS,
Rapport d'activité 2006 : Bilan scientifique. 2006 [en ligne]. Disponible sur :
<http://afssaps.sante.fr/pdf/10/ceip2006.pdf> (consulté le 05/08/2009).
40. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Mandat [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.incb.org/incb/fr/mandate.html> (consulté le 05/08/2009).
41. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Communiqués de presse n°4 2005 : Les pharmacies sur internet font grimper les ventes de drogues illicites. 2005 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.incb.org/pdf/f/press/2005/press_release_2005-03-02_4_fr.pdf (consulté le 02/09/2009).
42. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Rapport annuel pour 2004, 2005 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.incb.org/incb/fr/annual_report_2004.html (consulté le 02/09/2009).
43. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Communiqués de presse 2006, 2006 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.incb.org/incb/fr/press_releases_2006.html (consulté le 02/09/2009).

44. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Rapport annuel pour 2005, 2006 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.incb.org/incb/fr/annual_report_2005.html (consulté le 02/09/2009)
45. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Communiqués de presse 2008, 2008 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.incb.org/incb/fr/press_releases_2008.html (consulté le 02/09/2009).
46. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Rapport annuel pour 2007, 2008 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.incb.org/pdf/annual-report/2007/fr/annual-report-2007.pdf>
(consulté le 02/09/2009).
47. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Communiqué de presse 2009, 2009 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.incb.org/incb/fr/press_releases.html (consulté le 02/09/2009)
48. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS (OICS),
Rapport annuel pour 2008, 2009 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.incb.org/incb/fr/annual-report-2008.html> (consulté le 02/09/2009).
49. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE,
Fentanyl. Last updated on wednesday, April 23, 2008 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.drugabuse.gov/drugpages/fentanyl.html> (consulté le 23/06/2010).
50. EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA),
Fentanyl. Oct 2009 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl/fr> (consulté le 23/06/2010).
51. Dr. GIBAJA V., Pr. LAMBERT H.,
Potentiel d'abus et de dépendance d'Actiq®. Point sur les risques toxique et addictif.
Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes, 21 février 2008, Paris. Disponible sur : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/f17a0c3b810c0d4410b95981a3831f61.pdf (consulté le 16/07/2010).
52. COLPAERT F. C., LAL H., NIEMEGEERS C. J., JANSSEN P. A.,
Investigations on drug produced and subjectively experienced discriminative stimuli. I. The fentanyl cue, a tool to investigate subjectively experience narcotic drug actions.
Life Sci, 1975. 16(5): p. 705-15.
53. VAN REE J. M., SLANGEN J. L., DE WIED D.,
Intravenous self-administration of drugs in rats.
J Pharmacol Exp Ther, 1978. 204(3): p. 547-57.
54. MARTIN T. J., KIM S. A., HARRIS L. S., SMITH J. E.,
Potent reinforcing effects of dihydroetorphine in rats.
Eur J Pharmacol, 1997. 324(2-3): p. 141-5.
55. FRANCE C. P., GERAK L. R., FLYNN D., WINGER G. D., MEDZIHRADSKY F., BAGLEY J. R., BROCKUNIER L. L., WOODS J. H.,
Behavioral effects and receptor binding affinities of fentanyl derivatives in rhesus monkeys.
J Pharmacol Exp Ther, 1995. 274(1): p. 17-28.
56. FODALE V., MAFRICA F., SANTAMARIA L. B.,
Killer fentanyl: a lesson from anaesthesiology.
Lancet, 2006. 368(9543): p. 1237-8.
57. McAULIFFE P. F., GOLD M. S., BAJPAI L., MERVES M. L., FROST-PINEDA K., POMM R. M., GOLDBERGER B. A., MELKER R. J., CENDAN J. C.,
Second-hand exposure to aerosolized intravenous anesthetics propofol and fentanyl may cause sensitization and subsequent opiate addiction among anesthesiologists and surgeons.
Med Hypotheses, 2006. 66(5): p. 874-82.
58. HENDERSON G. L.,
Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases.
J Forensic Sci, 1991. 36(2): p. 422-33.

59. HIBBS J., PERPER J., WINEK C. L.,
An outbreak of designer drug--related deaths in Pennsylvania.
 JAMA, 1991. 265(8): p. 1011-3.
60. MARTIN M., HECKER J., CLARK R., FRYE J., JEHLE D., LUCID E. J., HARCHELROAD F.,
China White epidemic: an eastern United States emergency department experience.
 Ann Emerg Med, 1991. 20(2): p. 158-64.
61. DeSIO J. M., BACON D. R., PEER G., LEMA M. J.,
Intravenous abuse of transdermal fentanyl therapy in a chronic pain patient.
 Anesthesiology, 1993. 79(5): p. 1139-41.
62. SMIALEK J. E., LEVINE B., CHIN L., WU S. C., JENKINS A. J.,
A fentanyl epidemic in Maryland 1992.
 J Forensic Sci, 1994. 39(1): p. 159-64.
63. MARQUARDT K. A., THARRATT R. S.,
Inhalation abuse of fentanyl patch.
 J Toxicol Clin Toxicol, 1994. 32(1): p. 75-8.
64. FERRARA S. D., SNENGHI R., TEDESHI L.,
Fatality due to fentanyl-cocaïne intoxication resulting in a fall.
 Int. J. Legal Med., 1994. 106(5): p. 271-273.
65. FLANNAGAN L. M., BUTTS J. D., ANDERSON W. H.,
Fentanyl patches left on dead bodies -- potential source of drug for abusers.
 J Forensic Sci, 1996. 41(2): p. 320-1.
66. KRONSTRAND R., DRUID H., HOLMGREN P., RAJS J.,
A cluster of fentanyl-related deaths among drug addicts in Sweden.
 Forensic Sci Int, 1997. 88(3): p. 185-93.
67. KRAMER C., TAWNEY M.,
A fatal overdose of transdermally administered fentanyl.
 J Am Osteopath Assoc, 1998. 98(7): p. 385-6.
68. GUALTIERI JF, ROE S. J., SCHMIDT C. L.,
Lethal consequences following oral abuse of a fentanyl transdermal patch,
Abstr. E.A.P.C.C.T. Congress. 2000: Amsterdam.
69. PURUCKER M., SWANN W.,
Potential for duragesic patch abuse.
 Ann Emerg Med, 2000. 35(3): p. 314.
70. REEVES M. D., GINIFER C. J.,
Fatal intravenous misuse of transdermal fentanyl.
 Med J Aust, 2002. 177(10): p. 552-3.
71. ARVANITIS M. L., SATONIK R. C.,
Transdermal Fentanyl abuse and misuse.
 Am. J. Emerg. Med. On line, 2002. 20.
72. KUHLMAN J. J. Jr., MCCAULEY R., VALOUCH T. J., BEHONICK G. S.,
Fentanyl use, misuse, and abuse: a summary of 23 postmortem cases.
 J Anal Toxicol, 2003. 27(7): p. 499-504.
73. THARP A. M., WINECKER R. E., WINSTON D. C.,
Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches.
 Am J Forensic Med Pathol, 2004. 25(2): p. 178-81.
74. LILLENG P. K., MEHLUM L. I., BACHS L., MORILD I.,
Deaths after intravenous misuse of transdermal fentanyl.
 J Forensic Sci, 2004. 49(6): p. 1364-6.
75. GIBAJA V., BATT A.-M., LAMBERT H.,
Fentanyl : Détournement et Abus – Etats des lieux.
 Congrès annuel de la Société Française de Toxicologie, Paris, 23/24 oct 2006.

76. MARTIN T. L., WOODALL K. L., McLELLAN B. A.,
Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004).
J Anal Toxicol, 2006. 30(8): p. 603-10.
77. WONG S. C., MUNDY L., DRAKE R., CURTIS J. A., WINGERT W. E.,
The Prevalence of Fentanyl in Drug-Related Deaths in Philadelphia 2004-2006.
J Med Toxicol.
78. OASAS.,
Briefing: Fentanyl-Laced Heroin Demand Reduction Forum. 10 août 2006 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.oasas.state.ny.us/pio/alert/forum7-28-06.cfm> (consulté le 19/04/2010).
79. HULL M. J., JUHASCIK M., Mazur F., FLOMENBAUM M. A., BEHONICK G. S.,
Fatalities associated with fentanyl and co-administered cocaine or opiates.
J Forensic Sci, 2007. 52(6): p. 1383-8.
80. WOODALL K. L., MARTIN T. L., McLELLAN B. A.,
Oral abuse of fentanyl patches (Duragesic): seven case reports.
J Forensic Sci, 2008. 53(1): p. 222-5.
81. SCHUMANN H., ERICKSON T., THOMPSON T. M., ZAUTCKE J. L., DENTON J. S.,
Fentanyl epidemic in Chicago, Illinois and surrounding Cook County
Clin Toxicol (Phila), 2008. 46(6): p. 501-6.
82. JUMBELIC M. I.,
Deaths with transdermal fentanyl patches.
Am J Forensic Med Pathol. 31(1): p. 18-21.
83. CARSON H. J., KNIGHT L. D., DUDLEY M. H., GARG U.,
A fatality involving an unusual route of fentanyl delivery: Chewing and aspirating the transdermal patch.
Leg Med (Tokyo), 2010.
84. WARD C. F., WARD G. C., SAIDMAN L. J.,
Drug abuse in anesthesia training programs. A survey: 1970 through 1980.
JAMA, 1983. 250(7): p. 922-5.
85. PARE E. M., MONFORTE J. R., GAULT R., MIRCHANDANI H.,
A death involving fentanyl.
J Anal Toxicol, 1987. 11(6): p. 272-5.
86. LEVINE B., GOODIN J. C., CAPLAN Y. H.,
A fentanyl fatality involving midazolam.
Forensic Sci Int, 1990. 45(3): p. 247-51.
87. CHATUVERDI A. K., RAO N. G., BAIRD J. R.,
A death due to self administered fentanyl.
J. Anal. Toxicol., 1990. 14(6): p. 385-387.
88. KINTZ P., VILLAIN M., DUMESTRE V., CIRIMELE V.,
Evidence of addiction by anesthesiologists as documented by hair analysis.
Forensic Sci Int, 2005. 153(1): p. 81-4.
89. BODDIGER D.,
Fentanyl-laced street drugs "kill hundreds".
Lancet, 2006. 368(9535): p. 569-70.
90. TUROCK M. K., WATTS D. J., MUDE H., PRESTOSH J., STOLTZFUS J.,
Fentanyl-laced heroin : a report from an unexpected place.
Am J Emerg Med, 2009. 27(2): p. 237-9.
91. BOOTH J. V., GROSSMAN D., MOORE J., LINEBERGER C., REYNOLDS J. D., REVES J. G., SHEFFIELD D.,
Substance abuse among physicians: a survey of academic anesthesiology programs.
Anesth Analg, 2002. 95(4): p. 1024-30, table of contents.

92. MARK S., GOLD M. S., BYARS J. A., FROST-PINEDA K.,
Occupational exposure and addictions for physicians: case studies and theoretical implications.
Psychiatr Clin North Am, 2004. 27(4): p. 745-53.
93. NATIONAL DRUG INTELLIGENCE CENTER,
National Drug Threat Assessment 2005. 2005. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.justice.gov/ndic/pubs11/13846/13846t.htm> (consulté le 19/04/2010)
94. GOLD M. S., MELKER R. J., DENNIS D. M., Morey T. E., BAJPAI L. K., POMM R.,
FROST-PINEDA K.,
Fentanyl abuse and dependence: further evidence for second hand exposure hypothesis.
J Addict Dis, 2006. 25(1): p. 15-21.
95. BARRUETO F. Jr., HOWLAND M. A., HOFFMAN R. S., NELSON L. S.,
The fentanyl tea bag.
Vet Hum Toxicol, 2004. 46(1): p. 30-1.
96. LIAPPAS I. A., DIMOPOULOS N. P., MELLOS E., GITSA O. E., LIAPPAS A. I.,
RABAVILAS A. D.,
Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl.
J Psychopharmacol, 2004. 18(2): p. 277-80.
97. ISHIHARA C., KONISHI H., CHIBA M., MINOUCHI T., ENDO Y., YAMAJI A.,
Withdrawal symptom after discontinuation of transdermal fentanyl at a daily dose of 0.6 mg.
Pharm World Sci, 2005. 27(1): p. 13-5.
98. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES CIOMS,
Suspect adverse reaction report. - Mfr. Control No. : 2010001220(0). 11 mars 2010.
99. FANGIO P.,
Nouvelles formes galéniques du fentanyl.
Réflexions en Médecine Oncologique, Février 2010. 7(37): p. 29-31.
100. PHARMACIE DES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE (HUG).
Patchs : structure et aspects pratiques. 10/04/2008 [en ligne]. Disponible sur :
<http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/patchs.pdf> (consulté le 21/05/2010).
101. GUPTA SUNEEL K.,
Durogesic® D-TRANS®, nouveau système de délivrance du fentanyl par matrice: les progrès d'une nouvelle technologie.
Douleurs, 2005. 6(2): p. 105-108.
102. RAJAONERA A. T., RAVELOSON N. E., RAMORASATA J. A. Ch., RAKOTOARIVONY S. T.,
RANDRIAMIARANA J. M., SZTARK F.,
Evaluation du dispositif transdermique d'administration de fentanyl (Ionsys®) dans l'analgésie après chirurgie urologique.
Revue d'anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence, 2009. 1(1): p. 1-4.
103. LA REDACTION DE PRESCRIRE,
Fentanyl en patchs : surdoses évitables.
La Revue Prescrire, Octobre 2009. 29(312): p. 747-750.
104. SANTE CANADA,
Timbre transdermique de fentanyl et effets indésirables mortels.
Bulletin canadien des effets indésirables, juillet 2008. 18(3): p. 1-2.
105. GREENALL J., KOCZMARA C., CHENG R., HYLAND S.,
Safety issues with fentanyl patches require pharmaceutical care.
CJHP, 2008. 61(1): p. 57-59.
106. UNITED STATES PHARMACOPEIA,
Preventable dangers associated with fentanyl patches.
USP Patient Safety-Capslink(TM), November 2007: p. 11p.

107. HARDWICK W. E. Jr., KING W. D., PALMISANO P. A.,
Respiratory depression in a child unintentionally exposed to transdermal fentanyl patch.
 South Med J, 1997. 90(9): p. 962-4.
108. GARDNER-NIX J.,
Caregiver toxicity from transdermal fentanyl.
 J Pain Symptom Manage, 2001. 21(6): p. 447-8.
109. RAYMOND B., MORAWIECKA I.,
Transdermal fentanyl (Duragesic): respiratory arrest in adolescents.
 CMAJ, 2004. 171(8): p. 991-2.
110. MOON J. M., CHUN B. J.,
Fentanyl intoxication caused by abused transdermal fentanyl.
 J Emerg Med, 2008.
111. INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES.
Medical Safety Alert : Child dies from misuse of fentanyl patch. 2008 [en ligne]. Disponible sur:
[<http://www.ismp.org/Newsletters/ambulatory/archives/200806_1.asp>](http://www.ismp.org/Newsletters/ambulatory/archives/200806_1.asp)
 (consulté le 31/05/2010).
112. van RIJSWIJK R., van GULDENER C.,
A delirious patient with opioid intoxication after chewing a fentanyl patch.
 J Am Geriatr Soc, 2006. 54(8): p. 1298-9.
113. TESKE J., WELLER J. P., LARSCH K., TROGER H. D., KARST M.,
Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch.
 Int J Legal Med, 2007. 121(2): p. 147-51.
114. FROLICH M. A., GIANNOTT A., MODELL J. H.,
Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket.
 Anesth Analg, 2001. 93(3): p. 647-8.
115. CARTER K. A.,
Heat-associated increase in transdermal fentanyl absorption.
 Am J Health Syst Pharm, 2003. 60(2): p. 191-2.
116. NEWSHAN G.,
Heat-related toxicity with the fentanyl transdermal patch.
 J Pain Symptom Manage, 1998. 16(5): p. 277-8.
117. CENTRE DE TOXICOLOGIE DE L'INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC
 ET DU CENTRE ANTI-POISON DU QUEBEC,
Les dangers des systèmes thérapeutiques transdermiques.
 Bulletin d'Information Toxicologique, 2005. 21(1): p. 2-4.
118. HALLBERG P., MARTEN L., WADELius M.,
Possible fluconazole-fentanyl interaction-a case report.
 Eur J Clin Pharmacol, 2006. 62(6): p. 491-2.
119. AFSSAPS.
Plans de gestion des risques. 31 mars 2009; [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.afssaps.fr/Activites/Plans-de-gestion-des-risques/Plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/0>](http://www.afssaps.fr/Activites/Plans-de-gestion-des-risques/Plan-de-gestion-des-risques/(offset)/0) (consulté le 18/10/2010).
120. AFSSAPS.
Plan de gestion des risques de la spécialité pharmaceutique Abstral® - Laboratoire Prostrakan.
 Septembre 2009 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6d6dccc3b2de33b8685b93dd5375a497.pdf>](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6d6dccc3b2de33b8685b93dd5375a497.pdf) (consulté le 18/10/2010).
121. AFSSAPS.
Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Effentora® - Laboratoire Cephalon.
 Février 2010 [en ligne]. Disponible sur :
[<http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/8a82ab2d46c2459b2e392b6a76df91dc.pdf>](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/8a82ab2d46c2459b2e392b6a76df91dc.pdf) (consulté le 18/10/2010).

122. AFSSAPS.
Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Instanyl® - Laboratoire Nycomed.
 Mai 2010 [en ligne]. Disponible sur :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/54763b2ea8e4e9bbfd35626a886986.pdf (consulté le 18/10/2010).
123. BOULOS M., MALLARET M., CASTOT A., RICHARD N.
Plan de gestion des risques : aspects spécifiques de la pharmacodépendance.
 Le courrier des addictions, octobre-novembre-décembre 2007. 9(4).
124. AFSSAPS,
Compte-rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 février 2008. Adopté à la réunion du 17 avril 2008.
 Saint-Denis : 2008.
125. CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE (CEIP-A),
Enquête ASOS 7 (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) réalisée en 2007. 2008.
126. CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE (CEIP-A),
Enquête ASOS 8 (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) réalisée en 2008. 2009.
127. CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE (CEIP-A),
Enquête ASOS 9 (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) réalisée en 2009.
 Bordeaux : 2010.
128. CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE (CEIP-A),
Enquête ASOS 9 (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) réalisée en 2009.
 Bordeaux : 2010, p.10 figure 5.
129. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION,
DSM IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, Text Revision.
 Masson ed. juillet 2000.
130. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS).
Chapitre V : Troubles mentaux et du comportement (F00-F99) - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives (F10-F19). CIM 10 : classification statistique internationale des maladies et des problème de santé connexes - 10ème Révision 1994/1999 [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.dimdi.de/static/en/klassi/diagnosen/icd10/htmlfren/gf10.htm#s05f10> (consulté le 07/12/2009).
131. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS),
RESUME - Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance,
 Genève : 2004, Tableau 4 p18-19. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_F.pdf (consulté le 07/12/2009)
132. SANTE CANADA,
Timbre transdermique de fentanyl et effets indésirables mortels.
 Bulletin canadien des effets indésirables, juillet 2008. 18(3): p. 2 (tableau 1).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 novembre 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Natacha ZAUG

Sujet : Risques des abus et dépendances au fentanyl

Jury :

Président : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences
 Directeur : Mme Valérie GIBAJA-HENRION, Docteur en pharmacie

Juges : M. Henri LAMBERT, Professeur des Universités –
 Praticien Hospitalier
 Mme Dominique SEYER, Médecin conseil au Service
 Médical du Nord-Est

Vu,

Nancy, le 18 octobre 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Luc FERRARI,
 Maître de Conférences

Mme
 Valérie GIBAJA-HENRION
 Docteur en pharmacie

Vu et approuvé,

Nancy, le 19 oct. 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
 de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

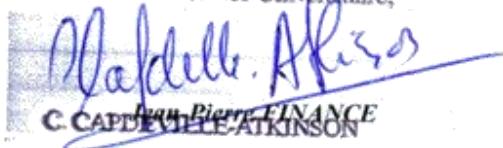


Vu,

Nancy, le 26.10.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
 et par Délégation,
 La Vice-Présidente du Conseil
 des Etudes et de la Vie Universitaire,



N° d'enregistrement : 3473

N° d'identification :

TITRE

RISQUES DES ABUS ET DEPENDANCES AU FENTANYL

Thèse soutenue le 19 novembre 2010

Par Natacha ZAUG

RESUME :

Au début des années 1960, le fentanyl, opioïde synthétique ayant une forte activité anesthésique et antalgique, a été découvert. Cette molécule, environ cent fois plus puissante que la morphine, constitue un atout important dans l'arsenal thérapeutique visant à traiter les douleurs intenses et rebelles. Cependant, le fentanyl possède à la fois une forte toxicité et un fort potentiel d'abus et de dépendance. La récente mise sur le marché de nouvelles formes galéniques contenant du fentanyl, destinées au traitement des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, augmente la disponibilité de ce dernier. Face à la connaissance d'un risque avéré d'abus et de détournement du fentanyl, largement rapporté dans la littérature, la mise sur le marché de ces nouvelles spécialités s'est accompagnée de la mise en place de plans de gestion des risques visant à prévenir les risques d'abus, de détournement et de mésusage. Un suivi national des spécialités à base de fentanyl est réalisé par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Nancy permettant de dresser un état des lieux de la problématique du détournement du fentanyl en France.

La collaboration du CEIP-A avec le service médical du Nord-Est, a permis une étude sur les données des prescriptions d'Actiq® et de Durogesic® entre 2007 et 2009 dans les officines de Lorraine (hors Moselle). Cette analyse a permis d'évaluer l'évolution de ces prescriptions et le respect des conditions de l'Autorisation de Mise sur le Marché (indications, posologies...) de ces médicaments à base de fentanyl lors de leur prescription.

MOTS CLES :

Fentanyl – Substances psycho-actives – Addiction – Détournement – Abus – Mésusages – Dépendance – Pharmacovigilance – Addictovigilance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Valérie GIBAJA-HENRION	CEIP-A, Hôpital central de Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle