



HAL
open science

Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015

Juliana Tournebize, Valérie Gibaja, Elisabeth Frauger, Nicolas Authier, Dominique Seyer, Audrey Fresse, Pierre Gillet, Lucie Javot, Jean-Pierre Kahn

► **To cite this version:**

Juliana Tournebize, Valérie Gibaja, Elisabeth Frauger, Nicolas Authier, Dominique Seyer, et al.. Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. *Therapies*, 2020, 75 (5), pp.491-502. 10.1016/j.therap.2019.11.002 . hal-03141763

HAL Id: hal-03141763

<https://hal.science/hal-03141763v1>

Submitted on 7 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THERAPIES

HEADING : Addictovigilance

Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015

French trends in the misuse of Fentanyl: from 2010 to 2015

Mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015

Juliana Tournebize^{a,b*}, Valérie Gibaja^{a,b}, Elisabeth Frauger^{b,c}, Nicolas Authier^{b,d}, Dominique Seyer^e, Audrey Fresse^a, Pierre Gillet^f, Lucie Javot^f, Jean-Pierre Kahn^{a,b,g} et le réseau français d'addictovigilance^b

^a *CEIP-Addictovigilance de Nancy, CHRU de Nancy, 54035 Nancy, France*

^b *French Addictovigilance Network (FAN), <http://www.addictovigilance.fr>, France*

^c *CEIP-Addictovigilance de Marseille, service de pharmacologie clinique et pharmacovigilance, Hôpital de la Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille ; Aix-Marseille université, institut de neurosciences des systèmes, Inserm UMR1106, 13005 Marseille, France*

^d *CEIP-Addictovigilance, UMR Inserm 1107, université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, France*

^e *Direction régionale du service du contrôle médical (DRSM) du Nord-Est, 54035 Nancy, France*

^f *Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine, CHRU de Nancy, 54035 Nancy, France*

^g *Département de psychiatrie et psychologie clinique, unité 6, centre psychothérapeutique de Nancy, Laxou, France ; université de Lorraine, 54035 Nancy, France*

Texte reçu le 6 mai 2019 ; accepté le 26 septembre 2019

***Auteur correspondant.** Center for Evaluation and Information on Pharmacodependence-Addictovigilance (CEIP-A), French Addictovigilance Network (FAN), CHRU de Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Hôpital Central, 59035, Nancy, France.

Adresse e-mail : j.tournebize@chru-nancy.fr ; julianatbz@yahoo.fr (J. Tournebize)

Summary

Objectives.- The aim of this study was to evaluate the French use, misuse and abuse/dependence of non-injectable forms of fentanyl (transdermal and transmucosal fentanyl formulations).

Methods.- Problematic use of transdermal and transmucosal fentanyl formulations was evaluated using an approach combining multiple sources of information: 1) spontaneous notifications recorded during 6 years (2010-2015) for transdermal fentanyl form and 3 years for transmucosal fentanyl forms and 2) data from annual epidemiological systematic surveys conducted by the French Addictovigilance Network during 6 years (2010-2015).

Results.- 147 cases were notified for transdermal fentanyl formulation and 109 cases for transmucosal fentanyl formulations. According to the galenic formulation, analysis of these cases emphasizes different profiles:

For transdermal fentanyl formulation, two consumption profiles:

1/ mainly for analgesic effects (74%): women (61%), 47 years, with addictive and/or psychiatric history (46%), treated for chronic non-cancer related pain (93 %), 2/ seeking positive psychic effects other than analgesia (26%): men (82 %), 32 years, with addictive and/or psychiatric history (87 %) and having obtained the fentanyl patch illegally (60 %) for non-medical use.

For transmucosal fentanyl formulations, only one consumption profile was observed: women (52 %), 48 years, with addictive (24%) and/or psychiatric history (28%), off label indication (72%) (indications for non-cancer pain and/or no or insufficient opioid background treatment).

The misuse of transmucosal fentanyl formulations implies a high risk of adverse effects: those already known of opioid-based drugs, sometimes lethal (withdrawal syndrome, respiratory and central nervous system depression,...) but also serious reactions at the application site (buccal or nasal). For the transdermal fentanyl formulation, 27 cases (18 %) of involuntary intoxication were observed, of which 25 were serious. Nineteen deaths involving both forms of fentanyl have been reported (2 for the transmucosal formulations and 17 for the transdermal formulation).

Conclusion.- Our results report significant and worrying misuse of transmucosal fentanyl formulations with wide off-label use and also primary dependence on fentanyl, regardless of galenic formulation, in patients treated for chronic non cancer pain. Given the significant risks of fentanyl, it is necessary to continue the monitoring of misuse, in particular, thanks to the activities of the French Addictovigilance network allowing a multisource approach and who provides information concerning cases of abuse, misuse and dependence.

KEYWORDS

Transdermal fentanyl formulation; Transmucosal fentanyl formulations; Dependence; Misuse; Adverse effects; Addictovigilance

Résumé

Objectif.- L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux des usages, mésusages et des cas d'abus/dépendance avec les formes non injectables de fentanyl (forme de fentanyl transdermique et formes de fentanyl transmuqueuses) en France.

Méthode.- La consommation problématique de la forme de fentanyl transdermique et des formes de fentanyl transmuqueuses a été évaluée en utilisant une approche combinant plusieurs sources d'information : i) notifications spontanées (NotS) recensées sur 6 ans (2010-2015) pour la forme transdermique et sur 3 ans (2013-2015) pour les formes transmuqueuses rapportées aux réseaux de pharmacovigilance et ii) données des enquêtes spécifiques du réseau français d'addictovigilance recensées sur 6 ans (2010-2015).

Résultats.- 147 NotS ont été recensées pour la forme de fentanyl transdermique et 109 NotS pour les formes de fentanyl transmuqueuses. Les profils mis en évidence dans les cas d'addictovigilance diffèrent en fonction de la forme galénique. Pour la forme de fentanyl transdermique, 2 profils : 1/ recherche d'effets antalgiques (74 %) : femmes (61 %), âge médian 47 ans, antécédents d'abus et/ou psychiatriques (46 %), traitées pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse (93 %), 2/ recherche d'effets psychiques positifs autres qu'antalgiques (26 %) : hommes (82 %), âge médian 32 ans, antécédents addictifs et/ou psychiatriques (87 %), obtention illégale (60 %). Pour les formes de fentanyl transmuqueuses, 1 seul profil : femmes (52 %), âge médian 48 ans, antécédents d'abus (24 %) et psychiatriques (28 %), indications hors autorisation de mise sur le marché (AMM) [72 %] (indication hors cancer et/ou patients sans traitement de fond).

Le mésusage des formes de fentanyl transmuqueuses comporte un risque élevé d'effets indésirables : ceux déjà connus des opioïdes, parfois létaux, (syndrome de sevrage, dépression respiratoire et du système nerveux central,...) mais aussi des réactions graves au niveau du site d'administration (buccal ou nasal). Pour la forme de fentanyl transdermique, 27 cas d'intoxications, dont 25 graves, lors d'une consommation problématique ont été signalés. A noter, 19 cas de décès impliquant les deux formes de fentanyl ont été mis en évidence (2 pour les formes de fentanyl transmuqueuses et 17 concernant la forme de fentanyl transdermique).

Conclusion.- Nos résultats rapportent un mésusage important et préoccupant des formes de fentanyl transmuqueuses avec une large utilisation hors AMM et également une dépendance primaire au fentanyl, quelle que soit la forme galénique, chez des patients traités pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse. Devant les risques importants du fentanyl, il est nécessaire de poursuivre la surveillance du mésusage, en particulier, grâce aux activités du réseau français d'addictovigilance permettant une analyse multisource des informations concernant les cas d'abus, de mésusage et de dépendance.

MOTS CLÉS

Fentanyl transdermique ; Fentanyl transmuqueux ; Dépendance ; Mésusage ; Effets indésirables ; Addictovigilance

Abréviations

ADP : accès douloureux paroxystiques

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASOS : antalgiques stupéfiants – ordonnances sécurisées

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance

DCNC : douleurs chroniques d'origine non cancéreuse

DDJ : doses définies journalières

DRAMES : décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

DRSM : Direction régionale du service médical

DTA : décès toxiques et antalgiques

FAN : *French Addictovigilance Network*

FFTD : forme de fentanyl transdermique

FFTM : formes de fentanyl transmuqueuses

MDA : méthylènedioxyamphétamine

MDMA : 3,4 méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

NotS : notifications spontanées

OPEMA : observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire

OPPIDUM : observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation
médicamenteuse

OSIAP : ordonnances suspectes indicateur d'abus possible

PGR : plan de gestion des risques

Introduction

Le fentanyl est un agoniste opioïde de synthèse morphinomimétique pur, cent fois plus puissant que la morphine [1]. Il a été introduit en thérapeutique en Europe en 1963, initialement pour des indications d'anesthésie et d'analgésie obstétricale, avec une administration par voie parentérale [2].

La mise sur le marché de la forme de fentanyl transdermique (FFTD) par le laboratoire Janssen-Cilag® dans les années 90, et en France à partir de 1998, a représenté une avancée importante pour le traitement des douleurs sévères et chroniques rebelles aux autres classes d'antalgiques. Initialement la FFTD était indiquée seulement dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuses, intenses ou rebelles aux autres antalgiques.

En octobre 2007, la Commission européenne a approuvé la demande de « reconnaissance mutuelle » engagée par le laboratoire Ratiopharm® et a demandé aux pays européens de délivrer une autorisation de mise sur le marché national du générique dans les 30 jours. Toutefois, pendant la phase réglementaire d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le laboratoire Janssen-Cilag® a contesté la bioéquivalence des génériques. À ce jour, sur 17 agences nationales de l'Union européenne, 9 autorisent sans restriction la substitution du princeps par les génériques, 4 pays, dont la France, y apportent certaines conditions (information du patient ou surveillance médicale particulière) et 4 pays l'interdisent [3].

Par ailleurs, en 2008, le champ de l'indication de la FFTD s'est étendu à l'enfant, de plus de deux ans, et aux douleurs chroniques d'origine non cancéreuses (DCNC) [4].

En 2015, il existait 13 génériques commercialisés par 10 laboratoires pharmaceutiques en France. S'il y a bioéquivalence entre un générique et son princeps, la surface du patch ainsi que la quantité totale de principe actif d'une spécialité générique ne sont pas identiques à celles du princeps (à l'exception de la FFTD commercialisée par le laboratoire Mylan® - tableau 1) [5].

En 2002, est commercialisée la première forme de fentanyl transmuqueuse (FFTM) à base de fentanyl, destinée à la prise en charge des accès douloureux paroxystiques (ADP) dans les douleurs d'origine cancéreuse. À ce jour, les FFTM sont au nombre de 7 sur le marché français [6,7]. On distingue des FFTM i) à administration buccale (Actiq®, Effentora®, Breakyl®); ii) à administration sublinguale (Abstral®, Recivit®); et iii) à administration nasale (Instanyl®, Pecfent®). Elles ont été conçues pour libérer rapidement le fentanyl à travers la muqueuse buccale

ou nasale et éviter son effet de premier passage hépatique (pour la fraction de substance active non déglutie) : aussi, le délai d'action de ces spécialités est court (5 à 20 min). Particulièrement adaptées à la prise en charge des ADP cancéreux, elles ne doivent être utilisées que chez des patients cancéreux adultes, recevant déjà un traitement de fond opioïde à dose stabilisée depuis au moins une semaine [8]. Il existe un protocole de titration spécifique à chaque spécialité afin de déterminer précisément la dose efficace pour un malade donné. Étant donné que les profils pharmacocinétiques ne sont pas superposables entre deux spécialités, il est indispensable, en cas de switch d'une spécialité de fentanyl d'action rapide à une autre, de recommencer une période de titration.

En France, les formes pharmaceutiques non injectables à base de fentanyl sont, depuis plusieurs années, parmi les antalgiques de palier III les plus utilisés, en particulier la FFTD. Selon les données françaises de ventes publiées en 2018 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), entre 2004 et 2017, l'usage du fentanyl a augmenté de 263 % pour les FFTM et 72 % pour la FFTD [9]. D'après ces données, ces augmentations peuvent avoir eu lieu soit au détriment de la morphine (fausse croyance d'un moindre risque de mésusage et de dépendance avec le fentanyl) soit du fait d'élargissement des indications dans les DCNC, notamment ostéo-articulaires et neuropathiques. La facilité d'administration des FFTM et FFTD peut également expliquer en partie la hausse des prescriptions de fentanyl [9].

Malgré l'augmentation exponentielle (88 % entre 2004 et 2017) au cours des dernières années de l'utilisation des antalgiques opioïdes dans le traitement des DCNC [10], l'usage des opioïdes dans ces indications est controversé en raison de l'incertitude concernant leur efficacité et leur sécurité à long terme [11–14]. En effet, ces médicaments, dont le fentanyl, sont puissants et pourvoyeurs d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, voire décès). Ils possèdent un risque important de mésusage, comme en témoignent de nombreux cas disponibles dans la littérature internationale [15-17]. En raison de l'utilisation croissante de ces médicaments en France et de la multiplication des signalements de cas d'abus, de dépendance et de mésusage au réseau d'addictovigilance [18], l'ANSM a mis en place un suivi national d'addictovigilance pour les FFTM (doublé d'un suivi national de pharmacovigilance) et pour la FFTD. Les résultats de ces suivis sont présentés dans cette étude [6,7,19,20].

Matériel et méthodes

Cet article présente des données récentes sur les formes non injectables de fentanyl, à partir des différents outils d'addictovigilance. Il repose sur l'analyse des cas d'abus, de dépendance et de mésusage (usage détourné de l'objectif thérapeutique) rapportés avec la FFTD de 2010 à 2015 et avec les FFTM de 2013 à 2015 au système national d'addictovigilance, unique en Europe.

En effet, la France est le seul pays européen disposant d'un réseau organisé et spécialisé dans les problématiques d'abus et de pharmacodépendance. L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives se fait grâce à une approche combinant plusieurs sources d'informations complémentaires [21,22]. Le réseau national des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) assure la surveillance de l'abus et de la dépendance des produits psychoactifs (plantes et substances médicamenteuses ou illicites ayant des propriétés psychoactives chez l'homme, en dehors de l'alcool et du tabac) selon deux approches. La première consiste à recueillir et analyser les notifications spontanées des cas d'abus et de dépendance. La seconde consiste à effectuer des enquêtes pharmacoépidémiologiques spécifiques. Ainsi, en confrontant l'ensemble des données obtenues par ces différentes approches, l'expertise du réseau des CEIP-A permet d'identifier des signaux d'émergence d'abus et/ou de dépendance à une substance psychoactive [18].

Les résultats des dispositifs de pharmacosurveillance du réseau français d'addictovigilance ont également été analysés sur la période 2010 à 2015 : ordonnances suspectes indicateur d'abus possible (OSIAP) [23], antalgiques stupéfiants – ordonnances sécurisées (ASOS) [24], décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES) [25], décès toxiques et antalgiques (DTA) [26], observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire (OPEMA) [27,28] et observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM) [29,30].

L'enquête OSIAP est une enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine volontaires. Elle a pour objectif d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes présentées en pharmacie d'officine. Cette identification permet de classer les médicaments les plus détournés sur le plan régional et national par rapport aux chiffres de vente. Pour calculer le taux de détournement, la formule suivante a été utilisée : [nombre de citations] / [nombre d'unités vendues exprimées en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants et par jour (DDJ/1000 habitants/j)].

Le réseau d'addictovigilance évalue le bon usage des antalgiques stupéfiants en France à travers le dispositif ASOS (enquête pérenne, réalisée sur une semaine auprès d'un échantillon national aléatoire de 1500 pharmacies d'officine tirés au sort). Cette étude transversale répétée permet de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques, d'évaluer le respect des règles de prescription, et de suivre l'évolution dans le temps des prescriptions par antalgiques stupéfiants.

L'évolution de la consommation des substances psychoactives chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés et/ou avec une pharmacodépendance est étudiée par les enquêtes OPPIDUM et OPEMA. L'enquête OPPIDUM est réalisée auprès des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions (CSAPA, CARRUD, services d'addictologie, etc.) alors qu'OPEMA est menée auprès des médecins généralistes libéraux volontaires. Il s'agit des dispositifs de pharmacosurveillance et de veille sanitaire qui apportent des données actuelles et spécifiques sur les modalités de consommation des substances psychoactives, contribuent à l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance des substances psychoactives et mettent en évidence des signaux (dont des disparités régionales).

Les enquêtes DRAMES et DTA permettent le recueil des cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives et à l'usage de médicaments antalgiques, respectivement. Ces deux enquêtes permettent d'identifier les substances impliquées, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Enfin, afin d'évaluer l'évolution des prescriptions hors AMM des FFTM et le respect des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché pour ces spécialités, les données de remboursement inter régime des antérégions Alsace, Lorraine et Champagne Ardennes obtenues auprès des directions régionales du service médical (DRSM) du Nord-Est et d'Alsace-Moselle ont été analysées sur une période de 3 ans (2012-2014). Lors de cette étude, les prescriptions hors ALD (affection de longue durée) cancer ont été assimilées comme étant des prescriptions hors AMM [31].

Résultats

Sur la période de recueil, 147 observations d'abus, de mésusage et/ou de pharmacodépendance ont été notifiées concernant la FFTD (2010-2015) et 109 observations pour les FFTM (2013-2015). Une synthèse des principaux profils identifiés lors de l'analyse de ces cas est présentée dans le tableau 2.

Analyse des notifications spontanées : profil des usagers

Pour la FFTD, l'analyse des cas notifiés met en évidence deux profils d'utilisation :

1) recherche d'effets antalgiques (74 %) : femmes (61 %), d'âge médian de 47 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques (46 %), traitées pour des DCNC (93 %) mais qui mésusent leur traitement pour la recherche d'effets antalgiques et ;

2) recherche d'effets autres qu'antalgiques (euphorie, substitutif) (26 %) : hommes (82 %), d'âge médian de 32 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques (87 %) qui obtiennent illégalement (60 %) le patch de fentanyl

Pour les FFTM, un seul profil d'utilisation se dégage : dans 51% des femmes, d'âge médian de 48 ans et traités majoritairement hors AMM pour des pathologies DCNC. Des antécédents psychiatriques sont connus pour 28 % d'entre eux ainsi que des antécédents d'abus pour 24 % d'entre eux.

Analyse des notifications spontanées : l'origine de l'utilisation

En cas d'obtention de la FFTD par prescription médicale (n = 94 cas), l'indication était connue dans 77 cas avec essentiellement une utilisation pour des douleurs chroniques (83 %) : seuls 8 % de ces cas recevaient le traitement pour des douleurs d'origine cancéreuse, 58 % le recevait pour des douleurs chroniques rhumatologiques et neuropathiques. Pour 17 % des cas, le traitement était utilisé pour des douleurs idiopathiques (fibromyalgie notamment).

Pour les utilisations hors douleurs chroniques (17 %) : 9 % concernaient une douleur aiguë (post opératoires, douleurs liés aux soins), 7 % d'autres types de douleurs (douleurs abdominales, douleurs liées à un traitement par hépatite C) ou traitement substitution aux opiacés (TSO) [n = 1]. Pour les FFTM, l'indication était connue dans 94 cas : 84 % des prescriptions étaient hors AMM et seulement 16 % des prescriptions concernaient des douleurs cancéreuses. Les indications hors AMM les plus observées étaient : douleurs rhumatologiques (30 %), douleurs idiopathiques (13 %) suivies des douleurs aiguës (9 %) et des douleurs neuropathiques ou neurogènes (8 %).

La prescription majoritairement hors AMM des FFTM a été confirmée par les données de remboursement des régimes d'Assurance maladie du Grand-Est sur la période 2012 à 2014. Près de 50 % des patients ayant eu au moins un remboursement d'une FFTM en région Grand-Est ne bénéficiaient pas d'une ALD cancer alors que plus de 40 % ne bénéficiaient pas d'un traitement de fond opiacé associé.

Analyse des notifications spontanées : voie d'administration

Pour la FFTD, l'étude révèle plusieurs cas de non-respect de la voie d'administration (n = 19 cas). L'utilisation du patch de fentanyl par voie orale (n = 13) reste la modalité d'usage détournée la plus utilisée. Les autres modalités sont : l'injection (n = 4), l'inhalation (n = 1) et application du patch sur l'index (n = 1). En revanche, aucun détournement de la voie d'administration n'a été observé pour les FFTM.

Analyses des notifications spontanées : effets indésirables observés chez les patients en situation d'abus et/ou de dépendance

Parmi les patients identifiés durant le suivi national en situation d'abus ou de dépendance, 50 % (n = 73) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables (EI) liés à la FFTD et 45 % (n = 49) avec une FFTM (tableau 3). Pour la FFTD, un total de 132 EI a été notifié et pour les FFTM 80 EI. L'âge moyen était de 50 +/- 10 ans [1-99 ans] pour la FFTD et de 49 ans +/- 15 ans [14-91 ans] pour les FFTM.

Pour la FFTD, les EI le plus rapportés sont le syndrome de sevrage (n = 36). Le syndrome de sevrage a été observé à la suite de l'arrêt (brutal [n = 8] ou progressif [n = 6] ou après relais d'un traitement par la FFTD par un autre morphinique [n = 4]). Le décollement du patch (n = 4) et l'exposition au froid (n = 1) ont également entraîné un syndrome de sevrage chez 5 patients.

Certains EI parfois graves, certains d'issue fatale, liés à un surdosage en fentanyl (FFTD) ont été observés pendant ce suivi chez 27 patients. Les signes cliniques sont classiques à un surdosage en fentanyl : coma, état confusionnel, dyspnée, somnolence, nausées/vomissement, pneumopathie d'inhalation, hypotension, myosis, arrêt respiratoire, arrêt cardiaque. Dans la majorité des cas soit 63 % (17 cas) il y a eu des produits associés. Ces produits sont majoritairement des antalgiques de palier 2 et/ou 3 (n = 11 cas). Dans les autres cas, les produits associés sont des benzodiazépines, des antipsychotiques, de l'éthanol et de la cocaïne.

Le détournement de la voie d'administration par voie intra veineuse (IV) et/ou orale a entraîné des EI graves voire fatals, dont : une complication infectieuse lié à l'injection de la FFTD, un cas de gastrite lié à l'utilisation du patch de fentanyl par voie orale et un cas de décès lié à la récupération du fentanyl à partir de la FFTD suivie de son injection intraveineuse.

Pour les FFTM, les EI les plus fréquemment déclarés sont également le syndrome de sevrage (n = 19, essentiellement dans des contextes d'arrêt parfois réalisés par les patients de façon brutale, sans accompagnement médical initial [n = 3] mais pour 2 cas survenant en inter-prise) et l'inefficacité (n = 13 ; à type de tolérance dans 11 cas et avec suspicion d'hyperalgie induite dans 2 cas).

Il est également rapporté des atteintes respiratoires, de sévérité variable (de la dyspnée à l'arrêt respiratoire, n = 5), dont 2 cas chez des patients aux antécédents respiratoires (bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], n = 1, syndrome d'apnée du sommeil, n = 1), éléments qui auraient dû conduire à la contre-indication de l'utilisation de FFTM. Une administration de naloxone est précisée dans 2 cas (le premier chez un patient en coma, dans contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire par fentanyl et benzodiazépines et le second chez une patiente atteinte de BPCO).

Des cas de dépression du système nerveux central (avec sédation/somnolence [n = 3] pouvant aller jusqu'au coma [n = 1 - contexte d'intoxication volontaire, cf ci-dessus]) ainsi que des vertiges (n = 2) sont également décrits.

Les effets gastro-intestinaux sont dominés par les EI locaux (n = 7) à type d'atteinte dentaire et/ou buccale, tous survenant lors d'un traitement par Actiq® (1 cas de caries, 2 cas de perte de

dents dont un cas avec perte de 8 dents, 3 cas d'atteintes dentaires non précisées et 1 cas d'atteinte des gencives). Les autres effets sont classiques des opioïdes (constipation [n = 3] mais aussi nausée/vomissements [n = 2]).

Les autres EI, plus exceptionnellement rapportés, sont également attendus [5]. C'est le cas pour certaines atteintes psychiatriques (dépression [n = 2, cas succincts], anxiété [n = 1]), pour les troubles généraux (malaise [n = 1], fatigue [n = 1], anorexie [n = 1]), pour les troubles du système nerveux central (troubles du goût [n = 2], convulsion [n = 1], contexte de probable diminution du seuil épiléptogène par l'opioïde chez un patient recevant par ailleurs des traitements proconvulsivants), dysarthrie [n = 1], désorientation [n = 1], maux de tête [n = 1]) ainsi que les troubles urinaires (rétention urinaire [n = 1]).

Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possible (OSIAP)

L'enquête OSIAP rapporte sur la période 2010-2015 un total de 38 citations avec le fentanyl (22 concernent la FFTD et 16 les FFTM). Ces citations avec le fentanyl (toutes formes galéniques confondues) représentent moins de 0,5 % du total de citations entre 2010 et 2015.

En 2015, en tenant compte des données de vente des médicaments antalgiques, la FFTD et les FFTM étaient placées, en 5^e et 6^e position, avec respectivement un taux de détournement de 7 DDJ/1000 habitants/j et 2 DDJ/1000 habitants/j, bien derrière la morphine (68 DDJ/1000 habitants/j) et l'oxycodone (24 DDJ/1000 habitants/j).

Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées (ASOS)

D'après les données de l'enquête ASOS, le fentanyl, toutes formes confondues, est depuis plusieurs années parmi les antalgiques stupéfiants les plus prescrits en France. En 2015, il représentait 29 % des antalgiques prescrits et arrivait en 3^e position juste derrière la morphine (38 %) et l'oxycodone (33 %) [32].

En ce que concerne les indications, en 2015, dans 41 % des cas, la FFTD était prescrite pour une douleur chronique d'origine cancéreuse, dans 32 % des cas pour une douleur rhumatologique, dans 15 % des cas pour une douleur neurologique et dans 16 % des cas pour d'autres indications

(douleurs post-opératoires ou traumatiques, douleurs post-AVC, pour des soins douloureux ou d'ulcères) [Figure 1a].

Pour les FFTM, si les prescriptions hors AMM restent importantes (> 30 %), la tendance sur 5 ans indique une nette diminution de ce pourcentage, aussi bien en ce qui concerne l'indication que l'utilisation d'un traitement de fond (Figure 1b). Les FFTM sont prescrites hors AMM majoritairement pour des douleurs aiguës en lien notamment avec des soins de pansements, des douleurs de la mâchoire dues à un implant ou encore des douleurs neuropathiques.

Analyse des données OPPIDUM

Entre 2010 et 2015, 23 sujets ont rapporté l'usage du fentanyl (12 consommateurs de FFTD et 9 consommateurs des FFTM). La proportion de consommateurs de fentanyl représente moins de 0,1 % du nombre total de sujets participants à OPPIDUM entre 2010 et 2015 (5189 en 2010, 4836 en 2012, 5245 en 2013, 4969 en 2014 et 5003 en 2015).

Parmi les 12 sujets consommateurs de la FFTD, il y avait 7 hommes et 5 femmes. L'âge moyen des sujets était de 43 ans (de 33 ans à 52 ans). Le patch de fentanyl est obtenu par prescription médicale dans la plupart des cas (n = 10, indication non renseignée) ou plus rarement par voie illégale (n = 2, deal et fausses ordonnances). Ces usagers bénéficient d'un protocole de substitution (2 par fentanyl patch, à titre de MSO, et 5 par méthadone). Une dépendance à une autre substance était rapportée pour 5 usagers (dont 3 à une FFTM) ainsi qu'une dépendance à l'alcool, également chez 5 sujets. De plus, 1 sujet rapporte utiliser la FFTD par voie orale.

Pour les 9 usagers des FFTM, il y avait 6 femmes et 3 hommes. L'âge moyen des sujets était de 46 ans (de 33 à 57 ans). Les FFTM sont obtenues dans la plupart des cas par prescription médicale (n = 6) et trois usagers obtiennent le fentanyl illégalement : don, vol, et prescripteurs multiples. Seul un usager bénéficie d'un protocole de substitution par méthadone. Une dépendance à une autre substance est présente chez 4 sujets (exclusivement des analgésiques morphiniques) ainsi qu'une dépendance à l'alcool chez 3 sujets.

Analyse des données OPEMA

Pour l'enquête OPEMA, sur la période 2010 à 2015, 6 sujets sont consommateurs de fentanyl (4 de la FFTD et 2 des FFTM). Comme pour l'enquête OPPIDUM, ce nombre est faible (< 0,1 %) si on compare à l'ensemble du total de sujets ayant participé (1394 en 2010, 1516 en 2012, 1150 en 2013, 1135 en 2014 et 1040 en 2015).

Décès associés au fentanyl : NotS, DRAMES, DTA

Au total 19 cas de décès impliquant les deux formes de fentanyl ont été mis en évidence en 6 ans par les outils du réseau d'addictovigilance (2 en 2010, 2 en 2011, 4 en 2012, 5 en 2013, 2 en 2014 et 4 en 2015) ; 17 concernant la FFTD et 2 les FFTM. Parmi ces 19 cas, 10 cas de décès ont été recueillis par le dispositif NotS, 5 par l'enquête DRAMES et 4 par l'enquête DTA.

Parmi les décès impliquant la FFTD, des analyses toxicologiques ont été réalisées chez 9 patients : le fentanyl était la seule substance suspecte responsable du décès dans 6 cas et il était associé à 1 (le nordazépam ou le tramadol) voire 2 autres substances (3,4 méthylènedioxy-N-méthylamphétamine [MDMA] et méthylènedioxyamphétamine [MDA]) dans 3 cas. La gamme de concentrations rencontrées variait entre 4,7 et 25,8 µg/L.

Pour les FFTM, 2 décès ont été rapportés dans un contexte d'abus/dépendance chez des patients algiques, avec une probable association d'autres psychotropes pour le 1^{er} cas et progression du cancer pour le 2^e cas.

Discussion

L'analyse des différentes sources du réseau français d'addictovigilance [18] (*FAN – French Addictovigilance Network*) permet de mettre en évidence une problématique préoccupante de mésusage et de dépendance primaire au fentanyl en France, quelle que soit la forme galénique. La majorité de ces situations observées sont le fruit d'une prescription médicale initiale pour des DCNC chez des femmes aux alentours de la quarantaine avec des antécédents addictologiques et/ou psychiatriques.

En ce qui concerne les sujets dépendants, l'analyse des cas notifiés en France met en évidence des profils d'utilisateurs distincts en fonction de la forme galénique. Pour les FFTM 1 seul

profil émerge : il s'agit plutôt de femmes avec une dépendance primaire aux FFTM, traitées pour des douleurs non cancéreuses. Pour la FFTD, 2 profils se distinguent : 1) celui de femmes qui continuent d'utiliser ces produits alors que les douleurs ont disparu ou diminué ou qui augmentent les doses devant des douleurs persistantes (74 %) et 2) celui d'hommes qui sont déjà dépendants à l'héroïne et qui utilisent les patchs de fentanyl en auto-substitution, pour pallier le manque ou pour la recherche d'un effet à but toxicomane (26 %).

Pour les FFTM, cette étude révèle surtout un signal : une dépendance primaire consécutive à une prescription non-conforme à l'AMM (supérieure à 70 %), tant en termes d'indication (utilisation en l'absence de pathologie cancéreuse) qu'en termes de modalités de traitement (principalement une utilisation en l'absence d'un traitement de fond opioïde stabilisé mais aussi l'utilisation d'une dose excessive). Ainsi, pour la région Grand-Est, dans 1 cas sur 2, les FFTM sont prescrits hors AMM. En conséquence, l'Assurance maladie rembourse de façon injustifiée plusieurs centaines de milliers d'euros depuis la mise sur le marché de ses spécialités. Pour le patient, cette prescription hors indication expose d'une part à l'inefficacité du traitement antalgique par fentanyl et d'autre part aux risques importants de dépendance et de toxicité.

Pour la FFTD, cette étude a mis en évidence trois signaux principaux. Le premier est la survenue d'une dépendance primaire chez des patients présentant une douleur non cancéreuse. Le deuxième signal est l'utilisation de la FFTD pour le traitement des douleurs aiguës ou sans preuves d'efficacité pour les antalgiques opioïdes (dont la fibromyalgie). En effet, l'utilisation d'opioïdes pour le traitement de la douleur dans la fibromyalgie est fortement déconseillée et n'est recommandée par aucune directive en vigueur [14]. Les outils du FAN (NotS, OPPIDUM) ont mis aussi en exergue l'utilisation hors AMM de la FFTD comme protocole de substitution aux opiacés. Le troisième signal est l'utilisation de la FFTD comme drogue récréative chez les usagers de drogues. Certains usagers détournent la voie d'administration à la recherche d'un effet toxicomane : ils mâchent comme un chewing-gum le patch ou le fument en lamelles. De plus, étant donné que la quantité initiale totale de fentanyl varie d'une spécialité à l'autre (Annexe 1), il se peut que la quantité résiduelle varie également ainsi que la quantité extraite. Ainsi, un risque de toxicité est d'autant plus majoré en cas de mésusage de spécialités différentes. La disponibilité de la FFTD au marché noir a également été observée.

Le mésusage du fentanyl n'est pas sans risque toxique : les EI observés chez les patients en situation d'abus/dépendance, sont typiques des opioïdes et parfois graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (atteinte respiratoire, altération de l'état de conscience). À noter que des EI sans tolérance progressive (constipation) sont observés mais aussi des effets avec tolérance progressive, classiquement observés en début de traitement (nausée, vomissement,...), mais qui peuvent être

aussi des signes précoces d'un surdosage lors d'un traitement au long cours. En effet, les mécanismes classiquement évoqués pour expliquer la survenue d'un surdosage chez les consommateurs chroniques d'opioïdes sont : i) soit le développement d'une tolérance d'intensité inégale et de délai de survenue différente pour les effets antalgiques ou récréatifs recherchés et les effets toxiques redoutés, notamment respiratoires ii) soit une réduction de tolérance liée à une période d'abstinence [33]. La forte proportion de syndrome de sevrage et d'inefficacité chez les patients en situation d'abus/dépendance mise en évidence dans les données du suivi national, interpelle et doit alerter les praticiens que ces patients sont à risque de surdosage. D'ailleurs, les données présentées dans cette étude ont rapporté plusieurs cas de décès en France entre 2010 et 2015 : 2 décès pour les FFTM et 17 décès pour la FFTD.

Enfin, outre les effets classiques des opioïdes, l'abus de FFTM peut conduire à la survenue d'effets locaux, parfois graves : les sprays nasaux sont à l'origine d'une épistaxis ou d'une brûlure de la muqueuse et plus exceptionnellement à des EI sévères tels que la perforation de la cloison nasale alors que les formes orales sont à l'origine d'atteintes gingivales (irritation, œdème, saignements,...) mais aussi dentaires. Actiq[®], de par sa présentation (un comprimé à applicateur buccal de présentation similaire à une sucette, que certains patients dépendants gardent dans la bouche en permanence) et sa composition (concentration en nébulisat de glucose élevée, de 2 g par unité de prise, présence de fentanyl responsable d'une diminution de la salivation) est particulièrement pourvoyeur de caries, pouvant conduire à une chute partielle, et parfois totale, des dents.

Malgré la forte croissance de l'usage et des nombreux cas de mésusage, d'abus et de dépendance en France concernant les FFTM et FFTD, cette étude a démontré que la situation en France reste cependant très éloignée de celles constatées dans d'autres pays, notamment l'épidémie de décès outre-Atlantique. En effet, les médicaments à base de fentanyl, sont en grande partie à l'origine d'une crise de santé publique sans précédent dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande...). Dans ces pays, les antalgiques opioïdes sont détournés de leur utilisation thérapeutique à la recherche d'effets similaires à ceux de l'héroïne. L'utilisation plus répandue de la FFTD et des FFTM a provoqué une forte dépendance chez certains patients les obligeant à se tourner vers le fentanyl illégal, les « fentanylloïdes », provenant fréquemment de laboratoires clandestins chinois. Son obtention se fait *via* internet, sous différentes formes galéniques (dont comprimés, poudre, liquide) [34]. Entre 2012 et 2016, 17 substances dérivées du fentanyl ont fait l'objet d'alertes auprès de l'UNODC depuis l'Amérique du Nord, l'Asie de l'Est et l'Europe [35].

Ce phénomène découle principalement de l'augmentation spectaculaire du nombre de prescriptions inadaptées et hors AMM d'opioïdes, dont le fentanyl, et fait suite à la convergence de plusieurs événements, notamment : 1) une réglementation, une politique et une pratique axées sur les médicaments opioïdes en tant que traitement primaire de tous les types de douleur [36] ; 2) un concept non fondé selon lequel les opioïdes prescrits pour soulager la douleur chronique ne conduiraient pas à une dépendance [37,38] ; 3) la publication en 1996 de lignes directrices de l'*American Pain Society* incitant les professionnels de santé à évaluer la douleur comme « le cinquième signe vital » à chaque rencontre clinique et ; 4) de campagnes de marketing agressives par les firmes pharmaceutiques qui promeuvent l'idée que les opioïdes ne présentent pas de risque significatif d'abus ou de dépendance et promeuvent leur utilisation en tant que traitements « de première intention » de la douleur [37,39].

Par ailleurs, une récente revue de la littérature internationale met en avant l'augmentation du nombre des cas concernant le mésusage du fentanyl, surtout la FFTD, dans plusieurs pays, notamment le détournement de la voie d'administration et de la forme d'administration à des fins autres qu'antalgiques [15]. De plus, au contraire du profil observé en France, cette revue a mis en évidence 1 seul profil de sujets concernés par cette problématique : celui d'hommes (66,7 %), d'âge moyen 41,0 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques (83,1 %) qui détournent la voie d'administration (n = 49 cas, soit 57,6 %) [15]. En revanche, comme en France, le nombre de décès en relation avec l'utilisation non médicale du fentanyl n'est pas négligeable (70 cas entre 1993 à 2015) [15]. En ce qui concerne les FFTM, la problématique de la prescription hors AMM n'est pas seulement un problème français. En effet, une étude récente réalisée par Rollman *et al.* (2019) [40], sur les données (2012-2017) des plans de gestion des risques (PGR) pour les FFTM fournies par la Food Drug Administration, a démontré que les FFTM sont utilisées chez 35 % à 56 %, selon l'année étudiée, des patients non tolérants aux antalgiques opioïdes. Par ailleurs, une enquête observationnelle réalisée par la même équipe, auprès des patients et médecins prescripteurs, après 48 mois de la mise en place du PGR aux États-Unis, a montré que 34 % des médecins prescrivent des FFTM chez des patients atteints d'une DCNC et non tolérants aux antalgiques opioïdes et que 48 % des patients pensent que les FFTM ont une indication pour le traitement des DCNC.

Conclusions

Cette étude a permis de mettre en évidence, grâce à l'analyse des différentes sources d'informations du *French Addictovigilance Network* (FAN), une problématique de mésusage et de dépendance primaire aux formes de fentanyl non injectables (FFTD et FFTM). La plupart de ces observations (> 50 %) découlent d'une prescription médicale initiale, parfois injustifiée, pour des douleurs non cancéreuses, en particulier pour les FFTM (> 70 % des prescriptions sont hors indication cancéreuse).

Même si le nombre de cas identifiés reste faible, ces résultats sont préoccupants, notamment du fait des décès avec le fentanyl seul responsable. Les problématiques d'abus et de dépendance aux antalgiques opioïdes ne sont pas toujours faciles à détecter. Il s'agit d'un phénomène à risques nécessitant d'être évalué, pouvant affecter à la fois les hommes et les femmes, des personnes de tous âges et différentes classes sociales. C'est pourquoi, le modèle multi-source utilisé par le FAN, depuis une vingtaine d'années, est un exemple à suivre pour le repérage précoce de cette problématique et pour l'évaluation complète et détaillée du risque d'abus et de dépendance aux antalgiques opioïdes.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer.

Références

- [1] Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol* 2009;5:230–41.
- [2] Guirimand F. Le fentanyl en soins palliatifs : de la pharmacologie à la clinique. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique* 2011;10:296–305.

- [3] ANSM. Point d'information sur les génériques de dispositifs transdermiques contenant du fentanyl. 2008. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-information-sur-les-generiques-de-dispositifs-transdermiques-contenant-du-fentanyl>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [4] AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/409572c1abe862d46f52e80e2d4a537f.pdf. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [5] Thériaque. RCP fentanyl transdermique et fentanyl transmuqueux. <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [6] ANSM. Présentation des résultats du suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du fentanyl transmuqueux. 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf. [Consulté le 14 novembre 2019 (20 pp.)].
- [7] ANSM. Suivi national de pharmacovigilance des spécialités Abstral®, Actiq®, Effentora®, Instanyl® et Pefcent® (fentanyl). 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cbb9ad49fb1acc0ac47eaf30a4fb3d6.pdf. [Consulté le 14 novembre 2019 (25 pp.)].
- [8] Gibaja V, Tournebize J, Javot L, Kahn JP. Mésusage du fentanyl à libération immédiate : quand la dépendance s'installe. *Courr Addict* 2015;17:18–20.
- [9] Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1324–34.
- [10] Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain Lond Engl* 2019;23:124–34.
- [11] Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012299.
- [12] Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, Branco F, DuBrueler K, Els C, et al. ACOEM practice guidelines: opioids and safety-sensitive work. *J Occup Environ Med* 2014;56:e46-53.
- [13] Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, Branco F, DuBrueler K, Els C, et al. ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *J Occup Environ Med* 2014;56:e143-59.

- [14] Tournebize J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn JP. Are physicians safely prescribing opioids for chronic noncancer pain? A systematic review of current evidence. *Pain Pract Off J World Inst Pain* 2016;16:370–83.
- [15] Tournebize J, Gibaja V, Kahn JP. Non-medical use of fentanyl patches: review of the available literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2017;31:29.
- [16] Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015;156:569.
- [17] Passik SD, Messina J, Golsorkhi A, Xie F. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:116–25.
- [18] Jouanjus E, Gibaja V, Kahn JP, Haramburu F, Daveluy A. Signal identification in addictovigilance: the functioning of the French system. *Therapie* 2015;70:113–31.
- [19] ANSM. Présentation des résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant du fentanyl transdermique. 2016. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e0ad6a37715f9e67252b49c91dd34fca.pdf. [Consulté le 14 novembre 2019 (18 pp.)].
- [20] Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioïdes-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [21] Baumevielle M, Perri-Plandé J, Miremont-Salamé G, Daveluy A, Haramburu F. Du médicament psychoactif à l'addictovigilance dans le Code de la santé publique en France (1990–2017) *Therapies* 2019;74:375–82.
- [22] Jouanjus E, Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M. Comment on: an insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European Medicines Agency database of suspected adverse drug reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;8:528–30.
- [23] Jouanjus É, Guernec G, Lapeyre-Mestre M, French Addictovigilance Network. Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32:306–22.
- [24] Association française des centres d'addictovigilance. Enquête ASOS. 2016. <http://www.addictovigilance.fr/asos>. [Consulté le 14 novembre 2019].

- [25] Association française des centres d'addictovigilance. Enquête DRAMES. 2017. <http://www.addictovigilance.fr/drames>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [26] Association française des centres d'addictovigilance. Enquête DTA. 2017. <http://www.addictovigilance.fr/noir-DTA-noir>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [27] Association française des centres d'addictovigilance. Enquête OPEMA. 2015. <http://www.addictovigilance.fr/opema>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [28] Moracchini C, Orleans V, Miloudi S, Frauger E, Micallef J, Thirion X, et al. General practitioners' contribution to dependence assessment: the OPEMA programme. *Thérapie* 2012;67:397–404.
- [29] Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Thérapie* 2017;72:491–501.
- [30] Association française des centres d'addictovigilance. Enquête OPPIDUM. 2018. <http://www.addictovigilance.fr/oppidum>. [Consulté le 14 novembre 2019].
- [31] Gibaja V, Seyer D, Lambert H, Kahn J. Prescription and misuse of fentanyl: results from a survey from the Medical Department of North East Social Security (France), over years 2007-2009. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25:75–75.
- [32] ANSM. Résultats de l'enquête ASOS. 2015. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecb099a2a0e037284ce7f6ce0e8fc1cd.pdf. [Consulté le 14 novembre 2019 (1 pp.)].
- [33] Mégarbane B. Overdose aux opioïdes : présentation clinique et place de la naloxone. *Bull Acad Natle Med* 2016;200:843–56.
- [34] Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int* 2018;289:207–14.
- [35] Authier N, Tournebize J, Mallaret M, Boucher A, Pion C. Dérivés du fentanyl ou fentanylloïdes : un risque majeur d'overdose. *Courr Addict* 2017:19–20.
- [36] Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:405–16.
- [37] Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health* 2009;99:221–7.
- [38] Leung PTM, Macdonald EM, Stanbrook MB, Dhalla IA, Juurlink DN. A 1980 letter on the risk of opioid addiction. *N Engl J Med* 2017 Jun 1;376(22):2194-5.

- [39] Cicero TJ, Shores CN, Paradis AG, Ellis MS. Source of drugs for prescription opioid analgesic abusers: A role for the Internet? *Pain Med* 2008;9:718–23.
- [40] Rollman JE, Heyward J, Olson L, Lurie P, Sharfstein J, Alexander GC. Assessment of the FDA risk evaluation and mitigation strategy for transmucosal immediate-release fentanyl products. *JAMA* 2019;321:676–85.

Légendes de tableaux

Tableau 1. Quantité totale de fentanyl (en mg) et taille (en cm²) des patchs de Durogésic® et de ses génériques [5].

Tableau 2. Profils d'utilisation identifiés à partir des notifications spontanées signalées au réseau d'addictovigilance pour la forme de fentanyl transdermique (FFTD) [sur la période 2010-2015] et pour les formes de fentanyl transmuqueuses (FFTM) [sur la période 2013-2015].

Tableau 3. Effets indésirables identifiés à partir des notifications spontanées signalées au réseau d'addictovigilance pour la forme de fentanyl transdermique (FFTD) [sur la période 2010-2015] et pour les formes de fentanyl transmuqueuses (FFTM) [sur la période 2013-2015].

Légendes des figures

Figure 1. Antalgiques stupéfiants ordonnances sécurisées (ASOS) [2010-2015] : évolution des prescriptions de la (a) forme de fentanyl transdermique et (b) des formes de fentanyl transmuqueuses.

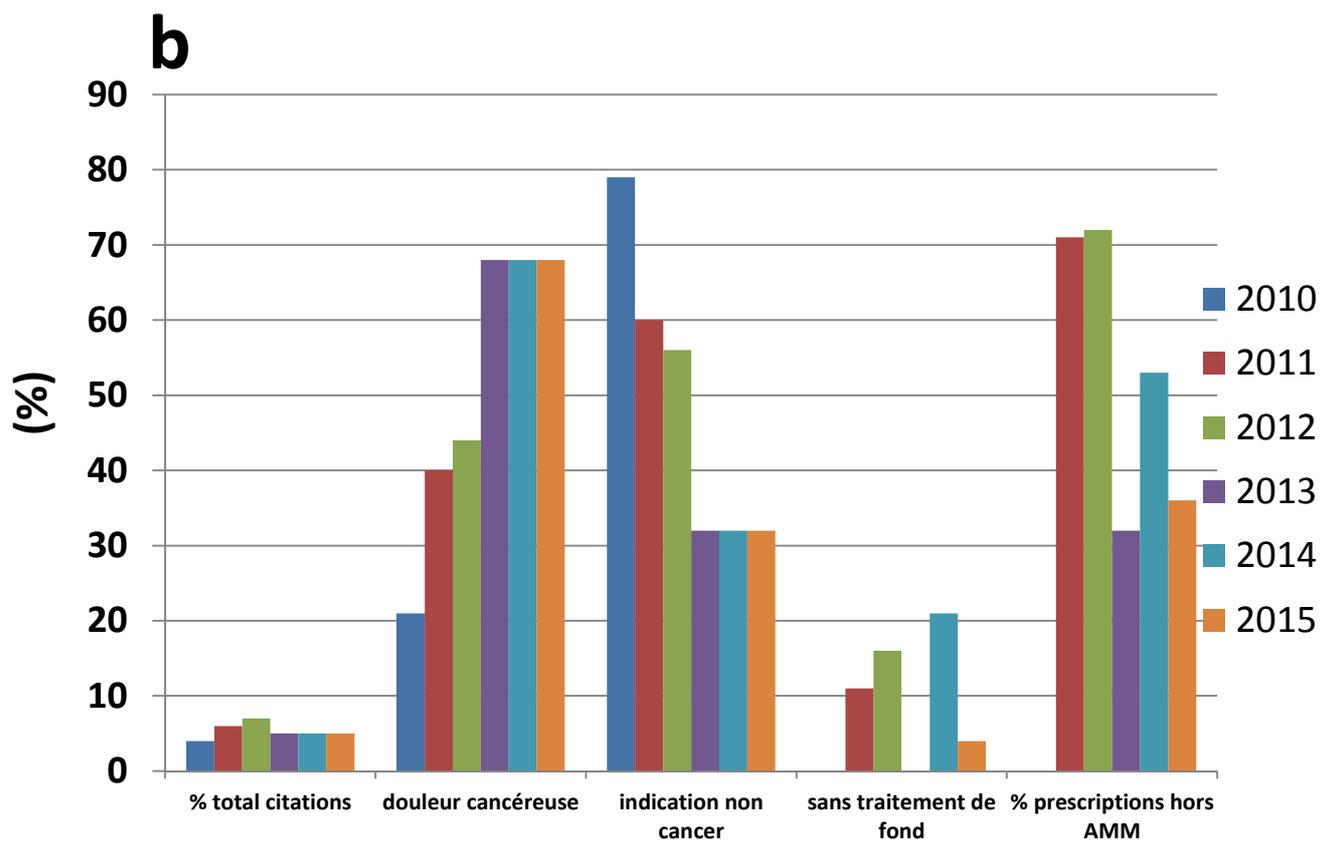
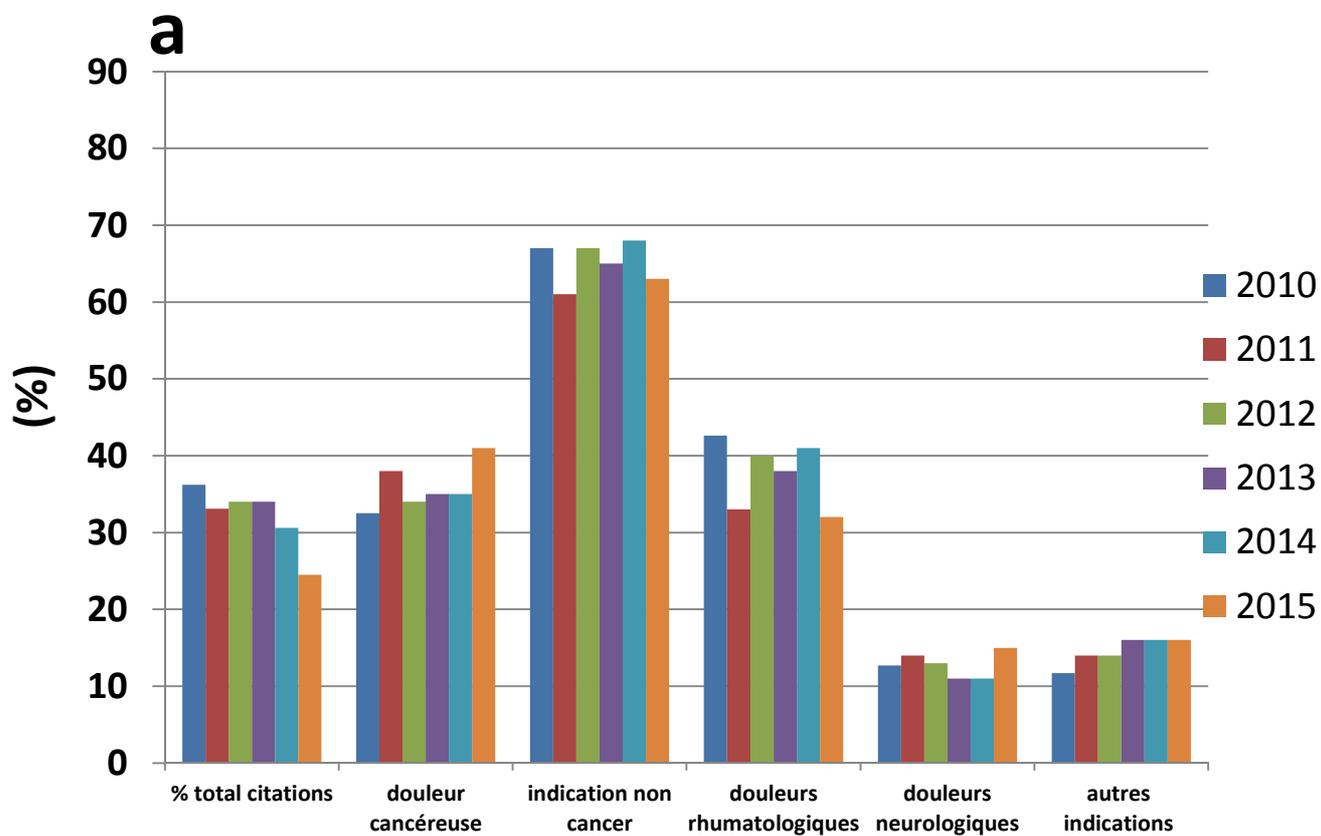


Tableau 1. Quantité totale de fentanyl (en mg) et taille (en cm²) des patchs de Durogésic[®] et de ses génériques [5].

Dosage (µg/heure)	Durogésic [®] Fentanyl Mylan [®] (mg/cm ²)	Matrifen [®] (mg/cm ²)	Fentanyl Arrow ^{®*} , Fentanyl EG [®] , Fentanyl Teva Santé [®] , Fentanyl Ratiopharm [®] , Fentanyl Zentiva [®] , Fentanyl Winthrop [®] (mg/cm ²)	Fentanyl Biogaran ^{®*} Fentanyl Teva ^{®*} (mg/cm ²)	Fentanyl Sandoz [®] (mg/cm ²)	Fentanyl Ranbaxy [®] (mg/cm ²)	Fentanyl Lavipharma [®] (mg/cm ²)
12	2,1/5,25	1,38/4,2	2,06/3,75	-	2,89/5,25	2,55/4,25	1,38/5
25	4,2/10,5	2,75/8,4	4,13/7,5	4,8/15	5,78/10,5	5,1/8,5	2,75/10
50	8,4/21	5,50/16,8	8,25/15	9,6/30	11,56/21	10,2/17	5,50/20
75	12,6/31,5	8,25/25,2	12,37/22,5	14,40/45	17,34/31,50	15,5/25,5	8,25/30
100	16,8/42	11,0/33,6	16,50/30	19,2/60	23,12/42	20,4/34	11,0/40

* Fentanyl Arrow[®], Fentanyl Biogaran[®], Fentanyl Teva[®] : le dosage 12 µg/heure n'est pas commercialisé.

Tableau 2. Profils d'utilisation identifiés à partir des notifications spontanées signalées au réseau d'addictovigilance pour la forme de fentanyl transdermique (FFTD) [sur la période 2010-2015] et pour les formes de fentanyl transmuqueuses (FFTM) [sur la période 2013-2015].

	FFTD (2010 – 2015)		FFTM (2013 – 2015)
Nombre de NotS	147		109
Origine de l'utilisation	n = 77 cas		n = 94 cas
<i>Douleurs d'origine cancéreuse</i>	8 %		16 %
<i>DCNC</i>	75 %		51 %
<i>Douleur aiguë</i>	9 %		9 %
Détournement de la voie d'administration	19 (13 %)		
	Voie	Nb	
	Orale	n = 13	Pas de détournement
	Injectable	n = 4	
	Inhalée	n = 1	
	Index†	n = 1	
Profils d'utilisation	1 ^{er} profil	2 ^e profil	1 ^{er} et unique profil
	Effet antalgique (74 %)	Effets autres [√] (26 %)	Effet antalgique (100%)
<i>Sexe (%)</i>	Femmes (61 %)	Hommes (82 %)	Femmes (51 %)
<i>Age (médian)</i>	47 ans	32 ans	48 ans
<i>Indication</i>	DCNC (93 %)	Pas d'indication	Douleurs hors cancer (84 %)
<i>ATCD addictifs et/ou psychiatriques</i>	46 %	87 %	24 % (addictifs) 28 % (psychiatriques)

† morceau du patch a été retrouvé collé sur l'index du patient ; [√] euphorie, substitutif... ; DCNC : douleurs chroniques d'origine non cancéreuse ; FFTD : forme de fentanyl transdermique ; FFTM : formes de fentanyl transmuqueuses ; NotS : notifications spontanées ;

Tableau 3. Effets indésirables identifiés à partir des notifications spontanées signalées au réseau d'addictovigilance pour la forme de fentanyl transdermique (FFTD) [sur la période 2010-2015] et pour les formes de fentanyl transmuqueuses (FFTM) [sur la période 2013-2015].

	FFTD (2010 – 2015) N = 132 EI (73 cas)	FFTM (2013 – 2015) n = 80 EI (49 cas)
Système nerveux	25	12
Agitation	2	0
Sédation/somnolence	5	3
Insomnie	1	0
Vertiges	1	2
Troubles du goût	0	2
Coma	4	1
Convulsion	2	1
Dysarthrie/roubles de la parole	2	0
Tremblements	5	0
Autres EI (désorientation, maux de tête,...)	3	3
Troubles Psychiatriques	42	27
Syndrome de sevrage	36	19
Craving	1	0
Dépression ou tentative de suicide	1	3
Hallucination	3	0
Autres EI (agressivité, anxiété,...)	1	5
Troubles Généraux	19	16
Inefficacité	11	12
Tolérance	3	1
Hyperalgésie	3	1
Autres EI (malaise, fatigue,...)	2	3
Troubles Respiratoires	10	5
Arrêt ou dépression	4	3
Dyspnée	1	1
Pneumopathie d'inhalation	4	0
Troubles respiratoires NP	1	1
Troubles Gastro-intestinaux	19	11
Atteinte dentaire ou buccale	0	6
Ulcération buccale	1 (usage oral)	0
Ulcération gastrique	1 (usage oral)	0
Inflammation muqueuse	1 (ingestion)	0
Sécheresse buccale	2	0
Constipation	2	3
Nausées/Vomissements	10	2
Troubles hépatiques	2	0
Troubles cardiovasculaires	5	0
Hypotension	4	0
Arrêt cardiaque	1	0
Troubles oculaires	3	0
Myosis	3	0
Autres SOC (lésion, rein, métabolique, investigation)	9	9

EI : effets indésirables ; FFTD : forme de fentanyl transdermique ; FFTM : formes de fentanyl transmuqueuses ; SOC : *system organ class*.