



OBSERVATOIRE LIEGEOIS DE PREVENTION ET DE  
CONCERTATION SUR LES DROGUES

USAGE DETOURNE DE MEDICAMENTS

LES PATCHS MORPHINIQUES

DOSSIER D'INFORMATION A L'USAGE DES PROFESSIONNELS

*ACTUALISATION*

Février 2016

PLAN DE PREVENTION – VILLE DE LIEGE

## Table des matières

1. Contexte .....	3
2. Les systèmes transdermiques .....	3
2.1. Introduction .....	3
2.2. Mode d'action.....	4
2.3. Avantages .....	4
2.4. Composition.....	4
2.5. Précautions d'emploi .....	6
2.6. Mésusage .....	7
3. Les systèmes transdermiques morphiniques .....	7
3.1. Indication thérapeutique .....	7
3.2. Les molécules concernées .....	8
3.2.1. Le fentanyl.....	8
3.2.2. La buprénorphine .....	10
4. Les risques liés à l'utilisation de systèmes transdermiques morphiniques par des usagers d'opiacés.....	12
5. Discussion .....	12
6. Conclusion.....	13
7. Bibliographie .....	13

# 1. Contexte

Fin 2007, dans le cadre du système d'alerte rapide local, l'Observatoire Liégeois de prévention et de concertation sur les Drogues avait été informé, par l'équipe d'éducateurs de rue du Relais Social du Pays de Liège, de l'utilisation de patchs morphiniques par des usagers de drogues liégeois.

En effet, plusieurs usagers avaient rapporté cette information en déclarant que ces patchs, fournissant un apport continu d'opiacés, leur permettaient de « *temporiser la recherche de produit* » et de « *se sevrer de la méthadone* ». Ils déclaraient également que « *l'on pouvait couper ces médicaments* », « *les échanger* », qu'il était « *facile de s'en procurer au marché noir* » ou « *de s'en faire prescrire* », qu'ils étaient « *sans risque majeur* » ou qu'ils leur rappelaient « *l'effet du Burgodin®* » (analgésique morphinique retiré de vente).

Si l'analyse des informations locales récoltées à l'époque n'avait pas conduit au lancement d'une alerte sanitaire<sup>1</sup>, les récentes informations transmises par Eurotox<sup>2</sup> nous conduisent à communiquer à nouveau sur les risques sanitaires inhérents au mésusage des systèmes transdermiques en général et de ceux renfermant des principes actifs morphiniques en particulier.

## 2. Les systèmes transdermiques

### 2.1. Introduction

Lorsqu'un système transdermique est appliqué sur la peau, le principe actif présent atteint la circulation systémique après avoir diffusé à travers la surface cutanée. La vitesse du transport du médicament vers la peau augmente jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint.

Pour pouvoir être développée sous forme transdermique, une molécule doit satisfaire à divers critères de base. Tout d'abord, et surtout, elle doit posséder des propriétés physico-chimiques qui rendent possible une bonne pénétration par la peau intacte (principalement un poids moléculaire peu élevé et une bonne solubilité dans l'eau et l'huile). Deuxièmement, le produit doit être suffisamment puissant pour que la dose thérapeutique puisse être maintenue à de faibles taux plasmatiques. Enfin, le produit ne doit pas provoquer d'irritation ou de réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau. La substitution nicotinique, la substitution hormonale, le traitement des angines de poitrine et le traitement de la douleur constituent les principales indications thérapeutiques des systèmes transdermiques présents sur le marché belge.

---

<sup>1</sup> Une enquête de terrain avait été menée à Liège auprès de 59 usagers de drogues et avait pour objectif d'obtenir des données sur l'utilisation et l'accessibilité des systèmes transdermiques morphiniques en rue à Liège. Au vu des résultats obtenus, la problématique des patchs morphiniques était non pertinente en matière d'alerte à Liège. En effet, seuls deux usagers (3 %) avaient déclarés avoir déjà consommé ce genre de produits tandis qu'un autre usager seulement précisait qu'on lui en avait proposé au marché noir. Lors des deux cas de consommation, le contexte était, pour le premier, en lien avec une prescription au sein de la famille et dans le second, l'utilisateur interrogé semblait avoir des contacts très étroits avec le premier

<sup>2</sup> Message Alerte Précoce du 25 janvier 2016 (Alerte\_2\_update\_2016)

EARLY WARNING SYSTEM - SYSTEME D'ALERTE PRECOCE – Un décès suite à la consommation de fentanyl et de U-47700 et deux décès suite à l'usage détourné de fentanyl <http://www.eurotox.org/alertes/2016-01-25-10-09-07.html>

## **2.2. Mode d'action**

A la première application d'un patch, un dépôt transcutané de principe actif se forme lentement sous la peau, à partir duquel il passe dans le sang pour parvenir à son site d'action. L'effet attendu n'est donc pas immédiat, le taux sanguin de principe actif s'élevant graduellement pour se stabiliser après 12 à 24 heures et se maintenir le reste de l'administration. Dans le cas d'administrations répétées, les patients atteignent donc une concentration sérique de plateau (« steady state ») qui se maintient tout au long des administrations successives de systèmes de même taille et dose.

Lorsqu'un patch est remplacé, le dépôt cutané qu'il a créé assure encore une diffusion continue dans le sang, et cela jusqu'à ce qu'un autre dépôt cutané se crée et prenne la relève. L'effet du médicament reste donc stable après le changement de patch, pour autant que le délai mentionné soit respecté. Si un nouveau patch n'est pas installé, les concentrations diminuent alors progressivement, résultant de l'absorption qui se poursuit à partir du dépôt qui reste dans la peau. L'effet perdure donc encore quelques temps, jusqu'à la complète élimination du principe actif<sup>3</sup>. Les patients qui manifestent des effets indésirables graves doivent donc être surveillés pendant les 24 heures qui suivent le retrait du système.

## **2.3. Avantages**

L'administration transdermique offre divers avantages. Tout d'abord, contrairement à la voie orale, l'absorption n'est pas influencée par des modifications de la vitesse de transit intestinal, ni par la métabolisation lors du premier passage hépatique, ni par le refus ou l'incapacité d'un patient d'avaler un médicament. Ensuite, un traitement transdermique minimalise les fluctuations de concentration que l'on peut rencontrer lors d'un traitement intermittent.

Enfin, la voie transdermique possède un impact bénéfique certain sur la compliance des patients et sur la crainte de réapparition d'un épisode aigu que ces derniers peuvent ressentir, la plupart de ces médicaments agissant durant plusieurs jours.

En conclusion, les systèmes transdermiques permettent une administration systémique, contrôlée et prolongée d'un ou de plusieurs principe(s) actif(s).

## **2.4. Composition**

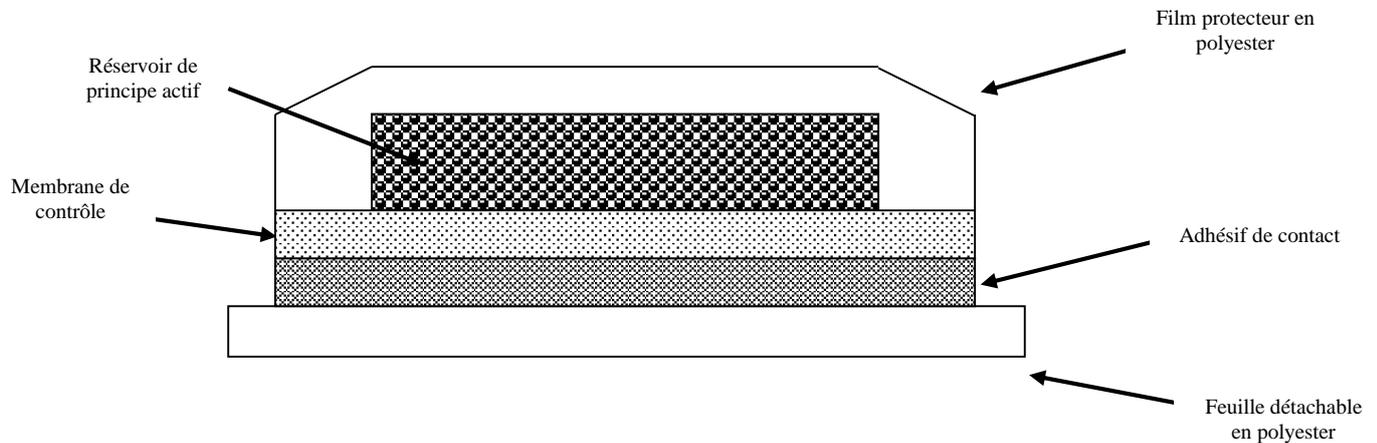
Tous les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'un support externe imperméable, d'un compartiment comprenant le principe actif et un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur amovible à retirer au moment de l'emploi.

Selon le positionnement de l'élément de contrôle, on distingue deux types de systèmes transdermiques :

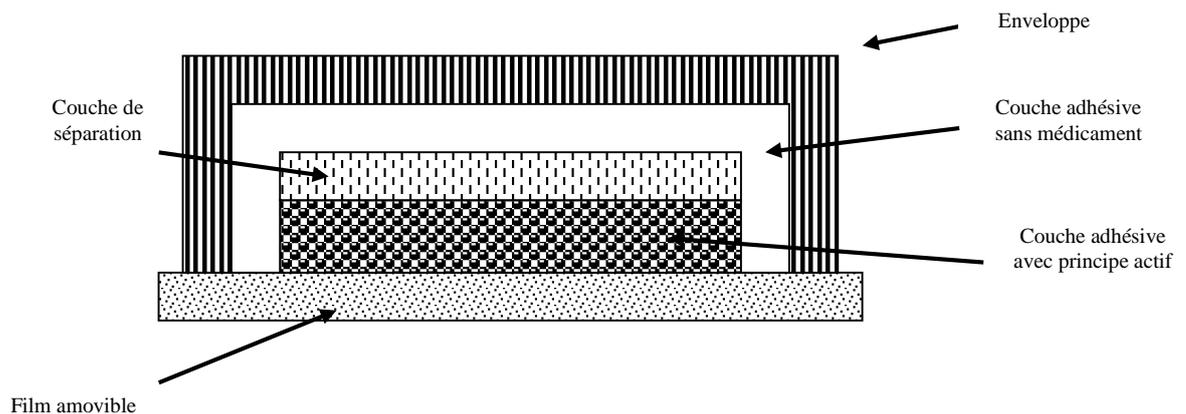
---

<sup>3</sup> A titre indicatif, après le retrait d'un patch de Durogesic®, la concentration sanguine de son principe actif, le fentanyl, diminue progressivement pour atteindre 50 % au bout de 17 heures environ (entre 13 et 22 heures).

- Le type réservoir : il consiste en une solution ou en une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. Dans ce cas, la quantité de médicament passant dans la circulation est contrôlée par une membrane semi-perméable. La concentration plasmatique est proportionnelle à la dimension du patch et est constante au cours du temps. Ce type de système **ne peut pas être coupé** car cela endommagerait la membrane de contrôle et la substance coulerait alors en dehors du réservoir.



- Le type matriciel : il est constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissous ou dispersé le principe actif associé à un excipient liquide. Il ne possède pas de membrane et le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes polymères contrôle sa libération. Ce type de système peut être coupé car le principe actif est présent sous forme solide et est réparti de manière homogène.



Dans un système transdermique, la cinétique de libération du principe actif est indépendante de l'endroit où l'on colle le patch. C'est la membrane semi-perméable, pour les patches de type réservoir, ou c'est l'interaction entre la matrice et le principe actif, pour les patches de type matriciel, qui régule l'absorption de ce dernier par la peau.

## **2.5. Précautions d'emploi**

L'application d'un système transdermique doit se faire de préférence au niveau d'une région plane du haut du corps (tronc) ou de la partie haute du bras.

La peau doit être non irritée, glabre, sans coupures, sans taches ou autres imperfections. A cet effet, les poils doivent être coupés et non pas rasés car le rasage irrite la peau.

Si l'endroit de l'application doit être nettoyé avant d'appliquer un système transdermique, il est préférable de le faire à l'eau claire. Le savon, l'alcool, l'huile ou tout autre produit qui peut irriter ou modifier les propriétés de la peau doivent être évités car ils peuvent favoriser l'absorption du médicament par la peau et augmenter dès lors, parfois de manière importante, la concentration sérique du principe actif. La peau doit être complètement sèche avant que le système soit appliqué. Afin d'avoir une adhésion optimale du système et diminuer ainsi les risques de décollement ou de chute, le patch doit être maintenu en appuyant avec la paume de la main pendant 30 secondes.

En cas d'altération de la peau, la résorption peut être sensiblement augmentée. En outre, la fièvre et l'activité sportive peuvent augmenter l'irrigation sanguine de la peau et accroître ainsi le taux de résorption du principe actif. Ainsi, par exemple, la concentration sérique du fentanyl, opiacé de synthèse (voir plus bas), peut augmenter d'un tiers environ lorsque la température de la peau s'élève jusqu'à 40°C. La littérature relève d'ailleurs un cas d'intoxication résultant d'une augmentation accidentelle de la température corporelle.

Un nouveau système ne peut être appliqué qu'après retrait du système précédent et toujours à un autre endroit sur la peau afin d'éviter les irritations locales. Un système transdermique ne peut être appliqué sur la même surface cutanée qu'après un intervalle d'au moins 7 jours.

Après utilisation, il est nécessaire de replier le patch sur lui-même car même usagé il peut encore contenir une quantité importante de principe actif et de le placer dans le système de récupération présent dans l'emballage.

Ainsi, après 3 jours d'utilisation, les systèmes transdermiques contiennent encore en moyenne 30 % de principe actif. Il existe donc des possibilités claires de mésusage, d'abus et de détournement de patchs usagés. Une étude<sup>4</sup> a montré qu'entre 0.7-1.22 mg de fentanyl subsistaient dans un patch de Durogesic® de 2.5 mg décollé après 3 jours d'utilisation et entre 4.46-8.44 mg dans un patch de 10 mg. Cela représente entre 28 et 84.4 % de la concentration originelle de principe actif présente dans la spécialité. Il est donc nécessaire de respecter les dispositions adéquates dans la manière d'éliminer les patchs usagés.

---

<sup>4</sup> Marquardt KA, Tharratt RS, Musallam NA, Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use.; *Annals of Pharmacotherapy*. 29(10):969-71, 1995 Oct.

## **2.6. Mésusage**

De manière générale, les médicaments posent peu de problèmes lorsqu'ils sont utilisés correctement (« *under routine clinical conditions* »), c'est-à-dire seulement pour l'indication pour laquelle ils sont prescrits, seulement aux quantités recommandées et seulement pendant la période préconisée.

La littérature relève plusieurs cas d'overdoses consécutives à un mésusage de systèmes transdermiques (voir bibliographie). Ces intoxications ne semblent pas être exceptionnelles et leurs étiologies peuvent être diverses mais ont comme point commun la libération non contrôlée du principe actif présent. Elles peuvent par exemple résulter d'une application simultanée de plusieurs patches, de l'ingestion ou de l'insertion rectale de ceux-ci et de l'inhalation, de la volatilisation ou de l'injection du contenu extrait de ces systèmes.

En effet, l'extraction et l'injection intraveineuse du contenu en principe actif d'un système transdermique conduit à la prise d'une dose supérieure à celle autorisée par voie intraveineuse car l'injection courtcircuite l'étape limitante de la spécialité transdermique (matrice et peau) qui est à l'origine de la présence d'un dosage plus important dans celle-ci.

Autrement dit, la dose de principe actif est adaptée à la forme galénique spécifique de la voie d'administration et une dose thérapeutique par voie transdermique peut correspondre à une dose toxique par voie intraveineuse.

## **3. Les systèmes transdermiques morphiniques**

### **3.1. Indication thérapeutique**

L'indication thérapeutique des systèmes transdermiques comportant un principe actif morphinique est exclusivement réservée au traitement de la douleur chronique d'origine cancéreuse modérée à intense et/ou de la douleur insuffisamment traitée par des analgésiques non opiacés ou des opiacés faibles.

Etant donné que lors de la mise en place ou de l'enlèvement du système, ainsi que lors de l'adaptation de la dose, les concentrations plasmatiques et l'effet se modifient très lentement, ces systèmes ne peuvent être utilisés qu'en cas de douleur stable. Ces caractéristiques, propres aux systèmes transdermiques, les rendent donc inefficaces en cas de douleur aiguë ou de douleurs post-opératoire.

Comme pour toute utilisation de dérivés morphiniques, la prise concomitante de substances à activité centrale (principalement d'autres déprimeurs du système nerveux central tels les benzodiazépines, l'alcool et les opiacés) requiert une surveillance accrue, notamment due au risque de dépression respiratoire.

## **3.2. Les molécules concernées**

### **3.2.1. Le fentanyl**

#### **3.2.1.1. Généralités**

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui possède une liposolubilité très élevée et un poids moléculaire faible, ce qui explique son utilisation possible sous forme de dispositif transdermique.

Ce principe actif est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Pour ce faire, le fentanyl possède une action analgésique très puissante reposant sur une interaction avec les récepteurs morphiniques  $\mu$  du système nerveux central. Le fentanyl est environ 75 à 150 fois plus puissant que la morphine, en administration parentérale 0.008 mg de fentanyl correspond à 1 mg de morphine.

Etant donné que le pic de concentration plasmatique en fentanyl apparaît après 12 à 24 h de traitement, une surveillance de la survenue des effets indésirables, en particulier une hypoventilation éventuelle, est recommandée pendant au moins 48 h après initiation d'un traitement par voie transdermique ou après une augmentation progressive de dose.

Le fentanyl a été originellement introduit aux USA en 1968 comme analgésique par voie intraveineuse. Dans les années 80, il a commencé à faire son apparition sur le marché parallèle (« China White ») et sa consommation non contrôlée a conduit à de nombreux décès chez les usagers de drogues. En rue, son accessibilité était semblable à celle de l'héroïne et ses consommateurs présentaient des caractéristiques socio-démographiques identiques à celles des héroïnomanes. A cette époque, aux Etats-Unis, les usagers de drogues expérimentés se représentaient le fentanyl comme une drogue qualitativement identique à l'héroïne et acceptable en tant que substitut de cette dernière.

Donc, même si la toxicité de cette molécule est bien documentée et que son intérêt thérapeutique est clair comme agent anti-douleur, le fentanyl possède un potentiel d'abus certain, semblable à celui d'autres opiacés.

Si l'arrêt du traitement par le fentanyl s'avère nécessaire, le relais par d'autres opioïdes doit être progressif, en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement la posologie, en raison de la diminution progressive de la concentration sérique de fentanyl après le retrait du dispositif, la demi-vie terminale d'élimination étant comprise entre 13 et 25 heures.

#### **3.2.1.2. Les spécialités présentes en Belgique**

Les spécialités reprises ci-dessous libèrent durant 72 heures de manière continue et par voie systémique du fentanyl.

Pour chacune d'entre elles, la quantité de produit libérée est proportionnelle à la surface du système transdermique.

L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), autorité compétente belge en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments et des produits de santé, met à disposition du public et des professionnels les notices et les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments. Pour chacun des systèmes transdermiques contenant du fentanyl, il y est stipulé qu'ils ne doivent pas être découpés, divisés ou endommagés en raison de l'absence d'informations au sujet de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité de tels dispositifs.

- **Le Durogesic®**

	VITESSE DE LIBERATION (MICROGRAMMES / HEURE)	TAILLE DU SYSTEME (CM <sup>2</sup> )	CONTENU DE FENTANYL (MILLIGRAMMES)	DUREE D'ACTION (HEURES)
DUROGESIC® 12	12	5	1.2	72
DUROGESIC® 25	25	10	2.5	72
DUROGESIC® 50	50	20	5.0	72
DUROGESIC® 75	75	30	7.5	72
DUROGESIC® 100	100	40	10.0	72

**Tableau 1 : Caractéristiques des différentes formes de la spécialité Durogesic®**

- **Le Matrifen®**

	VITESSE DE LIBERATION (MICROGRAMMES / HEURE)	TAILLE DU SYSTEME (CM <sup>2</sup> )	CONTENU DE FENTANYL (MILLIGRAMMES)	DUREE D'ACTION (HEURES)
MATRIFEN® 12	12	4.2	1.38	72
MATRIFEN® 25	25	8.4	2.75	72
MATRIFEN® 50	50	16.8	5.50	72
MATRIFEN® 75	75	25.2	8.25	72
MATRIFEN® 100	100	33.6	11.0	72

**Tableau 2 : Caractéristiques des différentes formes de la spécialité Matrifen®**

- **Le Fentanyl Sandoz®**

	VITESSE DE LIBERATION (MICROGRAMMES / HEURE)	TAILLE DU SYSTEME (CM <sup>2</sup> )	CONTENU DE FENTANYL (MILLIGRAMMES)	DUREE D'ACTION (HEURES)
FENTANYL SANDOZ® 12	12.5	5.25	2.89	72
FENTANYL SANDOZ® 25	25	10.5	5.78	72
FENTANYL SANDOZ® 50	50	21	11.56	72
FENTANYL SANDOZ® 75	75	31.5	17.34	72
FENTANYL SANDOZ® 100	100	42	23.12	72

**Tableau 3 : Caractéristiques des différentes formes de la spécialité Fentanyl Sandoz®**

- **Le Fentanyl EG®**

	VITESSE DE LIBERATION (MICROGRAMMES / HEURE)	TAILLE DU SYSTEME (CM <sup>2</sup> )	CONTENU DE FENTANYL (MILLIGRAMMES)	DUREE D'ACTION (HEURES)
FENTANYL EG® 12	12.5	3.75	2.063	72
FENTANYL EG® 25	25	7.5	4.125	72
FENTANYL EG® 50	50	15	8.25	72
FENTANYL EG® 75	75	22.5	12.375	72
FENTANYL EG® 100	100	30	16.5	72

**Tableau 4 : Caractéristiques des différentes formes de la spécialité Fentanyl EG®**

- **Le Fentanyl Mylan®**

	VITESSE DE LIBERATION (MICROGRAMMES / HEURE)	TAILLE DU SYSTEME (CM <sup>2</sup> )	CONTENU DE FENTANYL (MILLIGRAMMES)	DUREE D'ACTION (HEURES)
FENTANYL MYLAN® 12	12.5	5.25	2.1	72
FENTANYL MYLAN® 25	25	10.5	4.2	72
FENTANYL MYLAN® 50	50	21	8.4	72
FENTANYL MYLAN® 75	75	31.5	12.6	72
FENTANYL MYLAN® 100	100	42	16.8	72

**Tableau 5 : Caractéristiques des différentes formes de la spécialité Fentanyl Mylan®**

### 3.2.2. La buprénorphine

#### 3.2.2.1. Généralités

La buprénorphine possède une action analgésique reposant sur une activité agoniste partielle au niveau du récepteur  $\mu$  et antagoniste au niveau du récepteur  $\kappa$  morphiniques du système nerveux central. Sa puissance est 25 à 30 fois plus élevée que celle de la morphine.

La buprénorphine peut également être utilisée par voie sublinguale dans le traitement de substitution pour les personnes dépendantes aux opiacés (Temgesic®, Subutex® et Suboxone®).

La buprénorphine possède sur les récepteurs morphiniques un effet agoniste prédominant à dose modérée, puis un effet antagoniste prédominant à dose élevée, ce qui explique l'existence d'un effet plafond au-delà duquel l'effet analgésique n'augmente pas. Cela lui confère une grande sécurité d'emploi en diminuant les effets dépressifs respiratoires et les risques de « défonce » tant par absorption massive que par usage simultané d'opiacés. A côté de cette spécificité agoniste – antagoniste, la buprénorphine possède également une très grande affinité pour les récepteurs opiacés. Cette propriété entraînera, au niveau de ces derniers, un déplacement et un

remplacement d'autres molécules par la buprénorphine, en induisant des symptômes de sevrage si les molécules remplacées sont des agonistes purs.

C'est pourquoi la buprénorphine est reconnue comme une molécule difficile à utiliser en combinaison avec d'autres opiacés et que son utilisation concomitante est déconseillée. D'ailleurs, pour prévenir l'apparition des symptômes de sevrage, la prise de buprénorphine doit intervenir au moins 4 heures après la dernière prise de d'opiacé.

### 3.2.2.2. Les spécialités présentes en Belgique

- **Le Transtec®**

Le Transtec® est un système transdermique libérant durant 96 heures de manière continue et par voie systémique de la buprénorphine.

Au vu des spécificités pharmacologiques de la buprénorphine, la prudence doit être de mise et les systèmes transdermiques Transtec® ne devraient pas être utilisés chez des patients déjà dépendants aux opiacés ni comme traitement de substitution.

Le Transtec® est disponible en trois dosages différents, dont la composition par unité de surface est identique et dont la quantité de produit libérée est proportionnelle à la surface de contact.

	VITESSE DE LIBERATION (MICROGRAMMES / HEURE)	TAILLE DU SYSTEME (CM <sup>2</sup> )	CONTENU DE FENTANYL (MILLIGRAMMES)	DUREE D'ACTION (HEURES)
TRANSTEC® 35	35	25	20	96
TRANSTEC® 52.5	52.5	37.5	30	96
TRANSTEC® 70	70	50	40	96

**Tableau 6 : Caractéristiques des différentes formes de la spécialité Transtec®**

Le Transtec® est un système transdermique de type matriciel dont la distribution en continu de buprénorphine dans la circulation systémique se fait par libération contrôlée hors du système matriciel polymère adhésif. De par ce caractère matriciel, le Transtec® pourrait être découpé sans risque de perte du principe actif.

Comme pour tout système transdermique, les concentrations sériques de buprénorphine augmentent lentement après l'application du premier patch et ce n'est qu'après 24 heures qu'il sera possible d'en apprécier l'effet analgésique.

Après le retrait du patch Transtec®, la concentration sérique de buprénorphine diminue de manière lente et régulière, ce qui fait que l'effet analgésique persiste pendant un certain temps encore. De manière générale, il ne faut pas administrer d'autres opiacés au cours des 24 heures suivant l'enlèvement du patch de Transtec®.

Les caractéristiques spécifiques de la molécule de buprénorphine ont pour conséquence un effet psychotrope moins intense que celui de l'héroïne et sans activité supplémentaire au-delà d'une certaine dose (effet plafond). Toutefois, la molécule de buprénorphine n'est pas inoffensive et son usage détourné est bien documenté, notamment en France où elle constitue un des opiacés les plus régulièrement injecté.

## 4. Les risques liés à l'utilisation de systèmes transdermiques morphiniques par des usagers d'opiacés

SPECIFICITE DES SYSTEMES TRANSDERMQUES	RISQUES CHEZ LES USAGERS D'OPIACES
Apparition lente de l'effet pharmacologique (à l'opposé d'un effet flash)	Augmenter les doses avec un risque de dépression respiratoire (risque accru par la nature des principes actifs présents)
Disparition lente de l'effet pharmacologique	Réversibilité difficile en cas d'intoxication – Surveillance prolongée
Dosage important en principe actif	Intoxication en cas de détournement de la voie d'administration
Mode d'utilisation <i>Ne pas couper<sup>5</sup></i>  <i>Ne pas nettoyer la peau à l'alcool</i>  <i>Maintenir fermement le système pendant 30 secondes</i>	<i>Partager, garder une partie pour plus tard</i>  <i>Utilisation de tampons désinfectants distribués dans un objectif de réduction des risques</i>  <i>Manque de patience</i>

Tableau 7 : Risques liés à l'utilisation de systèmes transdermiques morphiniques par des usagers d'opiacés

## 5. Discussion

De manière générale, le mésusage de médicaments, volontaire ou non, est un problème important de santé publique dépassant largement la problématique de la consommation illicite de systèmes transdermiques opiacés par des patients toxicomanes.

Les systèmes transdermiques morphiniques possèdent des avantages évidents dans la prise en charge de la douleur. Cependant, comme tout médicament à base d'opiacés, un risque d'intoxication, d'usage détourné et un potentiel d'abus clairs existent. L'étiologie des intoxications, volontaires ou involontaires, ainsi que les caractéristiques individuelles des personnes intoxiquées, usagers de drogues ou non, restent peu documentées. Les intoxications liées aux mésusages de systèmes transdermiques morphiniques semblent majoritairement involontaires et résulter d'une automédication maladroite.

<sup>5</sup> Hormis pour le Transtec®

## 6. Conclusion

Ce rapport présente de manière théorique les spécificités propres à la voie d'administration transdermique ainsi que les propriétés des principes actifs présents dans les spécialités existantes, à savoir le fentanyl et la buprénorphine.

Au niveau médical, l'indication thérapeutique des patchs morphiniques est exclusivement réservée au traitement de la douleur chronique modérée à intense. Ils ne peuvent donc pas être prescrits dans le cadre d'une prise en charge d'une dépendance aux opiacés. De plus, leur prescription comme agent anti-douleur chez des usagers de drogues est déconseillée et doit faire l'objet d'une anamnèse poussée liées aux risques de dépression respiratoire accrus avec le fentanyl ainsi qu'à la difficulté d'emploi de la buprénorphine en combinaison avec d'autres opiacés.

Les risques sanitaires liés à l'usage détourné de ces systèmes transdermiques morphiniques sont réels et l'alerte sanitaire communiquée récemment par Eurotox asbl le confirme.

Cela renforce la nécessité de mettre l'accent sur l'importance d'améliorer l'information, des professionnels de la santé et des patients, relative aux bonnes pratiques en matière de prescription, d'utilisation, de conservation et d'évacuation de ces produits.

## 7. Bibliographie

- Anderson DT, Muto JJ. Duragesic transdermal patch: postmortem tissue distribution of fentanyl in 25 cases. *Journal of Analytical Toxicology*; 24(7):627-34, 2000 Oct.
- Andrea DF and al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effect. *CMAJ*; 174(11):1589-94, 2006
- Aurilio B and al. Transdermal buprenorphine combined with spinal morphine and norapine for pain relief in chronic peripheral vasculopathy. *Minerva Anestesiologica*; 71(7-8):445-9, 2005 Jul-Aug
- Bulletin CLUD-COMED, numéro 2, Durogesic patch, 2000
- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, Répertoire commenté des médicaments, 2004S
- Durogesic®, Fentanyl système transdermique, Monographie clinique, JanssenCilag, 1996
- Durogesic®, Fentanyl système transdermique, Notice scientifique, JanssenCilag, 1996
- Edinboro LE and al. Fatal fentanyl intoxication following excessive transdermal application. *Journal of Forensic Sciences*; 42(2):741-743, 1997 Jul.
- Griessinger and al. Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Current Medical Research and Opinion*; 21(8):1147-56, 2005 Aug.
- Henderson GL. Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *Journal of Forensic Sciences*; 36(2):422-33, 1991 Mar.
- Kronstrand R. A Cluster of fentanyl-related deaths among drug addicts in Sweden. *Forensic Science International*; 88:185-195, 1997

- Kuhlman JJ and al. Fentanyl use, misuse and abuse: A summary of 23 postmortem cases. *Journal of Analytical Toxicology*; 27:499-504, 2003 Oct.
- Liappas IA and al. Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl. *Journal of Psychopharmacology*; 18(2):277-80, 2004 Jun.
- Lilleng P and al. Death after intravenous misuse of transdermal fentanyl. *Journal of Forensic Sciences*; 49(6):1364-6, 2004 Nov.
- Marier JF and al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *Br J Clin Pharmacol*; 63(1):121-124, 2007 Jan.
- Marier JF and al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Performance of a Novel Matrix Transdermal Delivery System of Fentanyl Relative to the Commercially Available Reservoir Formulation in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*; 46:1-12, 2006.
- Marquardt KA and al. Inhalation abuse of fentanyl patch. *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology*; 32(1):75-8, 1994
- Marquardt KA and al. Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. *Annals of Pharmacotherapy*; 29(10):969-71, 1995 Oct.
- Martell BA. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and associations with addiction. *Annals of Internal Medicine*; 146(2):116-27, 2007 Jan.
- Martin TL and al. Fentanyl-related Deaths in Ontario, Canada: Toxicological Findings and Circumstances of Death in 112 cases (2002-2004). *Journal of Analytical Toxicology*; 30:603-610, 2006 Oct.
- Mercadante S and al. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *Journal of clinical oncology*; 23(22):5529-34, 2005 Aug.
- Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies, Rapport annuel 2005 – Etat du phénomène de la drogue en Europe.
- Observatoire Liégeois des Drogues ; Le Subutex®, disponible en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> août 2003, pour en savoir plus. Dossier d'information n°2, Septembre 2003.
- Poklis A. Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology*; 33(5):439-47, 1995
- Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques, *Schweiz Med Forum* ; 2005(5) :1203-1209
- Reinhard S and al. Patterns of dosage changes with transdermal buprénorphine and transdermal fentanyl for the treatment of noncancer pain: a retrospective data analysis in Germany. 11<sup>th</sup> Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Philadelphia, 2006 May.
- Renseignements importants en matière d'inocuité approuvés par Santé Canada, Duragesic système transdermique de fentanyl, Janssen-Ortho, 2005
- Ripamonti C and al. Withdrawal symptoms during chronic transdermal fentanyl administration managed with oral methadone. *Journal of Pain and Symptom Management*; 27(3):191-194, 2004 Mar.
- Roberge RJ and al. Transdermal drug delivery system exposure outcomes. *Journal of Emergency Medicine*; 2000 Feb.

- Sebastiano Mercadante MD and al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *Journal of Pain and Symptom Management*; 32(2):175-179, 2006 Aug.
- Sellers EM and al. Relative abuse potential of opioid formulations in Canada : a structured field study. *Journal of Opioid Management*; 2(4):219-27, 2006 Jul-Aug
- Skaer TL. Practice Guidelines for Transdermal Opioids in Malignant Pain. *Drugs*; (64)23:2629-2638, 2004.
- Tharp A and al. Fatal Intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patch. *The American Journal of Forensic Med. Pathology*; 25(2):178-181, 2004 Jun.
- Transtec : information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments
- Transtec : information patient du Compendium Suisse des Médicaments
- Tzschentke TM. Behavioral pharmacology of buprenorphine, with a focus on preclinical models of reward and addiction. *Psychopharmacology*; 161:1-16, 2002
- Woolf CJ and al. Use and abuse of opioid analgesics: Potential methods to prevent and deter non-medical consumption of prescription opioids. *Current Opinion in Investigational Drugs*; 5(1):61-66, 2004