

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 octobre 2021
Par M. OUMAUCHE Samy**

**Bon usage des dispositifs transdermiques de fentanyl : pharmacovigilances
et mesures préventives.**

Membres du jury :

Président : Monsieur KARROUT Youness, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur KARROUT Youness, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur LOUCHEZ Aniss, Docteur en Pharmacie, Doctorant en économie de la santé, Lille

Membre extérieur : Monsieur VANBREMEERSCH François, Docteur en Pharmacie, Titulaire d'officine, Tourcoing.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon directeur de thèse :

Youness Karrouf, je suis honoré que vous ayez accepté de me superviser pour ce travail. Je vous remercie de m'avoir suggéré cette thématique, mes recherches m'ont vraiment captivé et je suis sincèrement ravi des connaissances que ce sujet m'a apportées. Je vous suis également profondément reconnaissant pour le temps que vous m'avez consacré par vos conseils, corrections, motivation et suivi tout le long de ma rédaction.

Aux autres membres de mon jury de thèse :

Aniss Louchez, vous n'avez pas hésité à faire partie de mon jury, je vous en remercie chaleureusement. Votre expertise dans l'économie de la santé, plus particulièrement le marché du médicament m'apporteront beaucoup ! Encore merci.

François Vanbremeersch, vous avez accepté de prendre part à ce jury malgré votre emploi du temps très chargé, je vous en suis reconnaissant. Vos remarques et analyses sur le marché du médicament m'ont été très utiles. Merci.

A mes collègues et amis :

A l'équipe de la pharmacie du pont de neuville, vous me permettez de m'améliorer dans la pratique et dans le relationnel. Mes amitiés à tous.

A Laura bourekouk, je tenais particulièrement à te remercier pour ton travail de relecture, tes conseils avisés et à ton aide pour la préparation de cette thèse.

A l'équipe de la pharmacie Azzouzi, vous m'avez permis de faire mes premiers pas dans le monde de la pharmacie, merci à toute l'équipe. Mes amitiés à Monsieur Azzouzi (esta bueno!), merci pour votre simplicité (zenitude) et bienveillance.

A mes amis, Abdelabib (merci binôme), Hakim, Elias, Servane, Celie, Victor... À tous ceux que j'ai oubliés : la mémoire est courte, mais le souvenir rapide.

A ma famille :

Papa, maman, je vous remercie pour votre soutien indéfectible depuis toutes ces années, voici l'aboutissement de mon parcours universitaire. Je suis déterminé à mener à bout mes autres projets, grâce à vos encouragements, votre positivité et parce que vous croyez en moi. Je suis un fils heureux, je m'inspire de mon enfance pour être un père semblable !

Mes frères et sœurs, j'ai d'excellent souvenir d'enfance de nous. Merci pour ces moments, vous comptez pour moi.

A mon épouse, je suis certain que l'aboutissement de cette thèse est un soulagement plus grand pour toi que pour moi. Merci de m'avoir soutenu pendant ce travail. Tournons cette page ensemble.

A mon fils, à 12 mois, tu te comportes comme le roi des lionceaux, toujours plein de vie, d'énergie. Un vrai bonheur, j'ai hâte de te voir grandir. J'espère te donner le goût des sciences.« Son goût est amer au début, mais à la fin, il est plus doux que le miel ». bisous Ali (lilou).

Table des matières

Remerciements.....	11
Liste des abréviations.....	17
Introduction.....	20
I) Évolution du dispositif transdermique de fentanyl depuis sa mise sur le marché.....	21
1) Généralités.....	22
1.1 Histoire de la molécule.....	22
1.2 Synthèse chimique.....	23
1.3 Rappel de pharmacologie.....	24
1.3.1 Pharmacocinétique.....	25
1.3.2 Pharmacodynamie.....	28
1.3.3 Tableau d'équivalence des opioïdes utilisés en officine par rapport à la morphine.	29
2) Particularités de la voie transdermique.....	30
2.1 Rappels anatomiques et physiologiques de la peau.....	30
2.1.1 Structure de la peau.....	30
2.1.2 L'épiderme.....	30
2.1.3 Le derme.....	30
2.1.4 L'hypoderme.....	31
2.1.5 Les fonctions de la peau.....	31
2.2 Mécanismes mis en jeu dans la pénétration cutanée.....	31
2.2.1 La diffusion passive, principal mécanisme de la perméation cutanée.....	32
2.3 Facteurs influençant l'absorption du fentanyl véhiculé par le dispositif transdermique.	33
2.3.1 Zone d'application du patch.....	33
2.3.2 La température.....	33
2.3.3 Contrainte mécanique.....	34
2.3.4 Variations liées à l'âge et à la qualité de la peau.....	34
3) Présentation de la spécialité DUROGESIC dispositif transdermique en France.....	36
3.1 Évolution de l'AMM depuis sa mise sur le marché français.....	36
3.1.1 Mise sur le marché des dosage 25, 50, 75 et 100 microgrammes/h(18).....	36
3.1.2 Mise sur le marché du dosage 12,5microgrammes/h(19).....	37
3.1.3 Extension de l'AMM aux enfants à partir de 2 ans (20).....	37
3.1.4 Extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses(24).....	39
3.1.5 Avis favorable pour la prise en charge de certaines douleurs non cancéreuse.....	39
3.2 Formes génériques arrivées sur le marché.....	40
3.2.1 Premiers génériques ayant obtenus leurs AMM en France.....	40
3.2.3 Liste non exhaustive des spécialités génériques arrivées par la suite.....	40
3.3 Rappel des caractéristiques techniques évaluées dans le dossier d'AMM.....	41
3.3.1 Focus sur l'obligation du fabricant de concevoir un système de fermeture du produit inviolable pour la sécurité des enfants.....	41
3.3.2 Focus sur les exigences qualités concernant l'adhésivité notamment la prévention du détachement du patch (section 4.2.6.3 directives EMA du 23/10/2014).....	42
3.3.2.1 Tests d'adhérences in vitro.....	42
3.3.2.2 Tests d'adhérences in vivo.....	42
4) Technologies des patchs transdermiques utilisées pour le fentanyl en France.....	44
4.1 Le dispositif Durogesic* réservoir jusqu'à 2005 (<i>Ne se fait plus</i>).....	44
4.2 Les dispositifs matriciels à partir de 2006.....	46
4.2.1 Les matrices adhésives en polyacrylates (technologie D-Trans).....	46

4.2.2 Les matrices multicouches type Matrifen*.....	47
4.3 Compositions des dispositifs disponibles en France.....	48
4.4 Caractéristiques techniques des patchs de fentanyl.....	50
4.5 Comparaison de l'adhésivité des dispositifs en polyacrylate et silicone.....	50
II) État des lieux de la consommation des patchs de fentanyl et analyse des risques de mésusages.....	51
1) État des lieux de la consommation d'opioïdes en France.....	52
1.1 Evolution de la consommation en France (2006 à 2017).....	52
1.2 Répartition des ventes entre le princeps et ses génériques.....	55
1.3 Répartition des délivrances du fentanyl transdermique par indications.....	56
2) Présentation des différents outils de pharmaco-surveillance des antalgiques opioïdes.....	58
2.1 Pôle de la Pharmacovigilance.....	59
2.1.2 Le réseau français d'addictovigilance.....	59
3) Fentanyl transdermique, un dispositif à risques ?.....	62
3.1 Analyses des notifications spontanées remontées entre 2010 et 2015 (Enquête CEIP Nancy 2016).....	62
3.2 Taux de notifications spontanées remontées par indication initiale de prescription en ville*.....	64
3.3 Décès associés au fentanyl transdermique : analyse des résultats des enquêtes DTA, DRAMES et des notifications spontanées.....	65
3.4 Focus sur les cas d'exposition accidentelle chez l'enfant ayant provoqué la mort.....	68
III) Mesures correctives et préventives.....	70
1) Chronologie des alertes de pharmacovigilance concernant les dispositifs transdermiques de fentanyl.....	71
1.1 Alertes sur les risques de surdosages dans la revue Prescrire.....	71
1.2 Recommandation et mise en place d'un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) à la demande de l'agence européenne du médicament.....	72
1.2.1 Revue des recommandations proposées par L'EMA aux exploitants de l'AMM du fentanyl matrice (TTS).....	73
1.3 Lettre aux professionnels de santé (juin 2014).....	76
1.4 Lettre aux professionnels de santé (décembre 2016).....	77
2) Mesures préventives mises en place.....	78
2.1. Enquête nationale d'addictovigilance concernant les dispositifs transdermiques de fentanyl (ANSM, novembre 2016).....	78
2.2 Création de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA).....	78
2.3 Mise à disposition de la naloxone.....	79
3) Bilan et enjeux du bon usage des opioïdes.....	81
3.1 La crise sanitaire nord-américaine.....	81
3.2 Quelles sont les enjeux pour la France afin de prévenir ce risque de mésusage ?.....	82
CONCLUSION.....	84
ANNEXE.....	89

Liste des tableaux

Tableau 1: Equivalence entre les différents opioïdes commercialisés.(12).....	29
Tableau 2: Table de conversion entre les doses de morphine orale et les doses de Durogesic transdermique. (21).....	38
Tableau 3: Premiers génériques arrivés sur le marché. (26) (27).....	40
Tableau 4: Composition détaillée des dispositifs transdermiques commercialisés. Sources : Résumé des caractéristiques produit et VIDAL (5).....	48
Tableau 5: Comparaison des scores d'adhésivité entre le polyacrylate et le silicone. (32).....	50
Tableau 6: Comparaison du taux de notification spontanée en ville en fonction des indications initiales. CEIP-A Bordeaux, CEIP A Nancy. (34)(36).....	64
Tableau 7: Taux de décès lié au fentanyl de 2013 à 2019. Enquête DTA.....	66
Tableau 8: Comparaison du taux de décès lié au fentanyl de 2010 à 2016. Enquête DRAMES 2016.....	67

Liste des figures

Figure 1: Formule topologique du fentanyl. (5).....	22
Figure 2: Synthèse originale du fentanyl par Paul Janssen.(52).....	23
Figure 3: Nouvelle voie de synthèse du fentanyl: méthode de Siegfried.(54).....	24
Figure 4: Schéma comparant les différentes molécules commercialisées en fonction de leurs efficacités pour le passage de la barrière cutanée.(1).....	25
Figure 5: Variation de la fraction ionisée du fentanyl dans le sang (à pH=7,4) en fonction de la température. Richard L. Thurlkill, BS,* David A. Cross. 2005.....	27
Figure 6: Structure schématique de la peau, coupe transversale. (53).....	30
Figure 7: Schéma de l'organisation d'un dispositif Durogésic réservoir. (31).....	44
Figure 8: Adhésivité du Durogesic réservoir vs nouveau Durogesic D-Trans (2006), proportion des patients ayant plus de 90% du patch collé 72heures après l'administration (étude clinique dossier AMM, 2004).....	45
Figure 9: Schéma de l'organisation d'un dispositif Durogésic* matrice. (30) (31).....	46
Figure 10: Schéma de l'organisation d'un dispositif de fentanyl multicouche type Matrifen*. (32).....	47
Figure 11: Répartition de la consommation d'antalgique en 2006. (34).....	52
Figure 12: Répartition de la consommation d'antalgique en 2017. (34).....	53
Figure 13: Evolution de la consommation des antalgiques en France de 2006 à 2017. Critère: dose définie journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour. sources: Monzon E. et Richard N. (ANSM 2019), IMS MIDAS et données publiques.....	53
Figure 14: Illustration 1: Evolution de la consommation des opioïdes forts en France de 2006 à 2017. Critère: dose définie journalière (DDJ pour 1000 habitants par jour. sources: Monzon E. et Richard N.(ANSM 2019), IMS MIDAS et données publiques.....	54
Figure 15: Part des prescriptions de fentanyl transdermique par indications. Sources:enquête addictovigilance ASOS, CEIP-A de bordeaux. 2015.....	56
Figure 16: Evolution de la part des prescriptions d'opioïdes forts pour le traitement de douleurs chroniques non cancéreuse (2004 à 2017).....	57
Figure 17: Illustration schématique du système français de surveillance des opioïdes. Banque d'image libre de droit, Oumaouche Samy, 2021.....	58
Figure 18: Répartition par cause des notifications d'usages problématiques pour le fentanyl transdermique de 2010 à 2015. CEIP Nancy, 2016.....	62
Figure 19: Répartition des causes d'intoxication accidentelle pour le fentanyl transdermique de 2010 à 2015. CEIP Nancy, 2016.....	63
Figure 20: Comparaison des opioïdes impliqués principalement dans les décès. Enquête DTA	66
Figure 21: Opioïdes licites (hors médicaments de substitution aux opioïdes (MSO)) impliqués dans des décès directs sur la période 2010-2016. Enquête DRAMES 2016.....	67
Figure 22: Amélioration l'aspect visuelle des patches de Durogesic* avec introduction de couleurs différenciées selon le dosage. Publication ANSM, 2016.....	77
Figure 23: Formule topologique du naloxone.(55).....	79
Figure 24: Dispositif Nalscue*.(56).....	79
Figure 25: Dispositif Prenoxad* . (56).....	80
Figure 26: Augmentation des décès liés aux opioïdes 2010-2015. Mallaret michel, 2018.....	81
Figure 27: Evaluation des prescriptions d'opioïdes pour usage non médical en 2011 aux Etats- Unis. Mallaret Michel, 2018.....	82

Liste des abréviations

Acronymes	Signification	Page(s)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	24
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	58, 72
ASOS	Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées	58
BNPV	Banque Nationale de Pharmacovigilance	58
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues	59
CAP-TV	Centre AntiPoison et Toxicovigilance	59
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance	60
CEIP-A	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance	58
CHMP	Comité des médicaments à usage humain	71
Cmax	Concentration maximale (paramètre pharmacocinétique)	24
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	78
CYP450, CYP	Enzymes de la famille du Cytochrome P450, localisation principale hépatique	25,34,57
DDJ	Dose Définie Journalière, unité de mesure internationale de la consommation de médicaments.	53
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble, réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français et ayant pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre.	59
DTA	Décès Toxiques par Antalgiques. Enquête annuelle, coordonnée par le CEIP de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français qui a pour objectifs de recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès	59
D-TRANS*/SMAT*	Système matriciel où le principe actif est dispersé dans l'adhésif, technologie brevetée	41,43
EEE	Espace Economique Européen	71

EMA	Agence Européenne du Médicament	38
FDA	Administration étatsunienne des denrées alimentaires et des médicaments	68
HAS	Haute Autorité de Santé	36
ISMP	Institut étatsunien pour la sécurité des soins	68
LogP	Logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau	30
MTE	Médicament à Marge Thérapeutique Etroite	41
OFMA	Observatoire Français des Médicaments Antalgiques	77
OMS	Organisation Mondiale de la Santé	58
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire. Enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Cette enquête a pour objectif de collecter les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées	59
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Etude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. L'objectif de cette étude est de dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation ; décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés ; contribuer à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux ; décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD	59
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. Enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse, qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente	58
PA	Principe Actif	32
PEBD	Polyéthylène basse densité	34
PET	Polytéréphtalate d'éthylène	34
PRAC	Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance	71

	(comité de l'Agence européenne des médicaments)	
PSA	Adhésif Sensible à la Pression	41
PSUR	Rapport périodique actualisé de sécurité	70
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit	71
SMR	Service Médical Rendu, critère établi par la Commission de la Transparence (HAS)	34
TTS	Système (technique) Thérapeutique Transdermique	71

Introduction

Dès leur commercialisation en France, fin des années 1990, les dispositifs transdermiques de fentanyl sont devenus incontournables dans la prise en charge des douleurs chroniques cancéreuses (1).

Cependant, de nombreuses remontées de pharmacovigilance, concernant des effets indésirables ou du mésusage, sont apparues depuis sa mise sur le marché. En 2014, l'Agence Européenne du Médicament renforce la surveillance de ces dispositifs et demande aux fabricants de mettre en place des mesures préventives pour prévenir l'incidence des effets indésirables graves (2). Ces derniers ne concernent pas uniquement le malade, mais son entourage aussi, notamment par l'absorption involontaire des enfants proches du malade ou le risque de transfert accidentel vers un proche du malade.

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux caractéristiques techniques des dispositifs de fentanyl. Nous décrirons l'évolution technique des patchs et nous essaierons de déterminer s'il existe un lien entre les performances d'adhésivité des dispositifs de fentanyl actuellement commercialisés et le risque de transfert accidentel.

En deuxième partie, nous nous intéresserons à l'évolution de leur consommation en France et nous essayerons de déterminer s'il existe un lien avec l'augmentation son mésusage. Pour cela, nous analyserons l'évolution des Doses Définies Journalières en ville et à l'hôpital et les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Enfin, nous nous intéresserons aux mesures correctives et préventives mise en place et essaierons de conclure si la sécurité de ce médicament est suffisante, notamment au regard de la situation aux Etats-Unis.

I) Évolution du dispositif transdermique de fentanyl depuis sa mise sur le marché

1) Généralités

1.1 Histoire de la molécule

Le fentanyl, un analgésique narcotique puissant de pallier 3, a été développé dans les années 1960 par l'équipe du docteur Paul Janssen durant ses recherches de nouveaux agents anesthésiques intraveineux. C'est un opioïde synthétique proche de la phénylpipéridine et de la mépéridine. Il a été utilisé, dans un premier temps, comme anesthésique intraveineux, puis de nouvelles formes galéniques sont apparues : la forme orale, la forme transmuqueuse et enfin la forme transdermique au début des années 1990. (3)

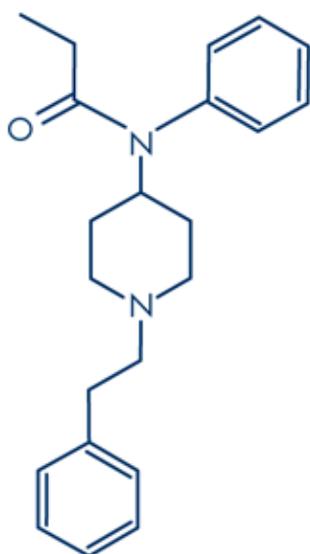


Figure 1: Formule topologique du fentanyl. (5)

Formule moléculaire : C₂₂H₂₈N₂O.

Poids moléculaire : 336.471 g/mol.

1.2 Synthèse chimique

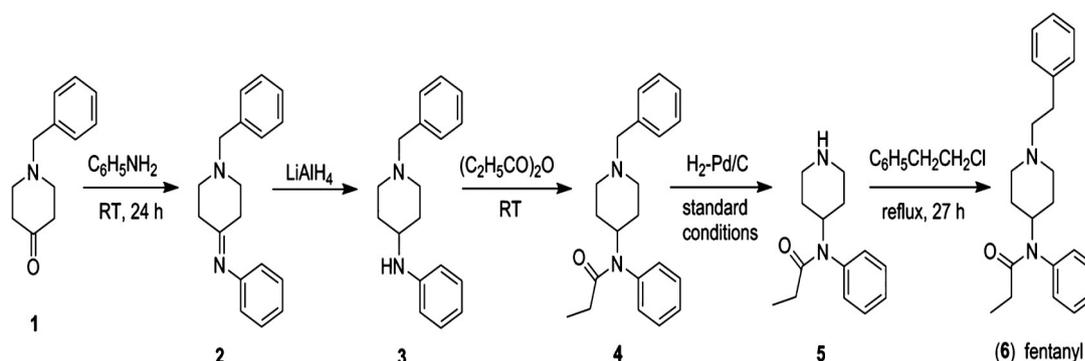


Figure 2: Synthèse originale du fentanyl par Paul Janssen. (52)

La synthèse démarre à partir du 1-benzylpiperidin-4-one (1) qui est condensée avec un phénylamine (aniline) grâce aux catalyseurs : acide toluène-p-sulfonique et chlorure de zinc) pour donner (2) qui subit une réduction de la double liaison imine pour donner le 1-benzyl-4-anilinopipéridine (3). Puis une acylation de (3) par de l'anhydride propionique donne le 1-benzyl-4- N-propinoyl-anilinopipéridine (4) qui subira une débenzylation qui, dans les conditions standards de pression et de température, donne du norfentanyl (5).

Enfin le norfentanyl (5) subit une N-Alkylation (grâce au tosylate) pour former le fentanyl (6).

Une nouvelle voie de synthèse plus efficace est apparue dans les années 1980(4), celle-ci repose sur le *N*-benzyl-4-piperidone(11) qui est soumis à une réaction avec le bromure de phényléthyle (ou le tosylate de phényléthyle) pour donner un précurseur (*N*-phényléthyl-4-pipéridone, dit NPP) qui se régénère en fentanyl. Cette voie de synthèse est appelée méthode de Siegfried.

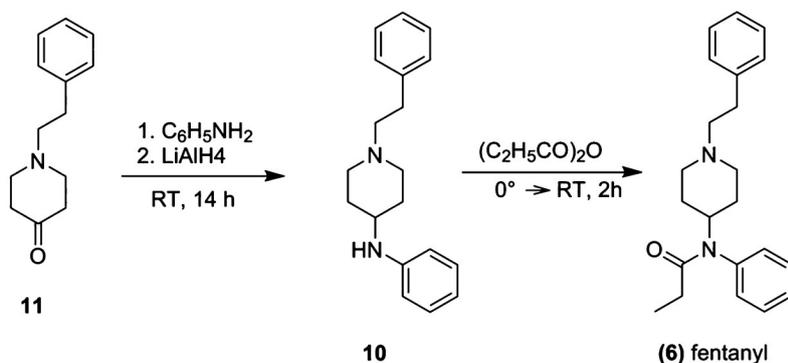


Figure 3: Nouvelle voie de synthèse du fentanyl: méthode de Siegfried.(54)

1.3 Rappel de pharmacologie

Le fentanyl est un opioïde de synthèse qui agit comme agoniste pur des récepteurs opioïdes μ (5). Le fentanyl s'est montré cent fois plus puissant que la morphine concernant l'analgésie (6). Ses effets indésirables sont donc comparables à ceux des opioïdes, incluant les effets cholinergiques : dépression respiratoire et constipation.

De plus, le fentanyl est un candidat médicament idéal pour la voie transdermique ; d'une part grâce à ses caractéristiques physico-chimiques : faible poids moléculaire (inférieure à 500Da), forte liposolubilité, un coefficient de partage ($\log P$) compris en -1 et 4 et un faible pouvoir irritant au niveau cutané (7). D'autre part, sa pharmacodynamie : Puissant agoniste des récepteurs μ -morphiniques à de faibles concentrations plasmatiques.

De plus, la voie transdermique évite les effets indésirables gastriques et préserve la molécule de l'effet de premier passage hépatique. Ces atouts en font un analgésique transdermique idéal, de plus en plus prescrit en ville.

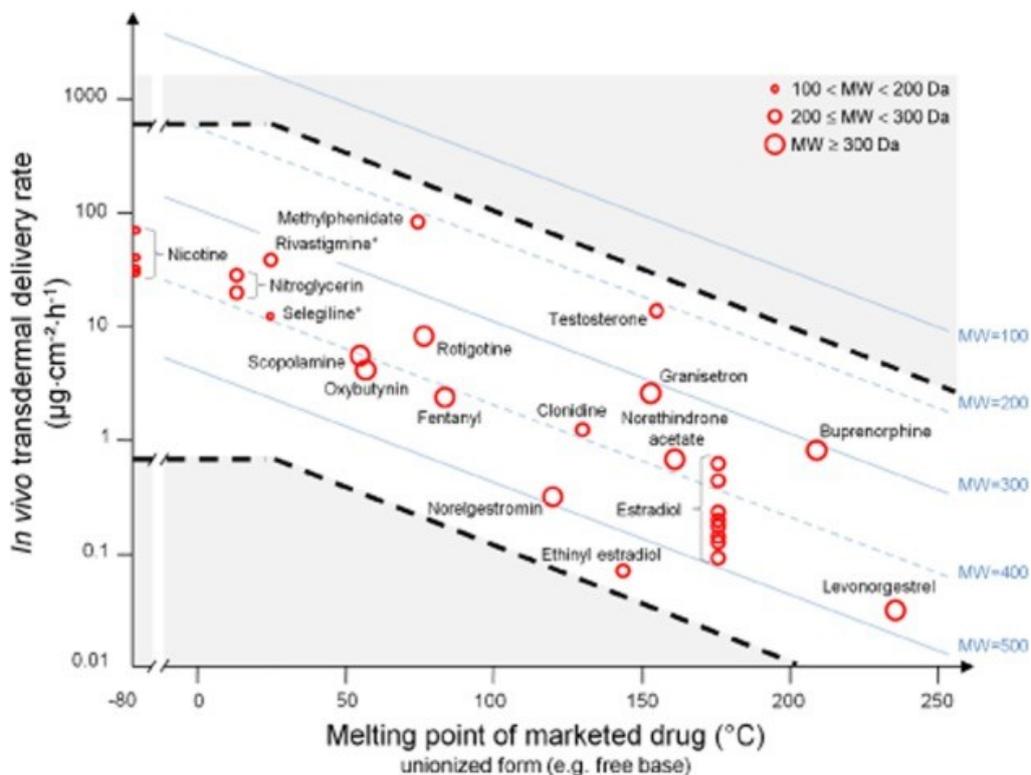


Figure 4: Schéma comparant les différentes molécules commercialisées en fonction de leurs efficacités pour le passage de la barrière cutanée.(1)

1.3.1 Pharmacocinétique

- Absorption

Le gradient de concentration qui existe entre le dispositif et la concentration la plus basse dans la peau entraîne la libération du médicament. La biodisponibilité moyenne du fentanyl après l'application du patch transdermique est de 92 %.

Après la première application de DUROGESIC, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement et atteignent généralement **un plateau au bout de 12 à 24 heures**, après quoi elles restent relativement stables pendant le reste des 72 heures d'application. La concentration sérique d'équilibre est atteinte avant la fin de la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille. Du fait de l'accumulation, les

valeurs d'aire sous la courbe et de la Cmax entre deux doses sont, à l'équilibre, environ 40 % plus élevées qu'après une application unique. Donc l'état d'équilibre est atteint seulement après la deuxième application du patch, soit environ 5 jours après le début du traitement. Avant cet état d'équilibre, toute modification de la posologie n'est pas recommandée. (5)

A prendre en compte, il existe une importante variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques constatées.

Un modèle pharmacocinétique a indiqué que les concentrations sériques de fentanyl pouvaient augmenter de 14 % (intervalle de 0 à 26 %) si un nouveau patch était appliqué après un délai de 24 heures plutôt qu'après le délai d'application recommandé de 72 heures. Certaines prescriptions ont la mention « à renouveler tous les 2 jours » au lieu de 3 jours. Cette modification de la posologie a pour but une augmentation de la concentration sérique, cependant ce n'est pas dans l'indication d'usage de l'AMM. Ainsi, c'est à la responsabilité du médecin qui prescrit et au pharmacien qui le délivre. (5)

Une **augmentation de la température cutanée** peut accroître l'absorption du fentanyl appliqué par voie transdermique. La monographie indique que les valeurs des concentrations sériques moyennes peuvent jusqu'à doubler par modification de la chaleur (plusieurs notifications d'effets indésirables graves sont remontées par l'utilisation du patch en période de forte chaleur ou bien par l'application de bouillotte à proximité du patch).

A noter que les zones du torse et du bras sont des sites où l'absorption est très similaire (8), pour limiter les fluctuations liées aux sites d'application, il est judicieux d'alterner la pose dans ces zones-là.

- Distribution

Le fentanyl a une valeur très élevée en termes de volume de distribution (Vd) soit entre 3 et 10 L/kg par voie intraveineuse. Son caractère lipophile lui permet de s'accumuler dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, et est libéré lentement dans le sang.

Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est très élevé : 95 % en moyenne. Ce paramètre nécessite une vigilance chez les sujets à risque d'hypoalbuminémie,

en particulier les personnes âgées, à risque de surdosage dû à la diminution de cette protéine plasmatique.

Le fentanyl passe facilement la barrière hémato-encéphalique, le placenta et est excrété dans le lait maternel.

La température corporelle influence la forme chimique du fentanyl circulant dans le sang (9) (ionisée ou non ionisée). Aux conditions physiologiques, soit 37°C et pH= 7,4 ; 16 % du fentanyl circulant est sous forme non ionisée. Cependant, si la température corporelle augmente jusqu'à 42°C alors la fraction non ionisée augmentera jusqu'à 18 %. Par conséquent les caractéristiques de liaisons aux protéines plasmatiques et de distribution seront modifiées avec un risque d'augmentation de l'effet thérapeutique voir de surdosage.

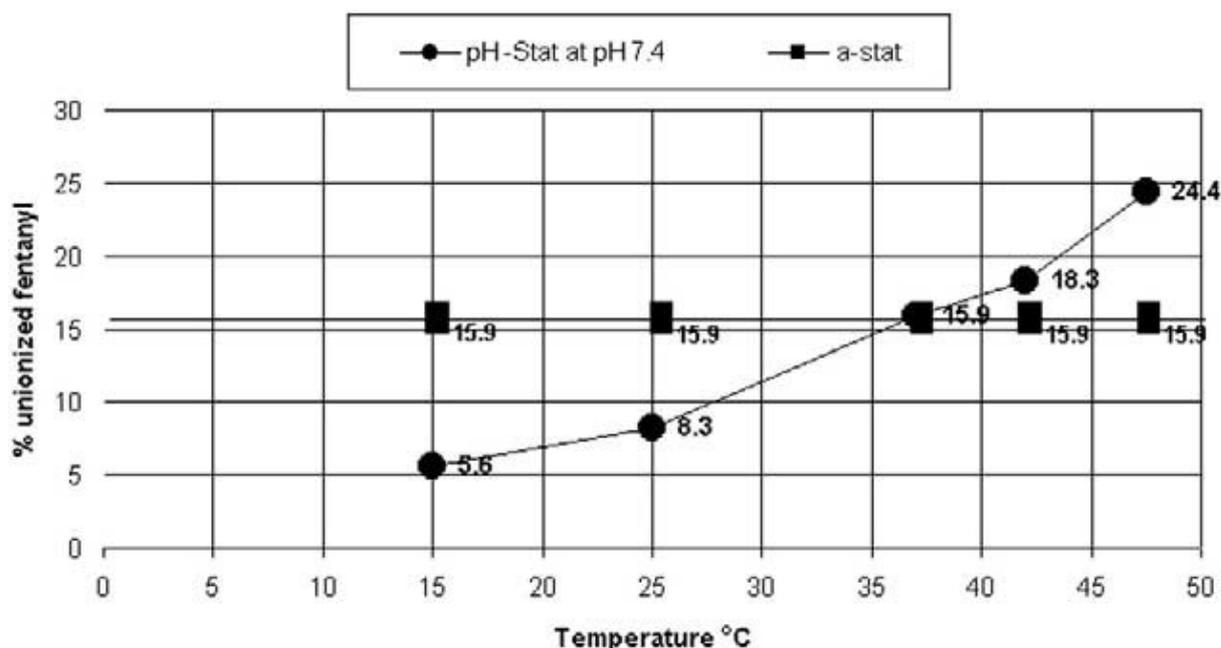


Figure 5: Variation de la fraction ionisée du fentanyl dans le sang (à pH=7,4) en fonction de la température. Richard L. Thurlkill, BS,* David A. Cross. 2005

- Biotransformation

Le fentanyl est principalement métabolisé par le CYP3A4, avec comme métabolite principal le norfentanyl et d'autres métabolites inactifs. Le fentanyl délivré par voie transdermique ne semble pas subir de transformation.

92 % du fentanyl délivré par le patch se retrouve sous forme inchangée dans la circulation systémique (10)

- Élimination

La demi-vie moyenne du fentanyl varie entre 20 et 27 heures par voie IV. Concernant la l'administration transdermique, l'accumulation du fentanyl au niveau du dépôt cutané multiplie cette demi-vie par 2 ou 3.

Le fentanyl est principalement éliminé dans les urines (75%) sous forme de métabolite. Une vigilance doit être de mise chez les sujets présentant une insuffisance rénale. Pourtant, il n'existe pas de contre-indication formelle même chez les sujets avec une insuffisance rénale sévère (11), chaque situation est à mettre en perspective avec la balance bénéfice/risque.

1.3.2 Pharmacodynamie

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs aux opioïdes μ . Ses principaux effets thérapeutiques sont une analgésie et une sédation. (4)

1.3.3 Tableau d'équivalence des opioïdes utilisés en officine par rapport à la morphine.

Opioïdes	Voie d'administration	Facteur de multiplication
Morphine (<i>Actiskenan*</i> , <i>Moscontin*</i> , <i>oramorph*</i> , <i>sevredol*</i> , <i>skenan* lp</i>)	Orale	1 (Référence)
	Parentérale	3
Buprénorphine (<i>Subutex*</i> , <i>Orobupre*</i> , <i>temgesic*</i> , <i>suboxone*</i>)	Orale	75
	Parentérale	100
Codéine (<i>Dicodin* lp</i> , <i>neo-</i> <i>codion*</i> , <i>Paderyl*</i> , <i>antarene*</i> , <i>claradol codeine</i> , <i>codoliprane*</i> , <i>dafalgan codeiné*</i> , <i>doliprane</i> <i>codéiné*</i> , <i>euphon*</i> , <i>klipal codéiné*</i> , <i>lindilane*</i> , <i>Polery*</i> , <i>prontalgine*</i> , <i>pulmoserum*</i> , <i>tussipax*</i>)	Orale	0,15
	Parentérale	0,23
Fentanyl (<i>Durogesic*</i> , <i>Matrifen*</i> , <i>Abstral*</i> , <i>Actiq*</i> , <i>Breakyl*</i> , <i>Effentora*</i>)	Orale	-
	Parentérale	300
Hydromorphone (<i>sophidone*</i> <i>lp</i>)	Orale	4
	Parentérale	20
Méthadone (<i>Methadone AP-</i> <i>HP*</i> , <i>Zoryon*</i>)	Orale	1,5
	Parentérale	3
Oxycodone (<i>oxsynia*</i>)	Orale	1,5
	Parentérale	3
Tapentadol (<i>Palexia LP*</i>)	Orale	0,4
	Parentérale	-
Tramadol (<i>Biodalgic*</i> , <i>contramal*</i> , <i>Monoalgic*</i> , <i>monocrixo*</i> <i>, Orozamudol*</i> , <i>takadol*</i> , <i>topalgic*</i> , <i>z-</i> <i>amudol*</i> , <i>zumalgic*</i> , <i>ixprim*</i> , <i>zaldiar*</i>)	Orale	0,25
	Parentérale	0,3

Tableau 1: Equivalence entre les différents opioïdes commercialisés. (12)

Pour la voie transdermique, le coefficient multiplicateur de conversion vis-à-vis de la morphine à prendre en compte à l'initiation du traitement est de **150**. (12)

2) Particularités de la voie transdermique

2.1 Rappels anatomiques et physiologiques de la peau

2.1.1 Structure de la peau

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

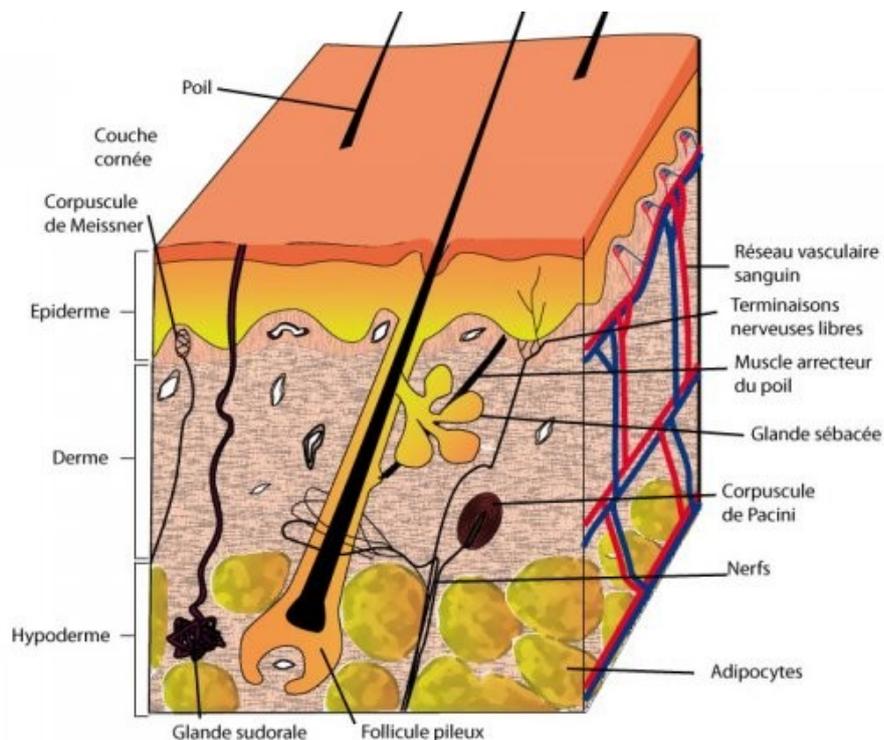


Figure 6: Structure schématique de la peau, coupe transversale. (53)

2.1.2 L'épiderme

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent 4 populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

2.1.3 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreux) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques,

des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme.

2.1.4 L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.

2.1.5 Les fonctions de la peau

La peau est un organe aux proportions particulières. Chez l'adulte, elle couvre une surface d'environ 2 m² et pèse 5 kg en moyenne. En tant que barrière réactive entre l'organisme et le milieu extérieur, elle joue différents rôles primordiaux dans le maintien de l'intégrité de l'organisme.

En premier lieu, la peau permet le maintien de la température corporelle : c'est la **thermorégulation**.

Ensuite, elle a une **fonction barrière**. Étant en contact direct avec l'environnement extérieur, la peau constitue une barrière dynamique qui régule le passage vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'eau, des électrolytes, et de diverses autres substances et qui protège l'organisme contre la pénétration de micro-organismes, d'agents toxiques, contre les rayons UV et contre les agressions mécaniques

La peau est aussi un organe à part entière avec également une **fonction métabolique** capable de synthétiser de la vitamine D à partir des rayons ultraviolets

C'est également un **organe immunitaire** qui détecte et combat les infections et un **organe sensoriel** qui transmet des informations sur la température, le toucher, la douleur, les démangeaisons et les stimuli mécaniques en tous les points du corps.
(53)

2.2 Mécanismes mis en jeu dans la pénétration cutanée

Il y a trois types de mécanismes physiologiques intervenant dans le passage d'un principe actif à travers la peau :

- **La filtration passive** : C'est le passage direct des molécules inférieures 100kDa dans l'espace intercellulaire, les orifices pilo-sébacés et les glandes sudorales.
- **La diffusion passive** : modélisée par la Loi de FICK.

- **Le transport actif** (non prouvé pour les médicaments utilisant la voie transdermique).

2.2.1 La diffusion passive, principal mécanisme de la perméation cutanée

En général, la diffusion passive est le seul critère pris en compte pour le choix d'une molécule pour son utilisation dans la voie transdermique. C'est le mécanisme principal du passage moléculaire transcutané.

La diffusion passive pour le Fentanyl répond à la Loi de FICK :

$$J = \frac{dQ}{dt} = Kp * S * (C1 - C2) \quad \text{où} \quad Kp = D * \left(\frac{K}{e}\right)$$

Avec :

- J : Le taux de diffusion ;
- $\frac{dQ}{dt}$: la vitesse d'absorption ou la vitesse de transfert par unité de surface ;
- Kp : la constante de perméabilité ;
- S : la surface d'application ;
- $C1-C2$: La différence de concentration d'une part et d'autre de la peau;
- D : le coefficient de diffusion de la molécule à travers la peau
- K : le coefficient de partage entre le véhicule et la peau ;
- e : l'épaisseur de la peau ;

Le Fentanyl est un excellent candidat médicament à la voie transdermique, ses caractéristiques correspondent aux critères de la diffusion passive :

- ✓ Faible poids moléculaire : 384 g.mol⁻¹
- ✓ Un caractère lipophile : Log P= 3,94 ; essentiel pour le passage de la couche cornée constituée d'une grande proportion de phospholipides.
- ✓ Mais aussi quelques atouts en milieu hydrophile, étant en majorité ionisé à pH acide et donc ionisé en majorité au niveau cutané car le pH il est plutôt acide,

ce qui lui permet de diffuser au niveau intracellulaire, malgré son caractère lipophile.

2.3 Facteurs influençant l'absorption du fentanyl véhiculé par le dispositif transdermique.

2.3.1 Zone d'application du patch

Il faut au préalable veiller que le patch soit posé sur une peau propre, sèche, glabre (ne pas raser, mais couper les poils) et non irradié. Il faut alterner les sites de poses afin d'éviter les effets indésirables locaux. (13)

A noter que l'ensemble des dispositifs de fentanyl transdermiques ne sont pas contre-indiqués avec une IRM (examen imagerie par résonance magnétique). En effet, ces patchs ne contiennent pas de métaux. Mais, par précaution, il est préférable d'ôter le patch pendant l'examen (14).

Le patch peut être appliqué sur une surface plane le haut du corps (thorax, dos et bras). La pose sur le bas du corps (cuisse) n'est pas recommandée.

A éviter : Le dos ainsi que les zones de plis (creux axillaire, aine, coude, etc....).

2.3.2 La température

L'augmentation de la température influence sur plusieurs niveaux la pharmacocinétique du fentanyl transdermique :

- En premier lieu, l'hyperthermie provoque une vasodilatation et une augmentation de l'afflux sanguin cutané. Ce qui a pour effet une augmentation de l'absorption.
- Une augmentation de la sudation qui influera sur le pH cutané, pouvant le rendre plus acide et donc favoriser la forme ionisée du fentanyl. Celle-ci favorise la pénétration intracellulaire du fentanyl.
- Au niveau sanguin, l'augmentation de la température modifie le pKa du fentanyl et favorise la forme non ionisée. Ce qui engendre une augmentation du fentanyl libre circulant (par diminution des forces de liaisons faibles dont la liaison aux protéines plasmatiques). (15)

Les études ont prouvé qu'une élévation de la température corporelle à 40°C augmente l'absorption du fentanyl de 33% (16)

Une vigilance accrue sur les signes de surdosage est nécessaire en cas d'hyperthermie (fièvre, exercice physique, etc....)

A bannir : les sources externes de chaleurs ; bouillottes, radiateur, sauna, coussins électriques, sièges chauffants, etc.

De plus, les données de pharmacovigilances ont déjà remonté des cas de surdosages liés à l'exposition solaire en période de canicule (bronzage) chez des sujets portant un dispositif transdermique de fentanyl.

2.3.3 Contrainte mécanique

Toute contrainte mécanique peut altérer la structure du dispositif transdermique et donc modifier la cinétique de libération du PA. Une augmentation de la pression à l'intérieure du patch va modifier la cinétique de libération de manière imprévisible en fonction de la technologie du patch ou des éventuels perturbation structurelle engendrée (exemple : perforation de la matrice maîtrisant le flux de libération du principe actifs, diminution de la viscosité, etc...)

2.3.4 Variations liées à l'âge et à la qualité de la peau

La qualité de la peau joue un rôle fondamental. L'absorption de principes actifs à partir de dispositifs transdermiques augmente considérablement lorsque l'effet barrière de la peau est diminué. Il convient donc d'éviter d'utiliser les patches de fentanyl en cas de pathologie dermatologique type eczéma, atopie, de déficits en acide gras essentiel (en cas de dénutrition).

A l'inverse on sait que la perméation cutanée diminue avec l'âge et donc l'absorption du fentanyl est moins élevée chez les sujets âgés (19).

Le pharmacien américain Berry (Hospice of Wake County, USA) évoque en août 2004 dans le forum "bulletin board" la pharmacocinétique du fentanyl transcutané. « Du fait du caractère lipophile de cette molécule, l'absorption transcutanée serait modifiée chez la personne âgée dénutrie. Cette dernière connaît en effet une baisse de la composition lipidique de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané. Dans ces conditions, le patch contiendrait encore du fentanyl lors de son ablation à la 72^{ème} heure. Cette situation amène l'auteur à remettre en cause, dans le cas de ces malades dénutris, les équivalences classiques entre le fentanyl transcutané et la morphine orale.

Les hypothèses émises par ces auteurs retiennent l'attention :

1) La vasodilatation cutanée : elle peut être causée par la fièvre, mais aussi par la rétention de CO₂ lorsque la dépression respiratoire apparaît. Non seulement l'extraction du fentanyl peut être augmentée à partir du patch, mais encore le relargage de cette substance liposoluble dans tout l'organisme, à partir du tissu cellulaire sous-cutané, serait accru. Ce dernier mécanisme serait bien plus important que le relargage à partir du patch.

2) La réduction de la liaison aux protéines sériques : le fentanyl est fortement lié aux protéines sériques. Cette situation est modifiée par l'acidose qui va diminuer cette liaison. Or, l'acidose est la conséquence de la dépression respiratoire. La quantité de fentanyl en circulation va être accrue par ce mécanisme.

3) La saturation des graisses de l'organisme : en théorie, il ne devrait pas être possible de saturer les graisses du corps entier avec une substance liposoluble. Toutefois, chez des patients souffrant de cachexie sévère, pouvant perdre jusqu'à 80 % de leur masse grasse, ce problème pourrait se poser avec acuité.

Les deux premiers mécanismes pourraient expliquer le caractère inopiné de la toxicité du fentanyl, en particulier chez des patients âgés fragiles présentant une infection fébrile. » (17)

3) Présentation de la spécialité DUROGESIC dispositif transdermique en France

3.1 Évolution de l'AMM depuis sa mise sur le marché français

3.1.1 Mise sur le marché des dosage 25, 50, 75 et 100 microgrammes/h(18)

4 février 1997

Le Durogesic dispositif transdermique proposé par le laboratoire JANSSEN-CILAG S.A* a obtenu son AMM le 4 février 1997 pour les présentations :

DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 2,5 mg/10 cm², sachet (B/5)

DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 5 mg/20 cm², sachet (B/5)

DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 7,5 mg/30 cm², sachet (B/5)

DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 10 mg/40 cm², sachet (B/5)

C'est le premier médicament à base de fentanyl utilisant la voie transdermique introduit sur le marché français. Sa seule indication initiale est le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Elle obtient un SMR important et est remboursée à 65%.

Cette spécialité fut une alternative innovante aux formes orales qui souffraient d'effets indésirables propres à leur mécanisme d'action : troubles digestifs et un effet de passage hépatique (Cyp4A5). La voie transdermique est alors une alternative de choix à la voie intraveineuse (2)

3.1.2 Mise sur le marché du dosage 12,5microgrammes/h(19)

17 novembre 2005

Nouvelle AMM pour le **DUROGESIC 12 microgrammes/heure (2,1 mg/5,25 cm²), dispositif transdermique 5 sachets polytéréphtalate (PET) polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium de 1 dispositifs : 369 851-5.**

Obtenu le 17 novembre 2005 avec pour mêmes indications que les autres dosages déjà commercialisés. La dose réelle est de 12,5µg/h mais il est inscrit « 12µg/h » afin d'éviter la confusion avec le dosage 125µg/h déjà existant.

Ce dosage plus faible arrive en complément, notamment pour les patients ayant reçu pour la première fois de la morphine. SMR important.

3.1.3 Extension de l'AMM aux enfants à partir de 2 ans (20).

20 février 2008

L'AMM est étendue aux enfants de 2 à 16 ans aux mêmes indications que l'adulte.

Le mode d'administration précise : « Chez le jeune enfant, le patch doit être appliqué préférentiellement au niveau de la partie supérieure du dos pour éviter que l'enfant puisse le retirer. »

L'AMM précise que le patch ne doit être administré qu'aux enfants âgés de 2 à 16 ans tolérant les opioïdes et recevant une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Pour calculer la dose de DUROGESIC à administrer à partir de la dose de morphine orale par 24 h, il convient d'utiliser la table de conversion ci-dessous, fournie à titre indicatif :

Tableau 2: Table de conversion entre les doses de morphine orale et les doses de Durogesic transdermique. (21)

Voie orale Dose de morphine/24 h (mg/j)	Doses de DUROGESIC recommandées à titre indicatif en fonction des doses de morphine/24 heures (chez l'enfant de 2 à 16ans)
30-44	12µg/h
45-134	25µg/h

Dans les études cliniques, ces intervalles de dose de morphine orale ont été utilisés comme base de conversion à DUROGESIC.

L'étude finkel et al (2005) (21) conclue que la conversion de doses de DUROGESIC supérieures à 25 µg/h chez la population pédiatrique est comparable à celle adulte.

A noter : Chez les enfants traités à plus de 90mg de morphine, aucune recommandation sur la conversion morphine-durogesic n'est disponible, en absence de données et d'études scientifiques suffisantes.

L'étude de hunt et al (2001) (22) précise les doses correspondantes au relai morphine-durogesic ; 30 mg à 45 mg de morphine orale par jour ou une dose d'opioïde équivalente correspond à un dispositif transdermique DUROGESIC 12µg/h.

La table de conversion ne doit pas être utilisée pour le passage d'un traitement par DUROGESIC à la morphine ni aux autres opioïdes en raison du risque de surdosage.

L'antalgie pouvant être insuffisante durant les 24 premières heures, la poursuite de la morphine orale est recommandée durant les 12 premières heures de pose du patch (afin de compenser le retard d'effet du dispositif transdermique).

Une surveillance de 48 heures est recommandée après la pose du patch, le pic d'efficacité ayant lieu 24h à 48h après la pose, elle permet de veiller aux risques de surdosage qui peuvent apparaître. Notamment : bradycardie et bradypnée et hypoventilation

Une surveillance supplémentaire de 48h est recommandée après toute augmentation du dosage. Les adaptations posologiques doivent être réalisées par paliers de 12 µg/h. (23)

3.1.4 Extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses(24).

10 mars 2008

Nouvelle indication incluant les douleurs non cancéreuses introduite le 10/03/2008. Les données du dossier s'appuient sur les lombalgies et l'arthrose du genou et de la hanche.

Le SMR est jugé insuffisant pour cette indication et ne propose donc aucun remboursement. Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse. Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication « traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ».

3.1.5 Avis favorable pour la prise en charge de certaines douleurs non cancéreuse.

8 février 2017

L'extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses, introduite en 2008 dans l'AMM, obtient un avis favorable de la HAS pour son remboursement le 8 février 2017. (25)

Le 19/03/2014, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer le service médical rendu des opioïdes forts indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques pour lesquelles elle n'avait pas émis d'avis spécifique dans ces indications. Le champ des indications retenues était notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose. Les douleurs post-opératoires modérées à sévères et les douleurs aiguës de type coliques néphrétiques étaient exclues du champ de la réévaluation. Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie

chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés

- insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

3.2 Formes génériques arrivées sur le marché

3.2.1 Premiers génériques ayant obtenus leurs AMM en France

Tableau 3: Premiers génériques arrivés sur le marché. (26) (27)

Nom de la spécialité	Laboratoire	Date d'octroi de l'AMM
Matrifen 12, 25, 50, 75 et 100µg/h.	Nycomed (rachat par TAKEDA en 2011)	25 juin 2008(26) (AMM obtenue par reconnaissance mutuelle) Assimilé au groupe des génériques du Durogésic
Fentanyl Winthrop	Winthrop	10 décembre 2008(27) (première AMM pour un laboratoire générique en France)
Fentanyl Ratiopharm	Ratiopharm	

3.2.3 Liste non exhaustive des spécialités génériques arrivées par la suite

Fentanyl Biogaran, EG, Mylan, Sandoz, Teva et Zentiva.

3.3 Rappel des caractéristiques techniques évaluées dans le dossier d'AMM

L'agence européenne du médicament (EMA) a mis en place une nouvelle directive applicable aux médicaments transdermiques le 23 octobre 2014(28)

Cette directive revient sur les différentes exigences concernant :

- La description et la composition du produit médicamenteux
- Son développement
- Sa fabrication
- Les caractéristiques des excipients
- Les contrôles de production
- Les caractéristiques du conditionnement
- Les études de stabilités du patch.

Toutes ces données doivent être appuyées d'études in vivo pour : la libération du médicament, les études adhérences du patch et la perméation cutanée du/des principes actifs.

Ces études in vivo seront comparées aux résultats des études cliniques pour justifier l'intérêt du nouveau médicament.

3.3.1 Focus sur l'obligation du fabricant de concevoir un système de fermeture du produit inviolable pour la sécurité des enfants

La directive de l'agence européenne du médicament rappelle que les médicaments présentant un risque de préjudice important pour les enfants doivent se conformer à la législation vis à vis du risque d'ingestion involontaire.

Le fentanyl est concerné par cette mesure et les dispositifs transdermiques doivent être accompagnés d'un système de fermeture inviolable après leurs utilisations.

Conforme à la norme *EN 14375:2003 / AC : 2006 (Child-resistant non-reclosable packaging for pharmaceutical products - Requirements and testing)*(29).

3.3.2 Focus sur les exigences qualités concernant l'adhésivité notamment la prévention du détachement du patch (section 4.2.6.3 directives EMA du 23/10/2014)

La nouvelle directive précise la nécessité de réalisation d'une multitude de tests, in vitro et in vivo. (28)

3.3.2.1 Tests d'adhérences in vitro

Les tests d'adhérences in vitro ont pour but de caractériser les performances d'adhérences ainsi que les propriétés visco-élastiques des patchs. Ils évaluent :

- L'adhérence du patch à une surface comparable à la peau (standardisée pour pouvoir être comparée aux autres dispositifs transdermiques)
- L'enlèvement de la feuille protectrice détachable protégeant la face adhésive :

Celle-ci doit être facilement détachable au moment de la pose, mais doit être stable pour ne pas se détacher elle-même pendant son stockage au risque d'altérer les performances du patch.

- Évaluation de la résistance au pelage du patch (résistance du patch collé lorsqu'on essaie de le détacher). Cette force est mesurée et est comparée aux normes exigées
- Résistance de l'adhésivité du patch soumis aux forces de cisaillement.

Ce test permet d'évaluer le patch lorsqu'il sera appliqué sur la peau. Celle-ci étant souple elle peut se resserrer et générer une force de cisaillement à sa surface. C'est pour cela qu'on recommande d'appliquer le patch sur une surface plane à l'écart des zones de plis (Éviter les zones de jonction des articulations : coude, épaule, etc.)

3.3.2.2 Tests d'adhérences in vivo

Les tests d'adhérences in vivo sont obligatoires, ils doivent être menés chez un nombre représentatif de sujet afin que les conclusions obtenues soient valides. Ils peuvent être effectués en même temps que les études de pharmacocinétique ou dans une étude indépendante avec des patients ou des volontaires.

■ Conditions des tests :

- 1) Ils doivent être réalisés sur la même durée que l'utilisation du patch (72 heures pour les patchs de fentanyl)
- 2) Avec des modèles utilisés similaires à ceux qui seront commercialisés.

3) Pour les patchs transdermiques possédant plusieurs dosages :il faut, au minimum, effectuer les tests sur le plus petit patch et le plus grand. (pour le fentanyl ; le dosage 12µg/h et le 125 µg/h

■ L'évaluation se porte à minima sur :

➤ Les sites d'applications

Permet d'évaluer l'adhérence sur les différents endroits du corps → un des critères permettant la justification des sites d'applications du patch.

➤ Le temps d'application du patch transdermique

On retrouvera les études menées sur les performances d'adhésion du patch au cours du temps

➤ La formation de résidus lors du retrait de la feuille protectrice amovible (celle protégeant la face adhésive, que l'on retire au moment de la pose du patch)

➤ La formation de résidus sur la peau lors du retrait du patch

➤ Mesure de l'écoulement à froid :

C'est le phénomène lié à l'écoulement de la substances adhésive vers les bords dû à la pression exercée pendant son application (ou pendant son utilisation : mouvement du patch, pliure). Elle se caractérise par la formation d'un anneau sombre autour du patch.

➤ La résistance aux comportements humains :

Ce test évalue l'adhésivité du patch exposé aux comportements humains classiques : le risque de retrait pendant une activité sportive, pendant la toilette (passage d'un gant humide par exemple), à l'application d'une crème hydratante, durant une séance de natation, de sauna, pendant le sommeil, etc...

Ce test évalue également le risque de transfert accidentel du patch aux partenaires ou à la famille.

4) Technologies des patches transdermiques utilisées pour le fentanyl en France

4.1 Le dispositif Durogesic* réservoir jusqu'à 2005 (*Ne se fait plus*)

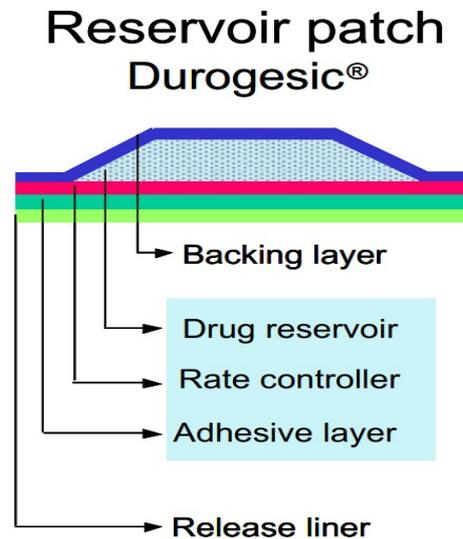


Figure 7: Schéma de l'organisation d'un dispositif Durogésic réservoir. (31)

Les systèmes transdermiques de type réservoir sont constitués de 5 parties :

- une feuille protectrice externe imperméable à l'eau
- un réservoir où le principe actif est en suspension (ou en solution en fonction du PA)
- une membrane de contrôle de libération (semi-perméable).
- Une couche adhésive (en silicone, généralement).
- un film protecteur interne détachable non adhésif (ôté au moment de l'application). (30)

Dans le système réservoir, le PA se trouve sous la forme d'une suspension emprisonnée entre l'enveloppe externe et une membrane, située à la face interne du patch, assurant la libération contrôlée du principe actif. C'est cette notion de

membrane régulatrice qui caractérise les systèmes réservoirs. La limite des systèmes réservoir et que pour que la diffusion soit continue, il faut que la quantité de principe actif présente dans celle-ci soit encore très importante.

Concernant le Durogesic réservoir, le fentanyl était dispersé dans un mélange eau-éthanol.

L'inconvénient majeur du système Durogesic réservoir est que la concentration dans le réservoir nécessaire pour une diffusion constante doit être maintenue au-dessus de 80% (cinétique d'ordre 1). De ce fait, les patchs étaient conçus de telle manière qu'il restait encore du PA en excès dans le réservoir après leurs utilisations. En cas de fuite, par exemple : dommage mécanique, coupure, déchirure ou une fente du cordon de soudure, le patch restait très dangereux si ingéré par une tierce personne. Autre défaut de cette technologie ; la couche adhésive avait tendance à être moins performante. L'étude clinique portant sur l'adhésivité du patch fournie dans le dossier d'AMM montre que l'adhésivité des patchs réservoirs étaient jusqu'à deux fois moins efficaces que ceux ayant la technologie D-trans.(31)

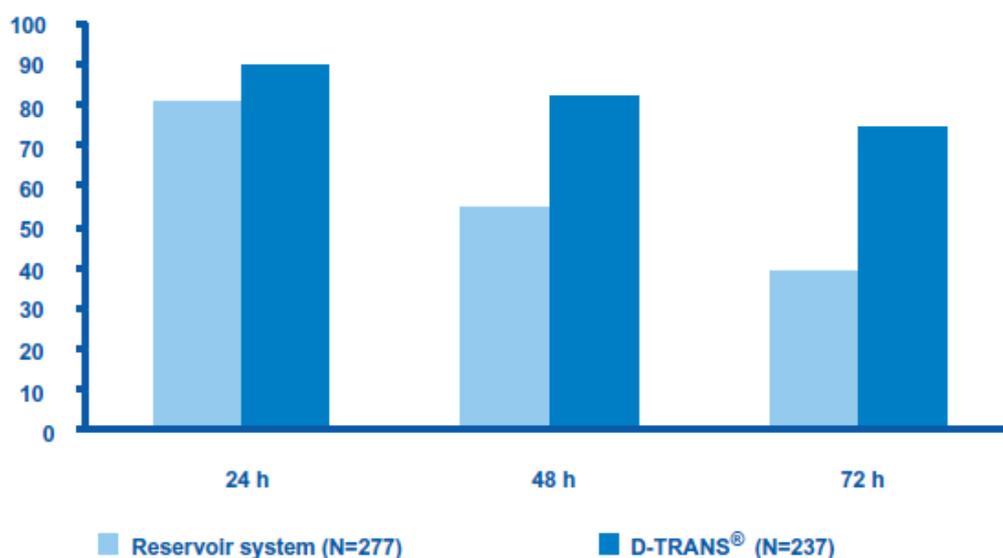


Figure 8: Adhésivité du Durogesic réservoir vs nouveau Durogesic D-Trans (2006), proportion des patients ayant plus de 90% du patch collé 72heures après l'administration (étude clinique dossier AMM, 2004)

4.2 Les dispositifs matriciels à partir de 2006

Dans le système matriciel, la matrice contenant le principe actif assure le contrôle de la libération de ce dernier (et peut faire également office de couche adhésive).

Il existe deux types de dispositifs transdermiques matriciels actuellement sur le marché :

- ➔ Les Matrices adhésives en polyacrylate commercialisé en 2005 par le laboratoire janssen-cilag sous le nom de Durogesic D-Trans (ou Durogesic SMAT, en Allemagne).
- ➔ Les Matrices multicouches avec membrane régulatrice et membrane adhésive. Commercialisé par le laboratoire Nycomed pour le Matrifen* à partir de 2008. (le dispositif Matrifen est enregistré dans le groupe des génériques du Durogésic).

Ces deux systèmes matriciels se sont montrés bio-équivalents (32).

4.2.1 Les matrices adhésives en polyacrylates (technologie D-Trans)

Matrix patch Durogesic® DTrans®

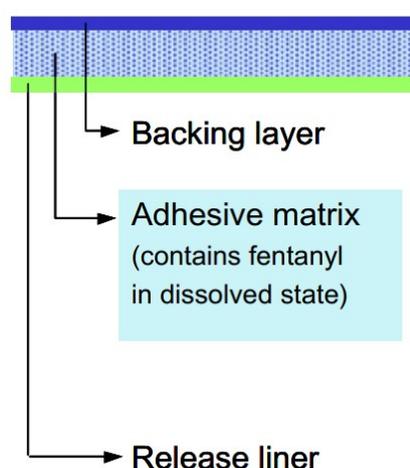


Figure 9: Schéma de l'organisation d'un dispositif Durogésic* matriciel. (30) (31)

C'est un système constitué de trois parties :

- une feuille protectrice externe imperméable à l'eau
- Une matrice adhésive en polyacrylate semi-solide où est diffusé le Fentanyl

- Un film protecteur interne détachable non adhésif

Cette technologie simplifie les dispositifs, c'est la matrice en polyacrylate qui contrôle la libération du fentanyl tout en jouant le rôle d'adhésif sensible à la pression (PSA).

4.2.2 Les matrices multicouches type Matrifen*

Matrix patch Matrifen®

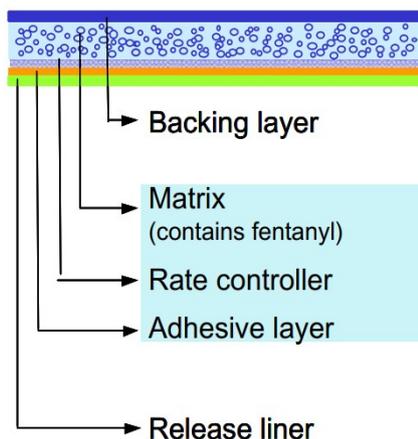


Figure 10: Schéma de l'organisation d'un dispositif de fentanyl multicouche type Matrifen*. (32)

C'est un système constitué de cinq parties :

- Un feuillet externe protecteur imperméable à l'eau
- une matrice huileuse : par exemple : hydroxypropyl cellulose/diméticone, résine de silicate ou résine de colophane où est dispersé le citrate de fentanyl
- Un feuillet régulateur de vitesse (acétate d'éthyle vinyle)
- Un feuillet adhésif en silicone (adhésif sensible à la pression)
- Un film protecteur interne détachable non adhésif

Les Matrices multicouches type Matrifen sont constituées d'une matrice principale lipophile où est dispersés en gouttelette, sous forme « micro-réservoir », le fentanyl. Il s'y ajoute une couche de contrôle de vitesse et une couche adhésive en silicone

Cette technologie concerne également les génériques : Fentanyl Biogaran et Fentanyl Sandoz.(32)

4.3 Compositions des dispositifs disponibles en France

Tableau 4: Composition détaillée des dispositifs transdermiques commercialisés.
Sources : Résumé des caractéristiques produit et VIDAL (5).

Marque	système	Couche de support protectrice (face externe)	Feuille protectrice détachable (face interne)	Couche adhésive	Couche de médicament	Membrane libératrice
Durogesic	Matrice adhésive (Technologie D-TRANS ou SMAT)	Film de polyester/copoly mère d'éthylène-acétate de vinyle	Film de polyester siliconé	Adhésif polyacrylate	Dispersé dans la couche adhésive	Aucune
Fentanyl Biogaran	Matrice type Matrifen*	Film téréphtalate de polyéthylène (PET) /	Film téréphtalate de polyéthylène (PET) avec un revêtement de libération au fluorocarbone	Adhésif siliconé	Gouttelette de PA dilué dans du Polydiméthylsiloxane, résine de silicate).	Acétate d'éthylène vinyle.
Fentanyl EG	Matrice adhésive (Technologie D-TRANS ou SMAT)	Feuille de polypropylène	Film de téréphtalate de polyéthylène siliconé	Adhésif polyacrylate	Dispersé dans la couche adhésive	Aucune
Fentanyl Mylan	Matrice adhésive (Technologie D-TRANS ou SMAT)	Film polyéthylène téréphtalate/acétate d'éthylène vinyle	Film polyester siliconé	Adhésif polyacrylate	Dispersé dans la couche adhésive	Aucune
Fentanyl Sandoz	Matriciel multicouche type Matrifen	Feuillet de polyéthylène téréphtalate	Feuillet siliconé de polyéthylène téréphtalate	Adhésif siliconé	Huile de soja raffinée, résine de colophane hydrogénée, poly)	2-éthylhexyl-acrylate, vinylacétate

Fentanyl Teva	Matrice adhésive (Technologie D-TRANS ou SMAT)	Feuille de polypropylène	Film de téréphtalate de polyéthylène siliconé	Adhésif polyacrylate	Dispersé dans la couche adhésive	Aucune
Fentanyl Zentiva	Matrice adhésive (Technologie D-TRANS ou SMAT)	Feuille de polypropylène	Film de téréphtalate de polyéthylène siliconé	Adhésif polyacrylate	Dispersé dans la couche adhésive	Aucune
Matrifen	Matriciel multicouche type « micro réservoir » géré par une membrane libératrice	Film polyéthylène téréphtalate	Film polyester recouvert de fluoropolymère	Adhésif siliconé	Dipropylène glycol, hydroxypropyl cellulose, diméticone (<i> système de gouttelette de dipropylène glycol contenant du fentanyl réparties dans une matrice d'huile</i>)	Acétate d'éthyle vinyle

Les dispositifs transdermiques disponibles actuellement sont basés sur deux technologies :

- Le principe Durogesic et les génériques des laboratoires : EG, Mylan, Teva et Zentiva sont basés sur la technologie D-TRANS avec un adhésif en polyacrylate.
- Les génériques avec la technologie multicouche à adhésif en silicone : Matrifen, Sandoz et Biogaran.

4.4 Caractéristiques techniques des patchs de fentanyl

Les dispositifs commercialisés ont des dimensions hétérogènes [ANNEXE 1] sauf pour le princeps Durogesic* et le générique Mylan qui ont les mêmes dimensions et quantités totales de fentanyl contenues.

Le générique Sandoz partage les mêmes dimensions de surfaces avec le princeps Durogesic* et le générique Mylan, cependant ses quantités totales en fentanyl différent de ceux-la. (33)

4.5 Comparaison de l'adhésivité des dispositifs en polyacrylate et silicone

Les dispositifs transdermiques actuellement commercialisés n'ont pas le même adhésif sensible à la pression (PSA) : pour le système D-Trans c'est un adhésif en polyacrylate et pour les dispositifs type Matrifen c'est un adhésif en silicone.

L'étude de bio-équivalence (32) donne un excellent score d'adhésion pour les deux systèmes :

Tableau 5: Comparaison des scores d'adhésivité entre le polyacrylate et le silicone. (32)

Le score varie entre 0 et 4 : • 0 ; plus de 90 % des patchs adhère toujours à la surface 72 heures après la pose • 4 : la totalité du patch est décollé 72 heures après la pose du patch.

Type de dispositif	Matrice adhésive (PSA)	Moyenne du score d'adhésivité 72h après pose du patch
D-trans	polyacrylate	0,2±0,5
Matrifen	silicone	0,5±0,7

Par conséquent l'adhésif en polyacrylate et l'adhésif en silicone utilisés dans les dispositifs transdermiques actuellement commercialisés n'ont pas de score d'adhésivité significativement différent. Ils sont équivalents.

II) État des lieux de la consommation des patchs de fentanyl et analyse des risques de mésusages.

1) État des lieux de la consommation d'opioïdes en France

Le fentanyl transdermique est de plus en plus utilisé par les médecins généralistes, malgré les restrictions de délivrance (listé stupéfiant, ordonnance sécurisée obligatoire, impossibilité de renouvellement, fractionnement des doses à 14 jours, etc.). Le réseau d'addictovigilance français remonte un certain nombre de délivrances hors AMM concernant le fentanyl (surtout pour la forme transmuqueuse), qui peuvent s'expliquer par un recours trop rapide aux opioïdes forts pour soulager les douleurs rebelles aux antalgiques de première intention ou, parfois, une pression des patients pharmacodépendants

1.1 Evolution de la consommation en France (2006 à 2017)

La consommation d'antalgiques non opioïdes reste majoritaire en France. Elle est passée de 54 % du total des antalgiques consommés en 2006 à 78%* en 2017 (34) :

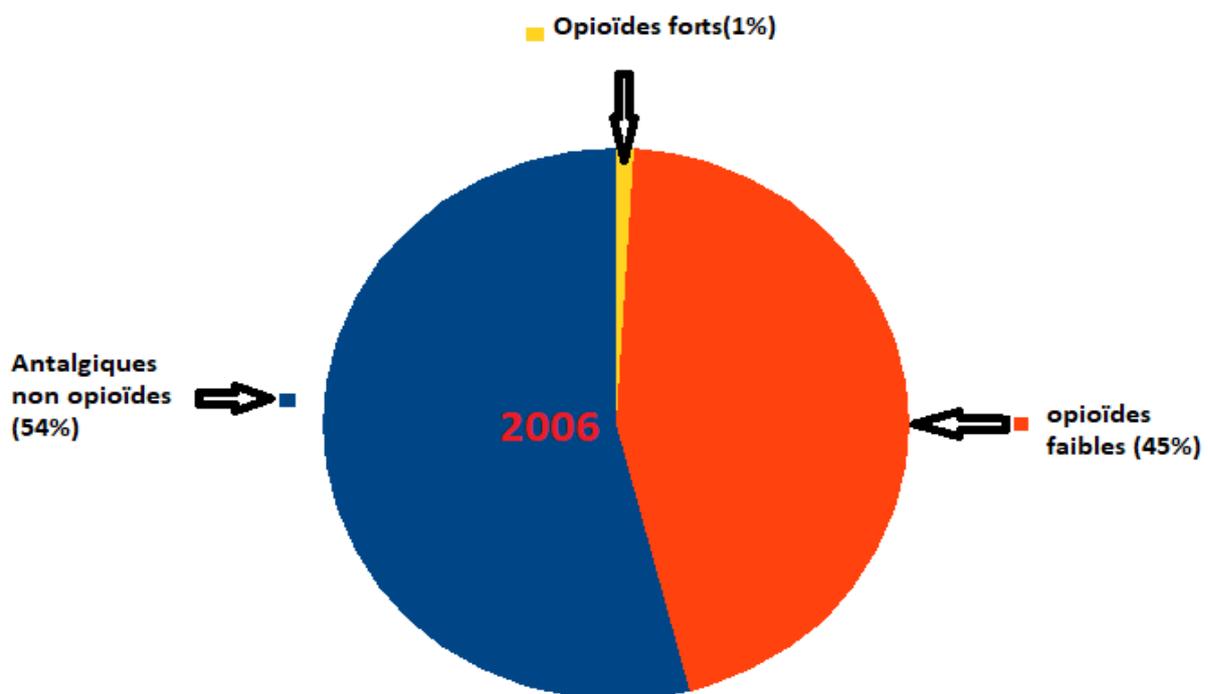


Figure 11: Répartition de la consommation d'antalgique en 2006. (34)

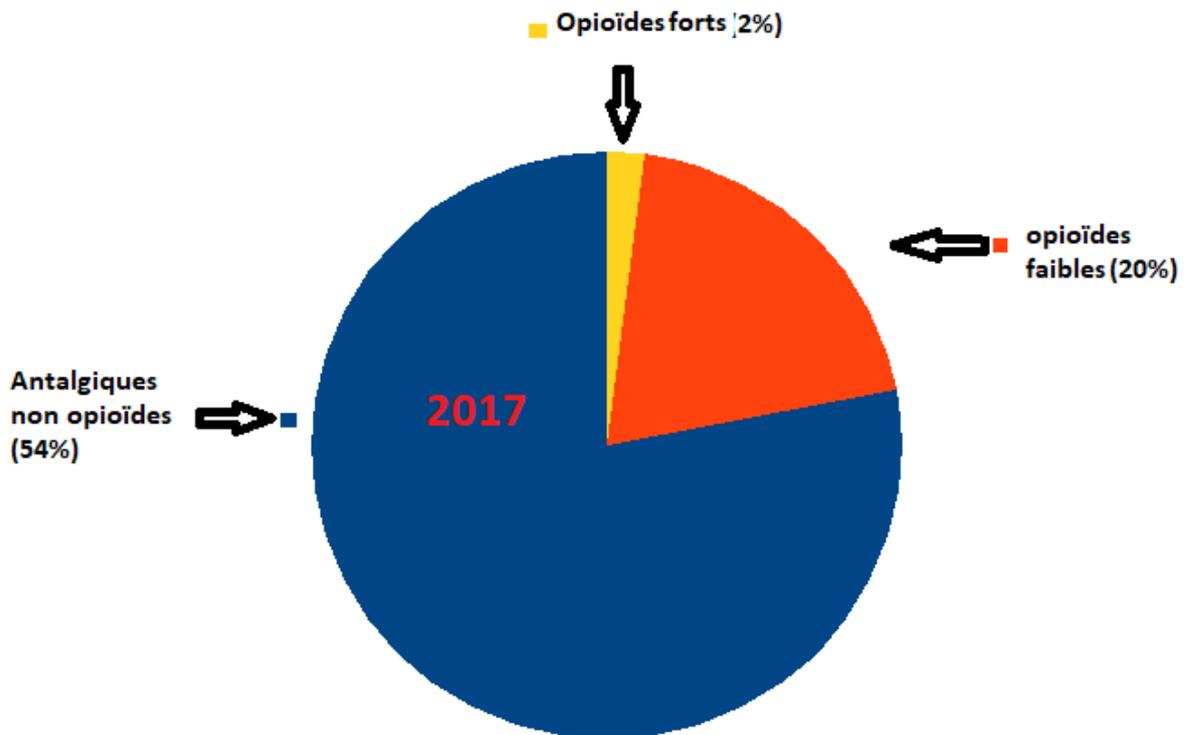


Figure 12: Répartition de la consommation d'antalgique en 2017. (34)

Cela a été favorisé par le retrait de l'association dextropropoxyphènes/paracétamol (*di-antavic** et *génériques*) en 2011(35). Les antalgiques opioïdes faibles ont diminué de 59%* sur cette période.

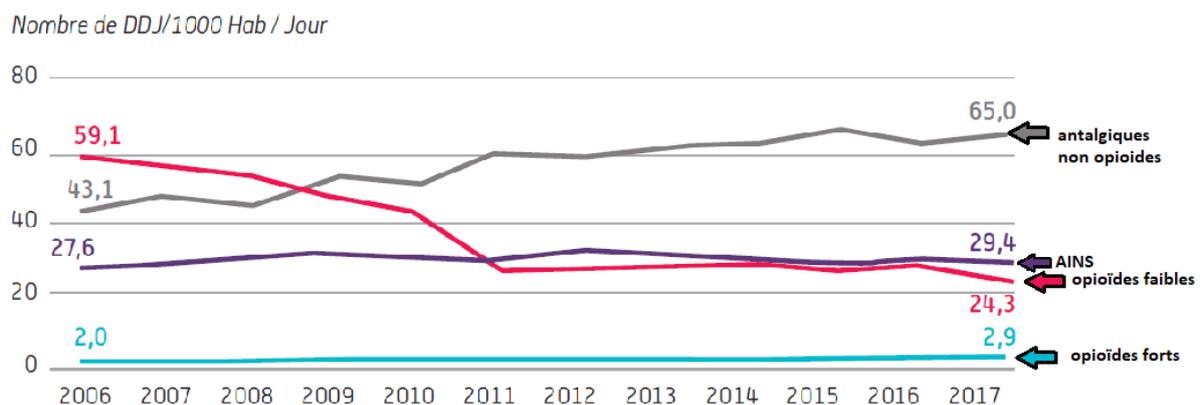


Figure 13: Evolution de la consommation des antalgiques en France de 2006 à 2017. Critère: dose définie journalière (DDJ) pour 1000 habitants par jour. sources: Monzon E. et Richard N.(ANSM 2019), IMS MIDAS et données publiques

Cependant, on observe une augmentation de la consommation des opioïdes forts de 45 %. Notamment, l'oxycodone (+738%*), le fentanyl transdermique (+78%*) et le fentanyl transmuqueux (+339%*).

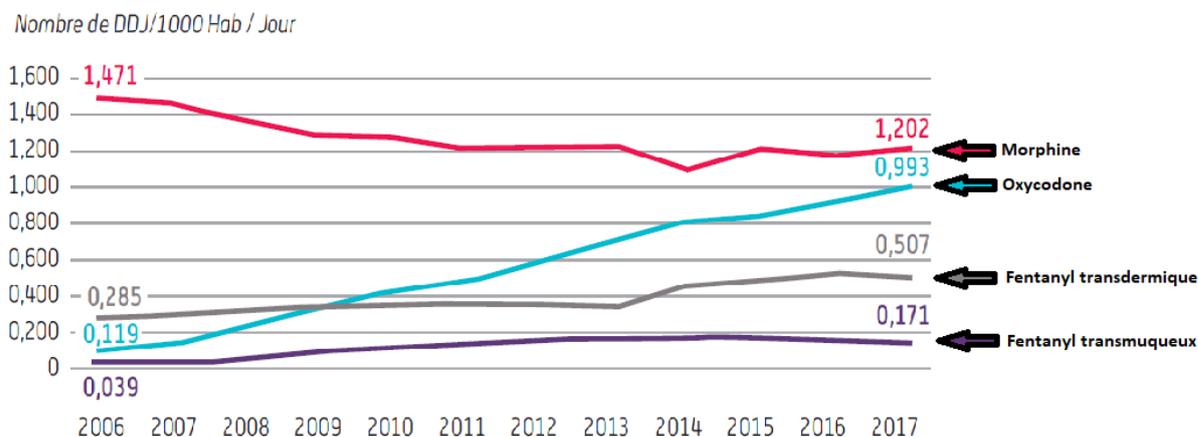


Figure 14: Illustration 1: Evolution de la consommation des opioïdes forts en France de 2006 à 2017. Critère: dose définie journalière (DDJ pour 1000 habitants par jour. sources: Monzon E. et Richard N.(ANSM 2019), IMS MIDAS et données publiques

La consommation de fentanyl transdermique a fortement augmenté depuis 2006 à 2012 puis s'est stabilisée et est en baisse depuis 2015. C'est principalement par les prescriptions en ville que cette augmentation s'explique ; elle est passée de 0,24 en 2006 à 0,46 dose définie journalière pour 1000 habitants/jour. Alors qu'à l'hôpital sa consommation reste stable depuis 2006 avec 0.05 DDJ/1000hab/J

*Indicateur de consommation : Dose définie journalière (DDJ) de 2006 à 2017 (34)

1.2 Répartition des ventes entre le princeps et ses génériques.

Le Durogesic princeps (Janssen & cilag SAS) reste très largement le principal dispositif délivré vis-à-vis de ses génériques. En 2015, la vente des génériques représentait seulement 6 % des ventes totales (36).

Plusieurs raisons peuvent expliquer la faible pénétration des génériques sur le marché :

- Le Durogesic* est un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE), sa substitution est conditionné par une mise en garde concernant le groupe de ses génériques : « *Compte tenu des variations interindividuelles qui pourraient survenir chez certains patients âgés ou certains enfants et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, **une surveillance attentive du patient en cours de traitement est particulièrement nécessaire en cas de changement de spécialité à base de fentanyl** (spécialité de référence par spécialité générique, spécialité générique par spécialité de référence ou spécialité générique par spécialité générique).* »
- Possibilité de délivrance du princeps sans contrainte d'avance de frais : tiers payant contre générique non obligatoire pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE).
- Ralentissement supposé par le laboratoire princeps (Janssen&cilag) freinant l'entrée sur le marché des laboratoires génériques. Le laboratoire Ratiopharm a saisi en 2009 la haute autorité de concurrence pour « pratiques de dénigrement » et a eu gain de cause. (37,38)

1.3 Répartition des délivrances du fentanyl transdermique par indications

Dans l'enquête réalisée en 2015 par le groupe de travail d'addictovigilance (ASOS) portant sur les indications des dispositifs fentanyl transdermique prescrits. Le dispositif fentanyl transdermique a été prescrit (39) :

- Pour 40 % des cas ; des douleurs d'origines cancéreuses
- Pour 31 % des cas ; des douleurs rhumatologiques
- Pour 14 % des cas ; des douleurs neurologiques
- Pour 15 % des cas ; autres indications (douleurs post-traumatiques, douleurs liées à un ulcère, douleurs liées à un soin douloureux, douleurs post-opératoires).

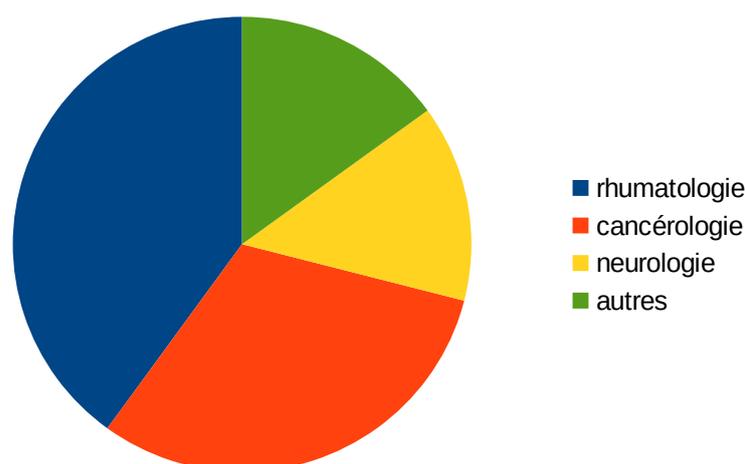


Figure 15: Part des prescriptions de fentanyl transdermique par indications. Sources: enquête addictovigilance ASOS, CEIP-A de bordeaux. 2015

La grande majorité des prescriptions d'opioïdes (fort et faible) concernent des douleurs d'origine non cancéreuse. En 2015, 90 % des prescriptions d'opioïdes concernaient des douleurs non cancéreuses. (40)

On observe depuis 2004 une augmentation des prescriptions de fentanyl pour traiter des douleurs chroniques non cancéreuses avec une augmentation significative de la

proportion des patients traités par fentanyl (+63%) et par oxycodone (+1280%) jusqu'à 2017 :

Ces augmentations corrént avec l'augmentation des prescriptions en ville, notamment par des initiations de traitement par les médecins généralistes.(54)

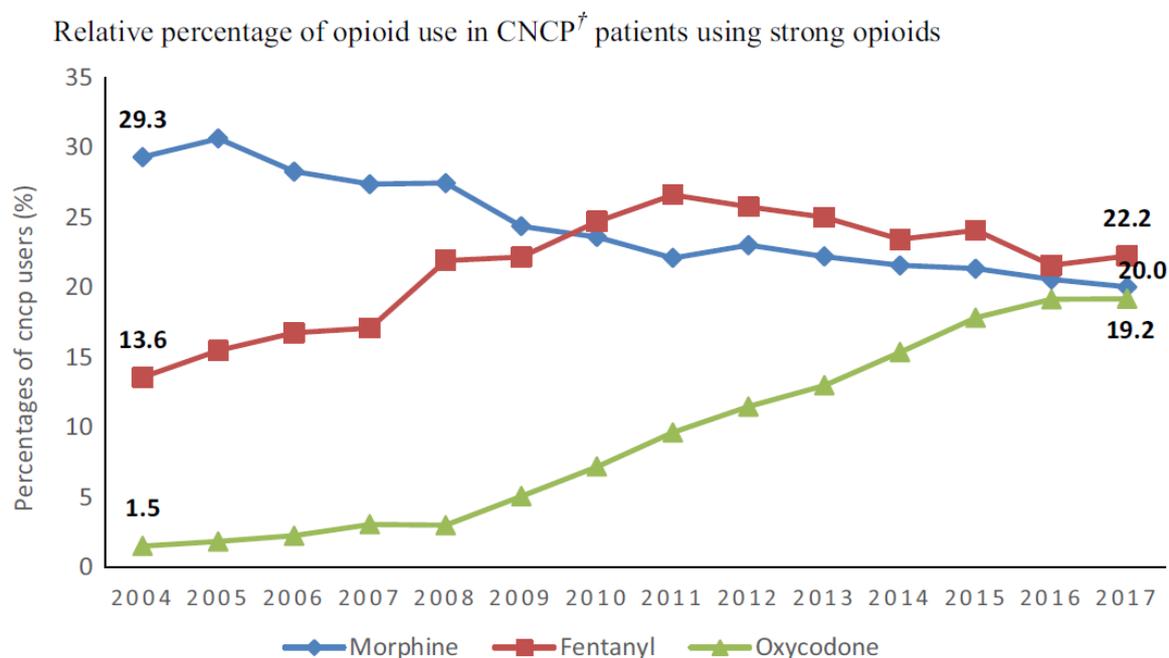


Figure 16: Evolution de la part des prescriptions d'opioïdes forts pour le traitement de douleurs chroniques non cancéreuse (2004 à 2017)

(54)

2) Présentation des différents outils de pharmacosurveillance des antalgiques opioïdes

La pharmacosurveillance des médicaments psychoactifs est coordonnée à l'échelle nationale par deux principaux pôles ; la pharmacovigilance et l'addictovigilance.

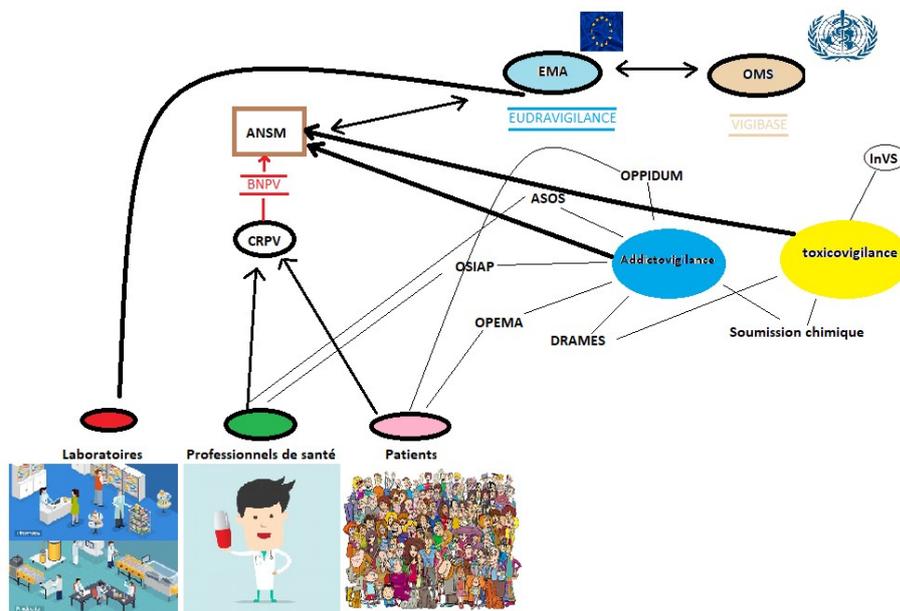


Figure 17: Illustration schématique du système français de surveillance des opioïdes. Banque d'image libre de droit, Oumaouche Samy, 2021

L'objectif de ces organismes de surveillance est, en plus du rôle de surveillance des effets indésirables comme pour tout médicament, de prendre mesure du risque de mésusage de ces substances psychoactives.

Différentes problématiques sont en lien avec le risque de mésusage :

➤ **Les usages problématiques :**

→ pharmacodépendance, comportement transgressif.

➤ **Les intoxications accidentelles**

→ Contre-indication physiologique (par exemple : insuffisance rénale),

→ Interactions médicamenteuses (inhibiteur CYP450),

→ Utilisation chez un patient naïf,

→ Augmentation de la posologie,

→ Exposition au soleil ou une hyperthermie,

→ Exposition accidentelle chez l'enfant (ingestion/ transfert
accidentel/
manipulation)

➤ **Les intoxications volontaires** (autolyse)

2.1 Pôle de la Pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance repose sur les déclarations d'effets indésirables remontées par les acteurs du médicament : patients, professionnels de santé et titulaires de l'AMM. Il est coordonné par le duo ANSM-EMA avec l'appui local des centres régionaux de pharmacovigilance. Ces informations sont remontées au niveau national à la BNPV (banque nationale de pharmacovigilance), partagées au niveau européen par l'EUDRAVIGILANCE et alimentent la VIGIBASE internationale gérée par l'OMS.

2.1.2 Le réseau français d'addictovigilance

Définie par le code de santé publique (art L5133-1), l'addictovigilance a été mise en place dès 1990. Le rôle de cet outil consiste à détecter, collecter, analyser et caractériser tout signal relatif à l'abus, la dépendance ou le détournement de substances psychoactives. Elle est sous la responsabilité de L'ANSM.

Le réseau français d'addictovigilance est organisé autour des CEIP-A régionaux (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance). Ils s'appuient sur des enquêtes de terrain ; auprès des patients/usagés, des professionnels de santé, des services toxico-analytiques (hôpitaux, gendarmerie, etc.) et des notifications spontanées.

Programmes d'observations menés par le réseau d'addictovigilance :

- **OSIAP** (*Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible*)

Enquêtes biennuelles menées auprès des pharmaciens d'officines sur les ordonnances suspectes de falsification. Coordinné par les CEIP-A locaux.

- **ASOS** (*Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées*)

Enquête annuelle auprès d'un échantillon de 500 officines tirées au sort sur les prescriptions de médicaments antalgiques stupéfiants. Objectifs : décrire la

population traitée par les antalgiques, évaluer le respect des bonnes pratiques de prescription et suivre l'évolution dans le temps des prescriptions d'antalgiques (suivi des doses définies journalière). Coordonné par le CEIP-A choisi pour l'année, par exemple, en 2015 CEIP-A de bordeaux.

- **DRAMÉS** (*Décès en Relation avec l'Abus de médicaments Et de Substances*)
et **DTA** (*Décès Toxiques par Antalgiques*)

Étude prospective annuelle menée par le CEIP-A de Grenoble concernant les décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Objectifs : identifier la/les substances incriminées, évaluer leurs imputabilités aux décès et estimer le nombre de décès survenus en France par ces substances.

Sources : CEIP-A régionaux, données médico-légales, CAP-TV (centre antipoison-toxicovigilance), services hospitaliers, données des douanes/gendarmerie.

L'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) annuelle a été mise en place dès 2013, elle est également gérée par le CEIP-A de Grenoble avec l'appui du Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM. Elle permet de compléter l'enquête DRAMES en se spécialisant sur les médicaments antalgiques (tramadol, codéine, fentanyl, poudre opium, etc.).

- **OPPIDUM** (*Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur utilisation médicamenteuse*)

Étude pharmaco-épidémiologique de type transversale, coordonnée à l'échelle nationale par le CEIP-A de Marseille. Cette étude est réalisée auprès des patients/usagés pharmacodépendants ou recevant un traitement de substitution aux opioïdes.

Objectifs : décrire les usages et modalités de consommation des psychotropes. Dégager des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des patients. Mettre en évidence des signaux d'alerte (nouvelles substances, nouvelles modalités de consommations, modifications des usages, etc.). Évaluer l'abus et la dépendance à l'échelle nationale et dans des populations spécifiques : population carcérale, usagers pris en charge dans les CAARUD (*Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues*).

- **OPEMA** (*Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire*)

Enquête annuelle menée par le **CEIP-A de Marseille** auprès des médecins généralistes volontaires.

Objectifs : Collecte de données (caractéristiques socio-économiques, état de santé) sur les usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leurs usages thérapeutiques pris en charge en médecine ambulatoire (traités par des traitements de substitution).

- **SOUSSION CHIMIQUE**

La soumission chimique est définie comme l'administration volontaire à une victime d'une substance psychoactive à des fins criminelles ou délictuelles, à son insu ou sous la menace.

On la différencie de l'état de vulnérabilité qui désigne un état de fragilité induit par la prise de substance psychoactive volontaire, à prendre en compte dans un contexte délictuel ou criminel.

Une enquête annuelle coordonnée par le centre d'Addictovigilance de Paris avec l'appui des CEIP-A régionaux a pour objectifs : l'identification des substances incriminées, mieux définir les modes opératoires des agresseurs. Messages de prévention auprès des professionnels de santé et du grand public. Proposer des mesures correctives, par exemple, en demandant la modification des indications d'AMM pour les substances incriminées (exemple : restriction des conditions de prescription et de dispensation du clonazepam (rivotril*) en 2011, fortement impliqué dans les cas de soumission chimique (41)).

3) Fentanyl transdermique, un dispositif à risques ?

3.1 Analyses des notifications spontanées remontées entre 2010 et 2015 (Enquête CEIP Nancy 2016).

L'enquête nationale confiée par l'ANSM au CEIP de Nancy revient sur les notifications spontanées remontées depuis 2010 au réseau de surveillance français (la BNPV, les CEIP et les laboratoires). (36)

Au total, **316** notifications ont été recensées, dont :

- **147 notifications liées à un usage problématique :**

Répartition par cause des notifications d'usages problématiques pour le fentanyl transdermique (2010-2015)

Enquête ANSM (CEIP Nancy), 2016

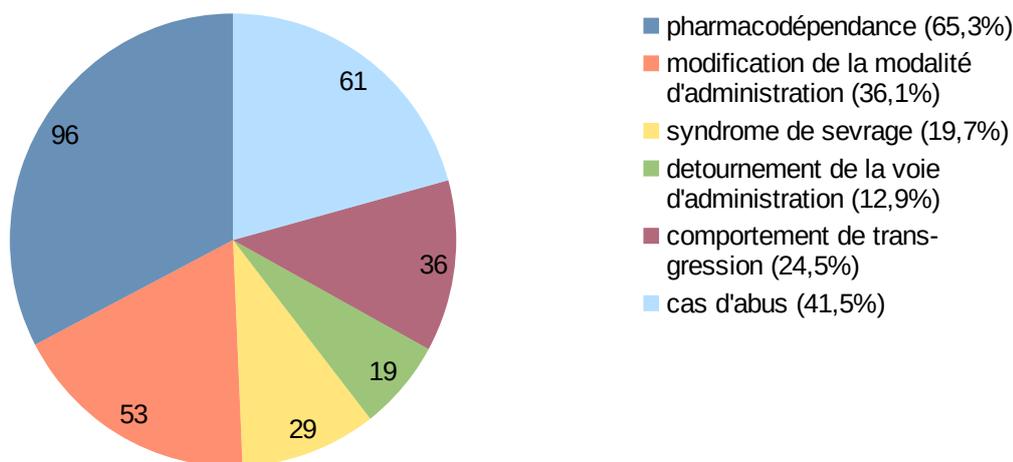


Figure 18: Répartition par cause des notifications d'usages problématiques pour le fentanyl transdermique de 2010 à 2015. CEIP Nancy, 2016

[*une ou plusieurs causes étaient identifiées dans un même cas]

La majorité des notifications d'effets indésirables sont survenues dans un contexte de pharmacodépendance (65 % des cas notifiés). Les raisons décrites par les utilisateurs sont dans 74 % des cas une augmentation de l'effet antalgique et dans 26 % des cas, la recherche d'autres effets positifs psychotrope.

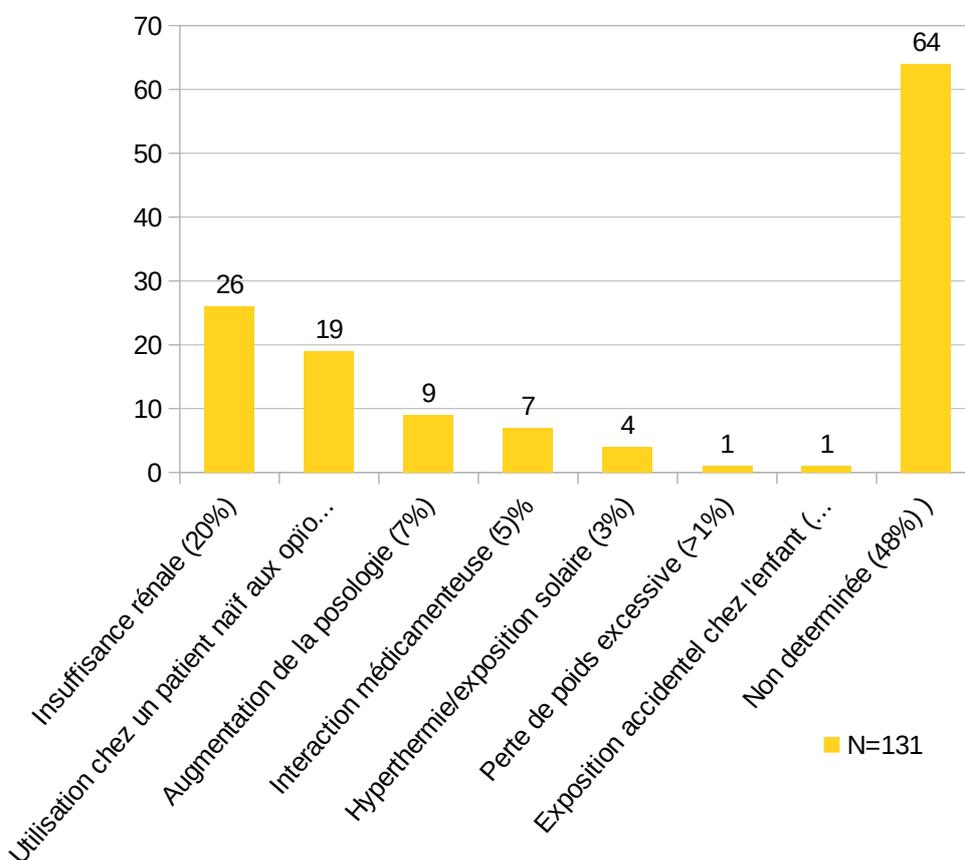
Parmi les 147 cas liés à un usage problématique (abus et dépendance) 57 % sont graves, dont 8 ayant provoqué la mort des sujets (tous dans un contexte d'usage récréatif du fentanyl transdermique).

L'âge moyen des sujets est de 49,7 ans avec une majorité masculine (50,7%).

➤ **131 notifications liées à une intoxication accidentelle**

Figure 19: Répartition des causes d'intoxication accidentelle pour le fentanyl transdermique de 2010 à 2015. CEIP Nancy, 2016

Répartition par cause des intoxications accidentelles pour le fentanyl transdermique (2010-2015)
Enquête n°14 (CEIP Nancy), 2016



Les intoxications accidentelles ont des causes variables, elles découlent du non-respect des précautions d'emploi du dispositif : interaction médicamenteuse, non réévaluation de la posologie chez les sujets ayant des risques de surdosage (sujet

insuffisant rénal, cachectique, fébrile, dénutri, etc.). Non-respect des indications de l'AMM avec la délivrance du dispositif de fentanyl chez des sujets naïfs aux opioïdes. Un cas d'exposition accidentelle chez l'enfant a été recensé (en 2014), qui est en proportion très faible (parmi les 319 cas recensés depuis 2010), cependant ce fut un accident grave car ayant provoqué la mort de l'enfant. Une sous-évaluation des cas d'exposition accidentelle chez l'enfant est probable avec la non déclaration des accidents non graves par l'entourage de l'enfant (ignorance du système de pharmacovigilance, peur du jugement et/ou de la culpabilisation, ou par minimisation du risque).

- **9 notifications liées à une intoxication volontaire (but suicidaire).**

3.2 Taux de notifications spontanées remontées par indication initiale de prescription en ville*

Tableau 6: Comparaison du taux de notification spontanée en ville en fonction des indications initiales. CEIP-A Bordeaux, CEIP A Nancy. (34)(36)

Indications	Part parmi les délivrances totale (2010-2015) (N=117) (34)	Part parmi les notifications spontanées recensées (2010-2015) (N=94) (42)
Douleurs d'origine cancéreuse	40 %	8 %
Douleurs chroniques non cancéreuse (DCNC) : douleurs rhumatologiques, neurologiques.	45 %	58 %
Douleurs aiguës (post-op, ulcères, etc..) et autres douleurs (abdominales, hépatite C, etc.)	15 %	17 %

**[Biais possible : la comparaison est effectuée à partir de deux sources différentes (sur la même période) ; enquête ASOS, CEIP-A Bordeaux, pour les parts de délivrances totale par indication (N=117). Concernant les notifications spontanées par indication, la source est l'enquête du CEIP-A de Nancy (N=94)]*

On observe que la majorité des indications retrouvées parmi les notifications de pharmacosurveillance (BNPV, CEIP et laboratoires, de 2010 à 2015) concernent des douleurs chroniques non cancéreuse. Ces prescriptions émanant souvent des médecins de villes représentent 45 % des délivrances totales, mais sont sur-représentées dans les accidents remontés (58% du total des NotS).

On peut penser que ces prescriptions de villes sont plus à risques de mésusage, principalement des cas d'abus et dépendance. L'analyse des cas remontés au réseau d'addictovigilance français permet de mettre en évidence deux profils à risques de mésusage (42) :

- Celui des femmes d'une quarantaine d'années (sexe-ratio 60,8 % faveur des femmes et âge moyen 49 ans) continuant à prendre ce produit alors que les douleurs diminuent ou ont disparu ou qui augmentent les doses devant des douleurs persistantes. Ce profil représente **74 %** des cas remontés au réseau d'addictovigilance.
- Celui des hommes (sexe-ratio 81,5 % en faveur des hommes et âge moyen 36 ans) déjà dépendant à l'héroïne qui utilisent le fentanyl transdermique pour pallier les effets de manque ou pour rechercher un autre effet psychoactif (but toxicomane). Ce profil représente **26 %** des cas remontés au réseau d'addictovigilance.

3.3 Décès associés au fentanyl transdermique : analyse des résultats des enquêtes DTA, DRAMES et des notifications spontanées.

Les enquêtes DTA et DRAMES donnent les résultats de décès par substances (analyses toxicologiques). On ne peut pas déterminer avec certitude le médicament responsable du décès (forme transdermique, forme transmuqueuse ou voie IV). En 2020, une publication (42) du CEIP-A de Nancy précise la responsabilité des formes de fentanyl sur les décès recensés entre 2010 et 2015. Dans cette étude, entre 2010 et 2015, au total 27 décès ont été recensés par le fentanyl. Dont 19 décès liés au mésusage du fentanyl et 8 dans un contexte de suicide. Parmi ces 19 décès liés au mésusage, 17 ont été provoqués par le fentanyl transdermique et seulement 2 décès par le fentanyl transmuqueux. (39)

➤ **Enquête DTA, décès liés au fentanyl (2013 à 2019)**

Tableau 7: Taux de décès lié au fentanyl de 2013 à 2019. Enquête DTA

2013 (N=76)	2014 (N=67)	2015 (N=82)	2016 (N=84)	2017 (N=105)	2018 (N=109)	2019 (N=145)
3	2	4	4	3	4	5
3,9 %	2,9 %	4,9 %	4,8 %	2,8	3,7 %	3,4 %

Les enquêtes DTA recueillent les cas de décès dans un contexte antalgique et pour lesquels une analyse toxicologique a été demandée (souvent par la justice). Ces chiffres sous-évaluent probablement le nombre de décès lié aux antalgiques réel, mais ils ont l'avantage d'être accompagnés d'études toxicologiques, autopsiques et anatomopathologiques très précises.

La part des décès remontés pour le fentanyl reste stable dans les enquêtes DTA (mis en place depuis 2013), autour de 3 % des cas analysés. Les principales molécules incriminées dans les enquêtes sont : le tramadol, la morphine, la codéine et l'oxycodone. (39)

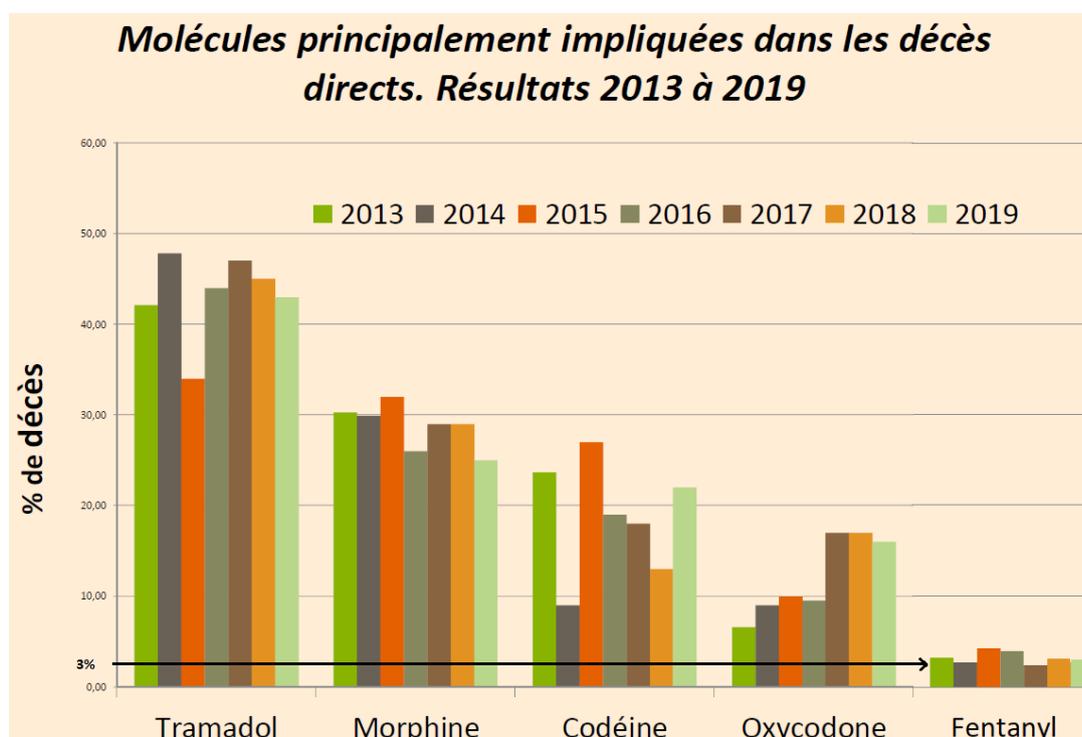


Figure 20: Comparaison des opioïdes impliqués principalement dans les décès. Enquête DTA

➤ **Enquête DRAMES (2010-2016)**

Tableau 8: Comparaison du taux de décès lié au fentanyl de 2010 à 2016. Enquête DRAMES 2016

2010 (N=247)	2011 (N=280)	2012 (N=310)	2013 (N=285)	2014 (N=243)	2015 (N=343)	2016 (N=406)
1	2	3	3	1	4	5
0,4%	0,7%	1%	1%	0,4 %	1,2%	1,2%

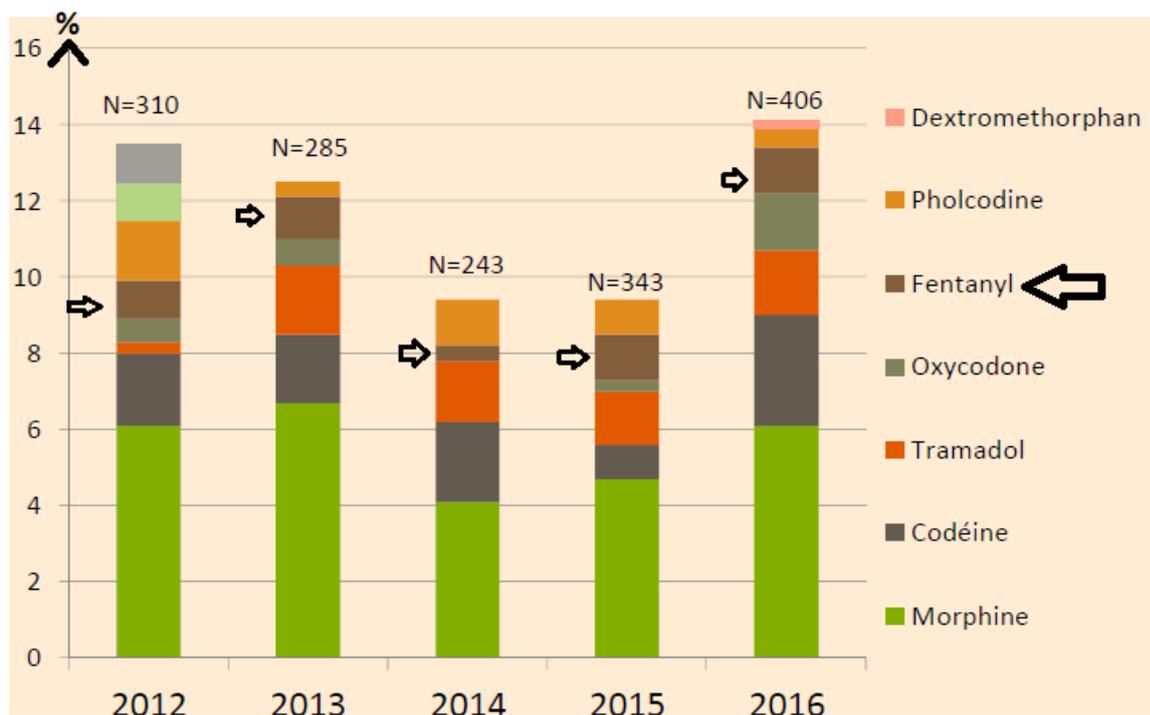


Figure 21: Opioides licites (hors médicaments de substitution aux opioides (MSO)) impliqués dans des décès directs sur la période 2010-2016. Enquête DRAMES 2016

La part du fentanyl dans les décès directs recensés par les enquêtes DRAMES est plutôt faible vis-à-vis des autres substances* : morphine, codéine, oxycodone et tramadol. Le fentanyl représente un peu moins de 1 % des décès directs recensés sur la période 2010-2016. (43)

*L'ensemble de ces résultats doit être considéré en prenant compte un certain nombre de facteurs qui entrent en jeu et se modifient d'année en année. Par exemple, en 2013, la baisse des décès liée à la pholcodine peut être biaisé par le retrait du marché de pratiquement toutes ses spécialités sur cette année.

➤ **Notifications spontanées (données de 2010 à 2015)**

10 décès liés au fentanyl ont été recensés par notifications spontanées (professionnels de santé) sur la plateforme de l'ANSM entre 2010 et 2015.

➤ **Décès dans un contexte suicidaire**

Sur la période 2010-2015, 8 décès dans un contexte suicidaire (42) par le fentanyl ont été recensés sur les 25 décès recensés au total (toutes causes confondues)

3.4 Focus sur les cas d'exposition accidentelle chez l'enfant ayant provoqué la mort.

➤ **En France (1 cas recensé)**

Parmi les décès liés au fentanyl recensés depuis sa mise sur le marché français. Un seul cas d'exposition accidentelle/ingestion a été recensé chez l'enfant. **(44)**

Ce cas connaît malheureusement un dénouement tragique, l'enfant a été retrouvé inanimé par les services de secours qui n'ont pu que constater son décès.

Contexte : nourrisson de 9 mois, sexe masculin. Retrouvé par ses parents dans son lit, froid, inconscient et ne respirant plus. Les services de secours confirment le décès 10 min plus tard.

Résultats : l'enquête toxicologique a permis la mise en évidence d'une quantité importante de fentanyl dans les différentes matrices analysées. L'enquête a montré que le frère du défunt (âgé de 6 ans), suivi en soin palliatif, recevait un traitement par Durogesic* 25µg/h. Dans le domicile plusieurs boîtes du dispositif ont été retrouvées. La concentration de fentanyl retrouvée chez le nourrisson étant élevée, elle ne correspondait pas à une concentration que l'on pourrait retrouver lors un passage transdermique. L'hypothèse la plus vraisemblable, étant donné que l'enfant jouait souvent à terre selon ses proches, est celle d'un patch usagé que l'enfant aurait mis à la bouche, puis sucé et mâché pendant quelques minutes. Un patch usagé de Durogesic* 25 µg/h contient encore 50 % de sa concentration en fentanyl après ses 72h d'utilisation, on peut estimer que la quantité résiduelle de fentanyl restante dans le patch est de l'ordre de 2mg de fentanyl, soit la dose létale suffisante pour un adulte. Le décès s'explique par le mâchage et la succion du patch usagé, conduisant

à une imprégnation massive de la muqueuse buccale par le fentanyl dans un laps de temps court.

➤ **Aux États-Unis (10 cas recensés de 1997 à 2012)**

L'agence étasunienne du médicament (FDA) a recensé, de 1997 à 2012, 26 accidents d'exposition au fentanyl transdermique chez l'enfant. Parmi ceux-là, 10 sont mortels et ils concernent pour la plupart des enfants âgés de moins de 2 ans (45).

En août 2013 à la suite d'un nouvel accident survenu chez un enfant de 15 mois ayant ingéré le patch de fentanyl situé sur la poitrine de sa mère alors que celle-ci était endormie, l'institut états-unien pour la sécurité des soins (ISMP) a tiré la sonnette d'alarme. Il rappelle que les soignants ont un rôle important dans la prévention de ces risques chez les jeunes enfants parmi l'entourage des patients traités par ce dispositif transdermique de fentanyl et que l'information sur ce risque doit être délivré pour chaque patient traité même s'il n'a pas d'enfant chez lui, car il reste susceptible d'en accueillir. Cet institut revient sur la nécessité de conserver les dispositifs hors de portée des enfants. La FDA a autorisé l'élimination des patchs usagés directement dans les toilettes afin d'éviter qu'il soit jeté dans les ordures ménagères (46). En effet un enfant de 4 ans ayant retrouvé un patch de fentanyl dans une poubelle l'a utilisé comme pansement pour une plaie et est malheureusement décédé (47)

III) Mesures correctives et préventives

1) Chronologie des alertes de pharmacovigilance concernant les dispositifs transdermiques de fentanyl

1.1 Alertes sur les risques de surdosages dans la revue **Prescrire**

➤ **1^{er} octobre 2009**

La revue médicale *Prescrire* est reconnue pour son indépendance et son expertise du médicament. Avec souvent un rôle de lanceur d'alertes comme on a pu le constater avec l'affaire du médicament médiator* ou elle fut l'une des premières sources, dès 1997, à dénoncer son risque disproportionné vis à vis de son bénéfice.

Dans sa fiche synthèse du 1^{er} octobre 2009, « fentanyl en patchs : surdoses évitables », la revue se base sur diverses sources pour émettre ses recommandations : « Les bilans de pharmacovigilances, les programmes de prévention d'erreurs médicamenteuses, des études observationnelles, des cas publiés dans la littérature scientifiques ou encore d'une affaire jugée dans un tribunal en France. » (15)

La revue attire l'attention sur les principales situations à risques : confusion entre deux dosages, oubli de retrait du dispositif, transfert involontaire à une autre personne, applications multiples, automédication, découpage et ingestion.

Elle met en avant des recommandations destinées aux professionnels de santé pour limiter ses risques de surdosages ou de mésusage :

*« **Savoir de quoi on parle.** Instaurer un traitement par fentanyl en dispositif transdermique implique de : prendre garde aux différents dosages existants et s'assurer que le dosage prescrit et délivré est cohérent avec les antécédents du patient ; s'assurer, lors d'une substitution à l'officine par une copie, que le patient ou l'entourage ont bien compris qu'il s'agit d'un médicament qui remplace l'autre, et qui ne vient pas en plus (il s'agit d'éviter que 2 dispositifs de fentanyl ne soient identifiés comme 2 médicaments différents et ne soient appliqués en même temps) ; s'assurer que le patient et ses proches connaissent la nature du traitement et comprennent comment utiliser les dispositifs transdermiques.*

***Ne pas banaliser le traitement.** Les dispositifs transdermiques de fentanyl ne doivent servir à personne d'autre que le patient auquel les dispositifs ont été prescrits.*

***Appliquer et changer méthodiquement le dispositif.** Pour éviter les surdoses, le dispositif transdermique doit être appliqué méthodiquement. Se laver les mains à l'eau simple (sans savon) après*

l'application et le retrait du dispositif. Enlever systématiquement le dispositif transdermique usagé avant d'en mettre un nouveau.

***Le dispositif transdermique est changé toutes les 72 heures environ.** Pour éliminer au mieux le dispositif usagé, ce dispositif doit être replié, la face adhésive tournée vers l'intérieur ; puis être rapporté à la pharmacie. En attendant, tenir hors de portée des enfants tous les dispositifs transdermiques, les usagés tout comme les neufs.*

***Éviter certains gestes.** Mieux vaut ne pas couper le dispositif transdermique pour réduire la dose ou pour le détruire.*

Connaitre les effets indésirables et les signes de surdose pour anticiper les surdoses graves. »

***En cas de surdose : agir sans attendre.** Enlever le(s) dispositif(s) transdermique(s) arrête la diffusion transdermique du fentanyl. Cependant, le fentanyl qui a déjà été absorbé continue à agir. Pour réagir au plus vite à une surdose grave, le médecin a intérêt à disposer de la naloxone (antidote des opioïdes) dans sa trousse d'urgence. Il est nécessaire d'assurer une surveillance prolongée compte tenu de la demi-vie d'élimination plasmatique du fentanyl. »*

1.2 Recommandation et mise en place d'un rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) à la demande de l'agence européenne du médicament

➤ **10 avril 2014**

Dans ce rapport [ANNEXE 2] émis par le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) et le comité des médicaments à usage humain (CHMP), l'EMA met en évidence que les risques de transfert accidentel restent encore trop importants. Même si la problématique est déjà connue et qu'elle a déjà abouti à des actions de prévention effectuées par le fabricant (modification du RCP avec ajout d'un avertissement sur le risque de transfert accidentel en mai 2012). Cependant, cela reste insuffisant au vu des notifications d'effets indésirables graves qui restent encore trop élevées. (2)

L'EMA demande aux fabricants des actions supplémentaires de prévention sur la base des notifications effets indésirables graves qui lui ont été rapportés par les pays de l'espace économique européen (EEE) et les pays extras européens (non EEE) :

En 2014, le dispositif transdermique fentanyl matrice (TTS) est responsable de 8 516 notifications d'effets indésirables dont 1557 émanant des pays membres de L'EEE.

97,6 % des événements rapportés concernent des notifications d'effets indésirables non graves. Cependant **6** notifications d'effets indésirables graves ayant entraîné la mort ont été rapportées, et ces événements concernaient tous des enfants.

L'EMA propose donc aux titulaires de l'AMM de mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques comme les Etats-Unis ont déjà mis en place (Pays où la quantité de notification effets indésirables graves est la plus importante (48)). Plus particulièrement ; améliorer la visibilité des patchs (qui étaient transparent et donc à risque d'oubli de retrait ou de transfert accru) et la mise en place d'un programme de surveillance des remontées de pharmacovigilance (PSUR : rapport périodique actualisé de sécurité) afin d'évaluer l'efficacité des mesures entreprises.

1.2.1 Revue des recommandations proposées par L'EMA aux exploitants de l'AMM du fentanyl matrice (TTS).

➤ Améliorer la visibilité du patch :

Le PRAC a demandé au laboratoires *Johnson & Johnson pharmaceutical* et aux laboratoires génériques de soumettre aux autorités compétentes des pays où leurs dispositifs sont commercialisés (en France, c'est l'ANSM) un correctif du patch qui améliore la visibilité. Dans un délai maximal d'un mois.

➤ Une communication directe aux professionnels de santé sur le risque d'exposition accidentelle entraînant une issue fatale, notamment chez les jeunes enfants :

En France, cette communication se fera par le biais d'une lettre aux professionnels de santé transmise par l'ANSM.

Cette communication inclura des instructions claires sur la façon d'informer les patients. En plus, le CHMP recommande aux fabricants de fournir une brochure pédagogique destinée aux patients pour les sensibiliser aux risques de transfert accidentel.

➤ Le PRAC demande aux titulaires de l'AMM d'évaluer l'efficacité de leurs mesures par un programme de surveillance des remontées de pharmacovigilances : PSUR.

Le PRAC demande aux titulaires de l'AMM de surveiller les notifications d'effets indésirables grâce à un programme périodique actualisé de sécurité (PSUR).

Ce programme permettra de suivre l'évolution des remontées de pharmacovigilances et d'évaluer, à posteriori, l'impact des modifications qui ont été apportées.

➤ **Obligation de modification de la Notice Patient et du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).**

Le PRAC demande aux exploitants de l'AMM une modification de la Notice patient et du RCP dans un délai d'un mois.

Il propose de modifier plusieurs rubriques du RCP avec l'ajout de messages de vigilance :

- Rubriques 4.4 : Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi :

→Ajout d'un message de vigilance concernant l'exposition accidentelle par transfert de patch :

« Le transfert accidentel d'un patch de fentanyl sur la peau d'un porteur de patch (en particulier un enfant), alors qu'il partage un lit ou est en contact physique étroit avec un porteur de patch, peut entraîner une surdose d'opioïdes pour le porteur non de patch. Les patients doivent être informés qu'en cas de transfert accidentel du patch, le patch transféré doit être immédiatement retiré de la peau du porteur du patch. (voir rubrique 4.9 Surdosage) »

→Ajout d'un message de vigilance concernant le site d'application chez les enfants traités :

« [...] Pour éviter toute ingestion accidentelle par des enfants, soyez prudent lorsque vous choisissez le site d'application de [nom de fantaisie] (voir Section 6.6, Instructions pour l'utilisation/la manipulation) et surveillez de près l'adhérence du patch. »

- Rubriques 6.6:Modalités d'utilisation/manipulation

→ Ajout de précision sur les modalités de retrait du patch, de sa mise en sécurité et de collecte du médicament usagé :

« [...] Les patchs usagés doivent être pliés de manière à ce que le côté adhésif du patch adhère à lui-même, puis ils doivent être jetés en toute sécurité. Les patchs non utilisés doivent être retournés à la pharmacie (ou l'hôpital). »

Concernant la Notice Patient, le PRAC demande l'ajout d'avertissements clairs pour améliorer la protection des enfants, limiter le risque de transfert accidentel et les modalités de manipulations et d'élimination du patch.

- Section 2: Avertissement et précaution

→ Ajout d'un encadré avertissant sur la dangerosité du patch, notamment si il est utilisé en automédication ou laissé à portée des enfants :

« [Nom du produit] est un médicament qui pourrait mettre la vie des enfants en danger. C'est également le cas des patchs transdermiques usagés. Gardez à l'esprit que la conception de ce médicament pourrait être tentante pour un enfant, ce qui dans certains cas peut entraîner une issue fatale. [Nom du produit] peut avoir des effets secondaires potentiellement mortels chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des médicaments opioïdes prescrits ».

→ Ajout d'une mise en garde sur le risque de transfert accidentel vers une tierce personne, notamment lors de contacts physiques rapprochés :

« Le patch doit être utilisé uniquement sur la peau de la personne pour laquelle il a été prescrit par le médecin. Des cas ont été signalés où un patch a été accidentellement collé à un membre de la famille alors qu'il était en contact physique étroit ou partageait le même lit que le porteur du patch. Un patch collé à une autre personne (en particulier un enfant) peut entraîner un surdosage. Si le patch colle à la peau d'une autre personne, retirez-le immédiatement et consultez un médecin. »

- Section 5 : Comment conserver ?

→ Ajout d'un message destiné aux patients sur les modalités de conservation et d'élimination :

« Conservez les patchs [nom du produit] inutilisés et utilisés hors de portée des enfants. »

« Les patchs usagés doivent être pliés de manière à ce que le côté adhésif du patch adhère à lui-même, puis ils doivent être jetés en toute sécurité. L'exposition accidentelle à des patchs utilisés et non utilisés, en particulier chez les enfants, peut entraîner une issue fatale. Les patchs non utilisés doivent être retournés à la pharmacie (ou l'hôpital) »

1.3 Lettre aux professionnels de santé (juin 2014)

Conformément aux recommandations du PRAC précédemment cité, les titulaires de l'AMM du fentanyl patch informe les professionnels de santé des risques de transfert accidentel ou d'ingestion accidentel en juin 2014 par le dispositif « Lettre aux professionnels de santé » diffusé par l'ANSM [ANNEXE 3].(49)

Dans cette lettre, les fabricants reviennent sur les mesures de prévention pour limiter ces risques :

- Concernant le transfert accidentel vers une tierce personne :

Le document demande de privilégier les sites d'application couverts (sous un vêtement). De vérifier la bonne adhérence du patch. Par ailleurs, il rappelle que le patch doit être appliqué sur une peau propre et glabre. Il demande également d'être vigilant notamment pendant le sommeil, ou lors contacts rapprochés. En cas d'exposition accidentelle, il demande le retrait immédiat du patch et une consultation médicale d'urgence.

- Concernant l'ingestion accidentelle (chez l'enfant)

Rappel des consignes de conservation : hors de portée des enfants et patch replié sur lui-même et placé dans son étui de sécurité en vue de le rapporter à l'officine (ou l'hôpital) pour son recyclage.

Rappel du suivi de la bonne application du patch comme indiqué dans la notice patient, notamment en privilégiant la partie du haut du dos chez l'enfant (afin de rendre le dispositif difficilement accessible pour celui-ci). Une vigilance de la bonne adhésion est demandée pendant toute la durée du traitement.

La lettre précise que des modifications dans le but d'améliorer la visibilité du patch sont en cours, comme l'a demandé le PRAC.

L'ANSM rappelle que tous les effets indésirables rencontrés par les professionnels de santé doivent être remontés au centre de pharmacovigilance dont dépend leur région.

1.4 Lettre aux professionnels de santé (décembre 2016)

Comme proposé dans le rapport du PRAC, les fabricants du durogesic patches informent les professionnels de santé de l'amélioration du visuel du patch avec l'introduction de couleurs distinctives pour les différents dosages. [ANNEXE 4] (50)

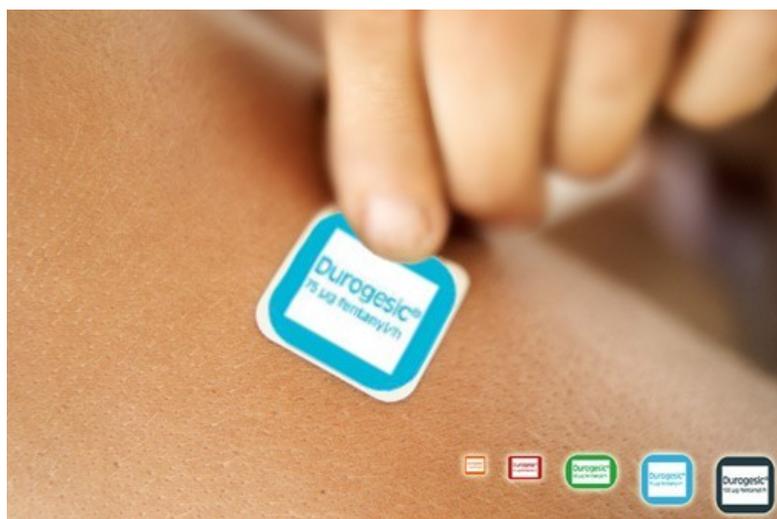


Figure 22: Amélioration l'aspect visuelle des patches de Durogesic avec introduction de couleurs différenciées selon le dosage. Publication ANSM, 2016*

Cette amélioration visuelle a pour but, entre autres, d'éviter les confusions chez le patient lors de l'augmentation de la posologie et de rappeler que toute augmentation nécessite le retrait de l'ancien dispositif qui est remplacé par le nouveau. Dans aucun cas le cumul des deux patches simultanément.

Dans cette information destinée aux professionnels de santé, les titulaires de l'AMM reviennent sur les situations à risques comme celles citées dans leur lettre de juin 2014, notamment des cas de transfert de patch du patient traité vers un tiers et des cas d'ingestions accidentelles.

2) Mesures préventives mises en place

2.1. Enquête nationale d'addictovigilance concernant les dispositifs transdermiques de fentanyl (ANSM, novembre 2016)

Le rapporteur (36) de l'enquête met en évidence que les usages problématiques du fentanyl transdermique sont particulièrement à risque du fait que le fentanyl est une molécule à faible marge thérapeutique qui est très toxique et donc très dangereuse dans les cas d'abus et de mésusage. Particulièrement en cas de détournement de la voie d'administration.

Le rapporteur propose :

- L'ouverture d'un suivi national d'addictovigilance triennal à minima
- Demande aux laboratoires de réaliser des études afin de déterminer la quantité résiduelle après usage thérapeutique et d'évaluer la possibilité d'extraction du principe actif dans un patch de fentanyl.
- prévention auprès des professionnels de santé afin de réduire les accidents et incidents lié à l'usage de ce médicament.
- De saisir le réseau de toxicovigilance afin de compléter les données d'intoxications volontaires et involontaires, notamment les cas de suicide.
- De demander à **rendre obligatoire le retour à la pharmacie des patchs usagés de fentanyl.**

2.2 Création de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA)

L'OFMA a été créé en novembre 2017 à partir des travaux de l'ANSM, il a pour vocation de synthétiser les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance afin de promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques.

En novembre 2018 il a publié un document de bon usage destiné aux usagés, notamment du fentanyl : « je prends des médicaments antidouleurs à bon escient » [ANNEXE 5]

2.3 Mise à disposition de la naloxone

La Naloxone est un antagoniste spécifique des récepteurs aux opioïdes d'action rapide (de quelques secondes à vingt minutes) et de courte durée d'action. Initialement disponible uniquement dans les services hospitaliers.

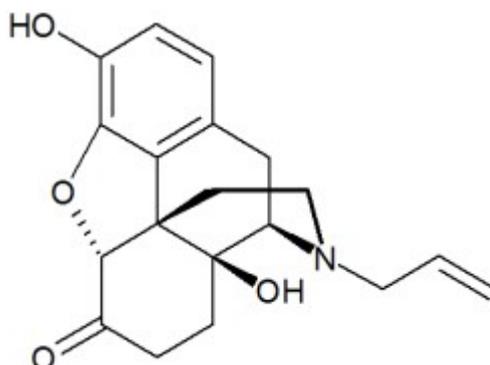
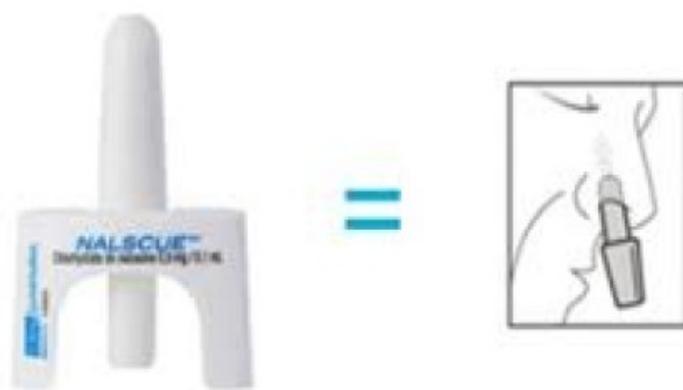


Figure 23: Formule topologique du naloxone.(55)

En 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé a émis une recommandation internationale visant à promouvoir sa disponibilité chez les usagers d'opioïdes (51).



1 sprayer = 1/2 dose = 1 nostril = 0.9 mg

Figure 24: Dispositif Nalscue*.(56)

En 2018, l'AMM a été donnée pour la forme nasale unidose Nalscue* pour son utilisation par les collectivités, notamment les centres d'accueil d'usagers de drogues (CSAPA et CAARUD) mais non disponible en ville notamment pour des raisons de non-accord sur le prix.

Une autre forme de Naloxone intramusculaire a eu son AMM en 2019, le prenoxad*, celle-ci utilise la forme intramusculaire et est prête à l'emploi sous forme de seringue préremplie. Cette spécialité a l'avantage de pouvoir être utilisée dans les situations d'urgence par des non professionnels et de prévenir dans l'attente de soin le risque de surdose. Cette spécialité est disponible en pharmacie sans ordonnance, sa délivrance est conditionnée par la délivrance au patient/usagé d'un guide d'utilisation patient [ANNEXE 6] et d'une carte patient destinée aux personnes retrouvant l'usager en situation de surdose [ANNEXE 7]



Figure 25: Dispositif Prenoxad.*. (56)

3) Bilan et enjeux du bon usage des opioïdes

3.1 La crise sanitaire nord-américaine

Depuis les années 2000, les Etats-Unis ont vu une explosion de la consommation d'opioïdes dans leur population avec 300 000 décès liés aux surdosages. En 2017, 71 568 décès par surdose aux opioïdes ont été enregistrés sur le territoire américain. Parmi les substances incriminées, on retrouve en particulier le fentanyl.

USA : augmentation décès opioïdes 2010-2015

Entre 2014 et 2015 :

- Fentanyl augmente de 72,2%
- Héroïne augmente de 20,6%
- Méthadone diminue de 9,1%

Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Death United States, 2010–2015

Rose A. Rudd, MSPH MMWR / December 30, 2016 / Vol. 65 / Nos. 50 & 51 1445

FIGURE. Age-adjusted rate* of drug overdose deaths,[†] by state — 2010 and 2015[‡]

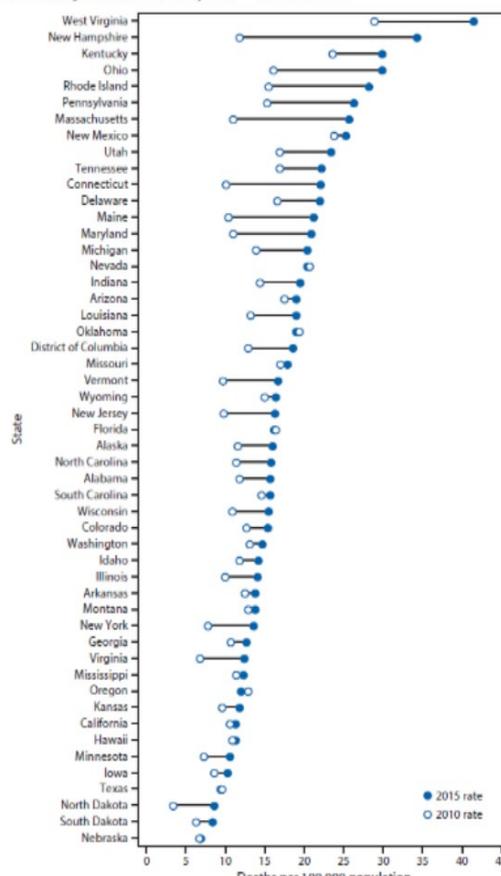


Figure 26: Augmentation des décès liés aux opioïdes 2010-2015. Mallaret michel, 2018

L'épidémie a débuté dans les années 1990, lorsque les restrictions de prescriptions aux patients souffrant de cancers ont été élargies aux patients souffrant de douleurs chroniques. Ceci a ouvert la voie à des stratégies commerciales offensives de certains laboratoires pharmaceutiques incitant les prescripteurs à proposer leurs produits en lissant les effets indésirables et en minimisant le risque d'accoutumance et de mésusage, notamment en affirmant que l'oxycodone ne présentait aucun risque

addictif aux posologies indiquées. Cette crise a conduit à un renforcement réglementaire poussant les usagés, déjà dépendant, vers des drogues illicites notamment des drogues de synthèse comme les fentanylloides.(48)

3.2 Quelles sont les enjeux pour la France afin de prévenir ce risque de mésusage ?

Addicts US → 2011: prescription «longue durée» opioïdes pour usage non médical

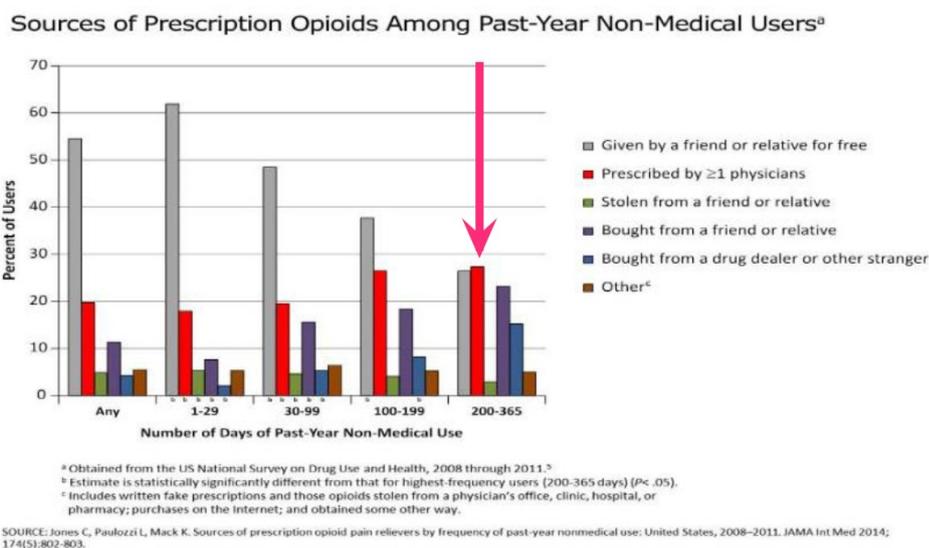


Figure 27: Evaluation des prescriptions d'opioïdes pour usage non médical en 2011 aux Etats-Unis. Mallaret Michel, 2018

Dans la note de cadrage de la HAS publiée en octobre 2019, l'autorité de santé rappelle le cadre réglementaire suffisamment étoffé concernant les médicaments opioïdes.

La HAS rappelle simplement aux professionnels de santé de bien prescrire, en accompagnant la délivrance de conseils de bon usage, mais également d'être pro-actif pour mieux adapter les traitements, mieux repérer les personnes à risque et les dérives, savoir dé-prescrire également quand il le faut. Également mieux accompagner le patient en fin de traitement, veiller à ce qu'il ne cherche pas à pallier un manque si celui-ci s'est installé pendant son traitement.

Les outils proposés à ce bon usage des opioïdes sont :

→ soutien et formation des professionnels de santé, notamment ceux de premier recours pour leur permettre de détecter et d'intervenir précocement dans les situations à risques

→ améliorer la coordination interprofessionnelle ; ceux intervenant dans la prise en charge de la douleur, professionnels de l'addiction et professionnels non spécialisés.

→ pour les patients et leurs entourages ; favoriser leurs connaissances et compétences en matière de gestion du traitement (possibilité de mise en place d'atelier thérapeutique par les professionnels de santé), améliorer leur mise en relation avec des associations de patients. Renforcer leur formation sur les signes de surdose et la conduite à tenir en cas de surdosage.

→ mise à disposition plus élargie de la Naloxone en la proposant aux patients et à leurs entourages en « take-home ».

CONCLUSION

Les différents dispositifs transdermiques mis sur le marché n'ont pas forcément les mêmes caractéristiques techniques, ils peuvent différer par leurs compositions ou par leurs technologies (D-TRANS* ou Matrifen*). Les technologies sont équivalentes et aucune n'est plus à risque de décollement ou de transfert accidentel. Cependant, la quantité initiale et résiduelle en fentanyl contenue dans le patch peut différer en fonction de la spécialité délivrée.

Les patients traités par le fentanyl transdermique sont de plus en plus nombreux, notamment par l'augmentation des prescriptions « longue durée » en ville pour des douleurs chroniques non cancéreuses. On constate une augmentation des notifications d'effets indésirables liée à un usage problématique de cet opioïde. Le réseau français de pharmacovigilance est organisé autour de l'ANSM avec un pôle Pharmacovigilance et une multitude de groupes d'experts pour l'Addictovigilance. Ce réseau fourni permet de monitorer le bon usage du fentanyl transdermique dans le temps. Cependant, une simplification et une synthétisation de l'information sont nécessaires pour sensibiliser les professionnels de santé de terrain ; pharmaciens et médecins de ville. La création de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) va dans ce sens.

L'enjeu concernant le bon usage du fentanyl transdermique est de concentrer les efforts en ville, là où la problématique de mésusage, notamment d'abus et de dépendance est la plus forte. L'accès aux informations d'addictovigilance et de pharmacovigilance doit être simplifiée, la formation des professionnels de santé améliorée et leur coordination renforcée. Le pharmacien se doit de délivrer les conseils de bonne utilisation et de veiller au retour des dispositifs usagés par les patients.

Les propositions de facilitation de l'accès à la naloxone au domicile des patients identifiés à risque de surdosage et l'obligation de retour des patches usagés à l'officine sont des mesures intéressantes pour améliorer la sécurité de ce médicament.

1.Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol.* mai 2015;172(9):2179-209.
2. .EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). PRAC recommendation: fentanyl patches - accidental exposure [Internet]. EMA/PRAC/195686/2014 avr 10, 2014. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-7-10-april-2014_en.pdf
3.Taghizadeh SM, Soroushnia A, Mirzadeh H, Barikani M. Preparation and In Vitro Evaluation of a New Fentanyl Patch Based on Acrylic/Silicone Pressure-Sensitive Adhesive Blends. *Drug Dev Ind Pharm.* avr 2009;35(4):487-98.
4. Observatoire européen des drogues et toxicomanies. Fiche technique du Fentanyl [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_fr#:~:text=de%20l'héroïne.-,Chimie,-N-phenyl-propanamide.
5.VIDAL R. Monographie VIDAL [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/durogésic_25_g_h_disp_transderm-5714-pharmacocinetique.html
6. ...Sd R, M G, Gl F, Gw C. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design [Internet]. Vol. 85, *Journal of pharmaceutical sciences.* *J Pharm Sci*; 1996 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8742940/>
7. ..Keleb E, Sharma RK, Mosa EB, Aljahwi AZ. Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation. *Int J Adv Pharm Sci* [Internet]. 2010 [cité 26 mai 2021];1(3). Disponible sur: <https://www.arjournals.org/index.php/ijaps/article/view/171>
8. .Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. - Université de Lille [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://lillocat.univ-lille.fr>
9. . Thurikill RL, Cross DA, Scholtz JM, Pace CN. pKa of Fentanyl Varies With Temperature: Implications for Acid-Base Management During Extremes of Body Temperature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1 déc 2005;19(6):759-62.
10. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. - Université de Lille [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://lillocat.univ-lille.fr>
11.Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197915.htm>
12.Chapter 1: Introduction to Opioid Conversion Calculations [Internet]. *Demystifying Opioid Conversion Calculations.* American Society of Health-System Pharmacists; 2018 [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: <https://publications.ashp.org/view/book/9781585284306/ch001.xml>
13.oMeDit fiche bon usage.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5111.pdf
14.patches.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/patches.pdf>
15.Fentanyl en patchs (Durogésic^o ou autre) : surdoses évitables [Internet]. [cité 19 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/24187/0/NewsDetails.aspx>
16.CRIM rennes. Les dispositifs transdermiques en pratique. *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance.* juin 1998;
17.Esteve M. *Cahier d'Anesthésiologie.* In 1994. p. 195-217.
18.Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence; réunion n° 22. 4 juin 1997;
19.Haute autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. 18 janv 2006;
20.Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. 20 févr 2008;
21.Finkel JC, Finley A, Greco C, Weisman SJ, Zeltzer L. Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain. *Cancer.* 2005;104(12):2847-57.

22.Hunt A, Goldman A, Devine T, Phillips M. Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. *Palliat Med.* juill 2001;15(5):405-12.
23.Résumé des caractéristiques du produit - DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68108025&typedoc=R>
24. . Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. 10 déc 2008;Motif de la demande : modification du libellé d'indication.
25.Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. 8 févr 2017;
26. ..Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. 10 déc 2008;Inscription sécurité sociale (boîtes de 5 seulement) et collectivités (boîtes de 5 et 20).
27. .LEGIFRANCE. Avis relatif à l'octroi d'autorisations de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques. déc 10, 2008.
28. committee for medicinal products for human use (CHMP). Quality of transdermal patches. Eur Med Agency [Internet]. 23 oct 2014 [cité 26 mai 2021];(EMA/CHMP/QWP/608924/2014). Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/quality-transdermal-patches>
29.ISO 14375:2018(en), Child-resistant non-reclosable packaging for pharmaceutical products — Requirements and testing [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14375:ed-1:v1:en>
30.Marier J-F, Lor M, Morin J, Roux L, Marco MD, Morelli G, et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):121-4.
31.Gupta SK. Durogesic® D-TRANS®, nouveau système de délivrance du fentanyl par matrice : les progrès d'une nouvelle technologie. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 1 avr 2005;6(2):105-8.
32. ...Kress HG, Boss H, Delvin T, Lahu G, Lophaven S, Marx M, et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen® and Durogesic® DTrans® are bioequivalent. *Eur J Pharm Biopharm.* juin 2010;75(2):225-31.
33.Thériaque. RCP du fentanyl dispositif transdermique. [Internet]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
34.Monzon E. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM); 2019 FEVRIER p. 52.
35. Fin de réévaluation européenne - Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène / paracétamol - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Fin-de-reevaluation-europeenne-Retrait-progressif-de-l-association-dextropropoxyphene-paracetamol-Communique>
36.Vella P. DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHESIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS, PSYCHOTROPES ET MEDICAMENTS DES ADDICTIONS (NEURHO). 17 nov 2016;18.
37.Ariane G. Décision n° 17-D-25 du 20 décembre 2017 relative à des pratiques mises en œuvre dans le secteur des dispositifs transdermiques de fentanyl. :107.
38. . Une amende de 25 millions d'euros pour entrave aux génériques [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.fr.* [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/industrie/une-amende-de-25-millions-deuros-pour-entrave-aux-generiques>

39.Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance - ANSM [Internet]. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
40.Barreau M, Chenaf C, Kabore JL, Bertin C, Delorme J, Riquelme-Arbre M, et al. Pharmacodépendance de l'usage des antalgiques opioïdes en France. :6.
41. ...Restriction des conditions de prescription et de dispensation du clonazépam - La lettre 8 (mercredi 16 novembre 2011) - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <http://lalettre.ordre.pharmacien.fr/accueil-lettre-8/Restriction-des-conditions-de-prescription-et-de-dispensation-du-clonazepam>
42. Tournebize J, Gibaja V, Frauger E, Authier N, Seyer D, Perri-Plandé J, et al. Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. *Therapies*. 1 sept 2020;75(5):491-502.
43.plaquette_dramas_2016.pdf [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_dramas_2016.pdf
44. .Masson E. Intoxication mortelle d'un nourrisson par le fentanyl : homicide ou accident ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1213124/intoxication-mortelle-d-un-nourrisson-par-le-fenta>
45. . Patchs de fentanyl : attention aux enfants ! [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48792/0/NewsDetails.aspx>
46. Commissioner O of the. Accidental Exposures to Fentanyl Patches Continue to Be Deadly to Children. FDA [Internet]. 20 juill 2021 [cité 23 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/accidental-exposures-fentanyl-patches-continue-be-deadly-children>
47.Fentanyl Patch Fatalities Linked to "Bystander Apathy": We ALL Have a Role in Prevention! [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/resources/fentanyl-patch-fatalities-linked-bystander-apathy-we-all-have-role-prevention>
48.Obradovic I. La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë. :36.
49. ...Lettre aux professionnels de santé. Fentanyl dispositifs transdermiques (patchs) : Risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital. 2014 juin.
50. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Lettre aux professionnels de santé. DUROGESIC®, dispositif transdermique (Fentanyl) : Changement de l'aspect visuel des patchs pour améliorer leur visibilité. 2016 déc.
51.Community management of opioid overdose [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241548816>
52.Burns SM, Cunningham CW, Mercer SL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Fentanyl. *ACS Chem Neurosci*. 17 oct 2018;9(10):2428-37.
53. La peau humaine normale [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2011 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article9>
54.Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124-34.
55.Mogali S, Comer SD. Treatment of Pain and Opioid Abuse. In: *Research and Development of Opioid-Related Ligands* [Internet]. American Chemical Society; 2013 [cité 27 sept 2021]. p. 39-60. (ACS Symposium Series; vol. 1131). Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/bk-2013-1131.ch004>
56. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Actualité - Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - ANSM [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/surdosage-et-overdose-dopioïdes-point-sur-loffre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france>

ANNEXE

Index des annexes

ANNEXE 1 : Dimension des dispositifs transdermiques de fentanyl commercialisés et leurs quantités totales en principes actifs(42).....	89
ANNEXE 2 : Recommandations du PRAC, 10 avril 2014.....	90
ANNEXE 3 : Lettre aux professionnels de santé (ANSM), juin 2014.....	91
ANNEXE 4 : Lettre aux professionnels de santé (ANSM), Déc. 2016.....	92
ANNEXE :5 : Document bon usage des médicaments opioïdes (OFMA, 2018).....	93
ANNEXE :6 : Lettre aux professionnels de santé, (laboratoire Ethypharm, Mai 2019).....	94
ANNEXE :7 : Carte patient PRENOXAD*, (laboratoire Ethypharm, Mai 2019).....	95

ANNEXE 1 : Dimension des dispositifs transdermiques de fentanyl commercialisés et leurs quantités totales en principes actifs(42)

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)	Matrifén [®] (mg/cm ²)	Fentanyl Arrow ^{®a} , Fentanyl EG [®] , Fentanyl Teva Santé [®] , Fentanyl Ratiopharm [®] , Fentanyl Zentiva [®] , Fentanyl Winthrop [®] (mg/cm ²)	Fentanyl Biogaran ^{®a} 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

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

ANNEXE 2 : Recommandations du PRAC, 10 avril 2014



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 April 2014
EMA/PRAC/195686/2014 - **ADOPTED**
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRAC recommendation

Fentanyl patches – accidental exposure

This is a recommendation from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency (EMA).

1. Administrative details

Substance (invented name)	Fentanyl
Authorisation procedure	Non-centralised
Signal (EPITT No)	Accidental exposure (MedDRA PT) EPITT Ref. 17778
PRAC meeting date	07 – 10 April 2014
Signal identifier	Netherlands
PRAC rapporteur(s)	Sabine Straus (NL)
Name of product team leader	N/A
Name of scientific administrator	Cosimo Zaccaria
Status	Signal follow-up
Date of adoption	10 April 2014

2. Prioritisation and recommendation

Evidence evaluated and prioritisation/public health importance

In the fentanyl patches product information warnings and precautions for use regarding accidental exposure and instructions on the handling and disposal of used and unused patches are included.

It is therefore agreed with the MAH that this issue is not a new safety concern. However, cases of accidental exposure and medication error do occur and in some instances with a fatal outcome. The cumulative review of cases reporting accidental exposure/medication error with Fentanyl TTS Matrix

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2014. Reproduction is authorized provided the source is acknowledged.

ANNEXE 3 : Lettre aux professionnels de santé (ANSM), juin 2014



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juin 2014

Fentanyl dispositifs transdermiques (patches) : Risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital

Information destinée aux médecins généralistes, oncologues, médecins de soins palliatifs, médecins exerçant dans les centres de prise en charge du cancer ou dans les centres de prise en charge de la douleur, aux infirmières, aux pharmaciens d'officine et hospitaliers.

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires soussignés des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant du fentanyl sous forme de dispositifs transdermiques (patches) souhaitent vous informer des éléments suivants concernant des risques d'exposition accidentelle et leurs conséquences.

Résumé

Des cas d'exposition accidentelle au fentanyl transdermique, en particulier chez des enfants, ont été rapportés. Certains ont connu une issue fatale.

Aussi, différentes situations à risque pouvant entraîner une exposition accidentelle sont résumées dans le tableau ci-dessous. Y sont également précisées les recommandations pour les prévenir et la conduite à tenir en cas de d'exposition accidentelle :

Situations à risque	Précautions à prendre pour éviter les situations à risque	Conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle
Transfert du patch du patient traité vers un tiers		
	<ul style="list-style-type: none">- Privilégier des sites d'application couverts.- S'assurer régulièrement de la bonne adhésion du patch.- Porter une attention particulière, notamment lors du sommeil ou de contacts physiques rapprochés.	<ul style="list-style-type: none">- Retrait du patch de la personne faisant l'objet d'une exposition accidentelle,- Consultation médicale immédiate.
Ingestion accidentelle (notamment chez l'enfant)		
<ul style="list-style-type: none">- d'un patch usagé	<ul style="list-style-type: none">- Replier le patch sur lui-même car les patches usagés contiennent encore une quantité importante de principe actif.- Placer ensuite le patch dans le système de récupération fourni, le placer hors de portée des enfants et le retourner à la pharmacie.	Consultation médicale immédiate
<ul style="list-style-type: none">- d'un patch qui s'est décollé du patient traité	<ul style="list-style-type: none">- De manière générale, privilégier des sites d'application couverts et difficilement accessibles. De plus, chez l'enfant, favoriser la partie supérieure du dos pour éviter le retrait par l'enfant.	
<ul style="list-style-type: none">- d'un patch retiré par l'enfant traité	<ul style="list-style-type: none">- S'assurer de la bonne adhésion du patch lors de l'application (couper les poils superflus, laver la zone à l'eau propre, sans produit nettoyant, s'assurer qu'elle est parfaitement sèche avant application) et régulièrement après la pose.	

Par ailleurs, nous vous rappelons que les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl ne doivent pas être découpés, divisés ou endommagés en raison :

- de l'absence de garantie de la dose délivrée en cas de découpage,
- du risque associé à un contact direct avec le principe actif,
- du risque majoré d'intoxication accidentelle.

Afin d'éviter toute exposition accidentelle au fentanyl, il est rappelé aux professionnels de santé l'importance d'informer et de sensibiliser les patients sur ce risque et les précautions à prendre pour le limiter.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

ANNEXE 4 : Lettre aux professionnels de santé (ANSM), Déc. 2016



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Décembre 2016

DUROGESIC®, dispositif transdermique (Fentanyl) : Changement de l'aspect visuel des patchs pour améliorer leur visibilité

Information destinée aux pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, médecins généralistes, rhumatologues, oncologues, pédiatres, infirmiers.

Madame, Monsieur, Chère Consoeur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Janssen souhaite vous informer du changement de l'aspect visuel des patchs de DUROGESIC®. Ce nouveau visuel a été établi en collaboration avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) afin d'améliorer leur visibilité sur la peau des patients, mieux distinguer les dosages et limiter ainsi les cas d'exposition ou surexposition accidentelle.

Résumé

- L'aspect visuel des patchs de DUROGESIC® a été modifié par l'ajout d'une bordure colorée. Ces nouveaux patchs seront disponibles sur le marché à partir de décembre 2016 et se présenteront ainsi :



- Il est important d'informer les patients et/ou le personnel soignant de la nouvelle apparence des patchs de DUROGESIC® ainsi que de les sensibiliser aux risques d'une mauvaise utilisation de ces derniers et leur rappeler les modalités de manipulation telles que décrites dans la notice destinée au patient,
- Il est important de leur rappeler également qu'il est nécessaire de retirer le patch usagé (car ce dernier contient encore du principe actif) avant d'en apposer un nouveau (l'absence de retrait des patchs peut conduire à un surdosage) et les modalités de retrait.

Informations complémentaires

Pour rappel, différentes situations à risque, pouvant entraîner une exposition accidentelle, ont été rapportées. Ces expositions peuvent conduire à des symptômes de surdosage qui peuvent être d'issue fatale, le plus grave étant la dépression respiratoire.

L'ensemble des situations à risque, des précautions à prendre pour les éviter et la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle sont décrites ci-après :

Situations à risque	Précautions à prendre pour éviter les situations à risque	Conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle
Transfert du patch du patient traité vers un tiers, notamment chez l'enfant		
	<ul style="list-style-type: none">- Privilégier des sites d'application couverts,- S'assurer régulièrement de la bonne adhésion du patch,- Porter une attention particulière, notamment lors du sommeil ou de contacts physiques rapprochés.	Retrait du patch de la personne faisant l'objet d'une exposition accidentelle. Consultation médicale immédiate.

1/2

Je fais bon usage des médicaments ANTIDOULEURS OPIOÏDES



Les antidouleurs opioïdes sont les médicaments contenant de la **codéine**, du **tramadol**, de l'**opium**, de la **dihydrocodéine**, de la **morphine**, de l'**oxycodone**, du **fentanyl** ou de l'**hydromorphone**.

Comment bien utiliser les médicaments antidouleurs opioïdes qui sont obligatoirement prescrits par mon médecin pour traiter certaines douleurs modérées à intenses ?



Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :

- **Je n'augmente jamais seul les doses** : un surdosage peut être mortel (arrêt respiratoire). Je consulte mon médecin pour adapter la posologie.
 - Je prends un antidouleur opioïde **pendant la durée déterminée par mon médecin et uniquement pour la douleur pour laquelle il m'a été prescrit**, car ces médicaments peuvent entraîner une addiction (dépendance).
 - Je ne propose **jamais mon traitement** à une personne de mon entourage (risque possiblement mortel).
-
- **La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent** de ces médicaments. J'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.
 - **Si la douleur n'est pas suffisamment et rapidement soulagée, je consulte mon médecin.**
 - **Je n'arrête jamais brutalement mon traitement sans en parler à mon médecin** car cela pourrait entraîner des effets indésirables (sensation de manque intense, transpiration, douleurs musculaires, insomnie).
 - **Si je n'arrive pas à arrêter l'antidouleur opioïde, ou si je ressens le besoin d'augmenter les doses, j'en parle à mon pharmacien ou à mon médecin.**
 - **Je ne conduis pas un véhicule sans l'avis de mon médecin.**



ANNEXE :6 : Lettre aux professionnels de santé, (laboratoire Ethypharm, Mai 2019)



Saint-Cloud, le 17 mai 2019

Objet : Mise à disposition de PRENOXAD® 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie (naloxone)

Madame, Monsieur,

Dans le cadre du lancement de notre spécialité **PRENOXAD® 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie (naloxone)**, nous souhaitons attirer votre attention sur les mesures et matériels de réduction du risque associés à ce produit.

PRENOXAD® est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. L'utilisation de PRENOXAD® ne se substitue pas aux soins d'urgence dispensés par une structure médicale.

PRENOXAD® bénéficie d'une prescription médicale facultative et peut être utilisé par des non professionnels de santé dans un environnement non médical.

L'information et la formation des usagers est une condition essentielle pour la bonne utilisation de PRENOXAD®.

A cet effet, vous trouverez ci-joint les éléments suivants :



Un guide pour les professionnels de santé mentionnant les informations essentielles suivantes à transmettre aux usagers :

- Le contenu du kit
- Les signes cliniques d'overdose
- La conduite à tenir en cas d'overdose
- Les modalités d'injection de la naloxone
- L'attitude à adopter après utilisation du kit

Un exemplaire de ce guide est joint à ce courrier



Une brochure à destination des usagers reprenant ces mêmes éléments. La délivrance de PRENOXAD® doit être systématiquement associée à ce livret qui sera livré en quantité équivalente au nombre de boîtes commandées auprès de CSP.



Une carte patient permettant d'informer les personnes qui trouveraient l'utilisateur en situation d'overdose. Son objectif est également de rappeler l'importance d'appeler immédiatement et systématiquement les secours avant de procéder à l'administration de PRENOXAD®.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : OURAOUCKE SATY INE : 02.02.035758A

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12/11/2021 à 18h15... Amphithéâtre ou salle : JAVET Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : KARROUT Prénom : Youness

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/09/2021

Signature:

Avis du président du jury

Nom : KARROUT Prénom : Youness

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/09/2021

Signature:



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 4/10/21...

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020 / 2021

Nom : OUMAOUCHE
Prénom : Samy

**Titre de la thèse : Bon usage des dispositifs transdermiques de fentanyl :
pharmacovigilances et mesures préventives.**

Mots-clés : fentanyl, analgésiques morphiniques, dispositif transdermique, patch transdermique, technologie pharmaceutique, évaluation de médicament, adhésivité, transfert accidentel, exposition accidentelle, effets indésirables, surdose par opioïdes, plan de gestion des risques, EMA, ANSM, pharmacovigilance, addictovigilance, recommandation pour la pratique clinique, mésusage de médicament, antidotes, naloxone, surmédicalisation, mortalité, épidémie d'opioïdes, États-Unis, France, Europe.

Résumé :

Le fentanyl transdermique est de plus en plus utilisé en ville, notamment dans la prise en charge des douleurs d'origine non-cancéreuses. En parallèle, depuis 2009, les organismes de pharmaco-surveillance mettent en avant une augmentation de son mésusage et une augmentation des expositions accidentelles notamment chez les jeunes enfants.

➤ **Objectifs.**

Déterminer s'il existe une relation entre la technologie des patchs utilisées et le risque d'exposition accidentelle, via un sur-risque de décollement du patch.

Déterminer les facteurs mis en cause dans le mésusage du fentanyl transdermique en France. Evaluer la réponse des autorités sanitaires face aux enjeux de la sécurité des opioïdes, notamment au regard la situation en Amérique du Nord.

➤ **Méthodes.**

Analyse des données techniques des différents patchs commercialisés et comparaison des scores d'adhésivité.

Analyse de l'évolution de la consommation des patchs de fentanyl à l'hôpital et en ville depuis leurs mises sur le marché (1998). Analyse des données de pharmacovigilance et d'addictovigilance depuis 2010 et comparaison avec la situation aux Etats-Unis. Présentation des mesures préventives et correctives prises par les autorités sanitaires pour améliorer la sécurité de ce médicament.

Membres du jury :

Président : Monsieur KARROUT Youness, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences des Universités, HDR, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Monsieur LOUCHEZ Aniss, Docteur en Pharmacie, Doctorant en économie de la santé, Lille

Membre extérieur : Monsieur VANBREMEERSCH François, Docteur en Pharmacie, Titulaire d'officine, Tourcoing.