

Les timbres transdermiques de fentanyl : Une forme pharmaceutique mal comprise

En 2004, deux décès d'adolescents canadiens, associés à l'utilisation de timbres transdermiques de fentanyl (Duragesic)¹ ont été rapportés. Dans le premier cas, les timbres de fentanyl ont été prescrits à une adolescente de 15 ans pour soulager une céphalée chronique; 21 heures après l'application du premier timbre, celle-ci fut trouvée inconsciente. Dans le second cas, des timbres de fentanyl ont été prescrits à un adolescent de 14 ans pour traiter un mal de gorge grave dû à une mononucléose; il a subi un arrêt respiratoire 14 heures après l'application du premier timbre. L'ISMP (US) a aussi reçu des déclarations de décès associés aux timbres de fentanyl aux États-Unis.^{2,3} En automne 2005, le fabricant Janssen-Ortho Inc., en collaboration avec Santé Canada, a émis un avis destiné aux professionnels de la santé⁴ et au grand public⁵ indiquant les éléments importants pour la prescription et l'utilisation sûre et appropriée du Duragesic. Un examen du relevé des déclarations volontaires de la base de données d'accidents liés à la médication de l'ISMP Canada révèle qu'il existe encore des problèmes associés à l'utilisation de timbres de fentanyl. Jusqu'au 27 juillet 2006, il y a eu 122 accidents déclarés dont 12 (9%) ont causé un préjudice au patient.

Le fentanyl est un opioïde très puissant. **Un timbre transdermique de fentanyl de 25 mcg/heure fournit une analgésie comparable à une dose quotidienne de 60 à 134 mg de morphine par voie orale.**⁶ À cause du risque de dépression respiratoire pouvant mettre la vie des patients en danger, les timbres de fentanyl sont **contre-indiqués** pour les patients n'ayant jamais reçus d'opiacés. Ce médicament ne devrait PAS être utilisé pour la gestion de la douleur aiguë ou postopératoire et il n'est PAS recommandé pour les enfants de moins de 18 ans. Les timbres de fentanyl sont **indiqués** pour la gestion de la douleur chronique et persistante, modérée ou grave et qui ne peut être gérée par d'autres alternatives thérapeutiques tels les opioïdes par voie orale et chez les patients qui :

- Nécessitent une analgésie continue (vingt-quatre heures sur vingt-quatre) d'opioïdes pour une période de temps prolongée, et
- Qui reçoivent déjà des opioïdes dont la dose totale est équivalente à au moins 60mg/ jour de morphine par voie orale.

Les timbres de fentanyl ne devraient pas être utilisés pour les patients qui ne rencontrent pas ces critères. Ces timbres ne devraient pas être utilisés lorsqu'on doute de l'observance liée à son utilisation appropriée ou lorsque le suivi pour les effets indésirables n'est pas possible. (La monographie du produit la plus à jour est disponible sur le site suivant : <http://www.janssen-ortho.com/JOI/en/product/products.asp>.)

Les types d'accidents déclarés

Les déclarations reçues à l'ISMP Canada indiquent que des problèmes liés à l'utilisation de timbres de fentanyl existent dans une variété de milieux de soins (p. ex., les hôpitaux, les centres d'hébergement et de soins de longue durée, le domicile du patient) et impliquent différentes étapes du circuit du médicament : *la prescription* (p. ex., la dose prescrite ne correspond pas aux recommandations du fabricant), *la transcription* (p. ex., le mauvais patient, fréquence d'administration incorrecte, oubli de cesser une ordonnance); *l'administration* (p. ex., le timbre précédent n'a pas été enlevé, dose oubliée, périodes d'administration incorrectes, dose incorrecte), et *la surveillance*. Même s'il est impossible de déduire ou d'extrapoler la probabilité d'accidents spécifiques en se basant sur les déclarations volontaires reçues par l'ISMP Canada, l'information disponible peut être utilisée pour identifier des problématiques qui nécessitent plus de recherche ou d'attention.

L'analyse des déclarations de la base de données des incidents et accidents liés à la médication de l'ISMP Canada permet de mieux connaître les types d'incidents/accidents déclarés, tels qu'illustrés dans le tableau 1.

Type d'accident	Nombre total déclaré (%) (n=122)	Nombre déclaré avec préjudice
Dose incorrecte	25 (20.5%)	4
Omission de dose	54 (44.3%)	3
Durée du traitement	13 (10.7%)	2
Dosage ou concentration	5 (4.1%)	1
Période d'administration incorrecte	14 (11.5%)	1
Autre	11 (9%)	1

Tableau 1. Timbres transdermiques de fentanyl : types d'incidents/accidents déclarés

Lorsque combinée avec l'information qualitative reçue, les exemples suivants soulignent les secteurs de préoccupation actuels.

1. Timbres non retirés

«De nouveaux timbres [sic] ont été retrouvés sur la partie supérieure du bras droit du patient tandis que les timbres devant être enlevés, étaient encore collés sur le bras gauche. Le patient répondait, mais il était léthargique et ses pupilles contractées...»

«Le patient a été retrouvé avec un timbre de 25 microgrammes qui n'a pas été enlevé avant le début d'une perfusion d'opioïdes. Il avait deux timbres de 25 microgrammes appliqués sur lui, mais l'infirmière n'en a enlevé qu'un avant le début de la perfusion.»

Les timbres de fentanyl sont habituellement administrés à toutes les 72 heures (aux trois jours). Le timbre précédent doit être enlevé avant l'application d'un nouveau. Les accidents déclarés incluent des cas où les timbres n'ont pas été enlevés à l'heure de la prochaine dose, des cas où plus d'un timbre a été nécessaire pour le dosage mais l'ensemble des timbres précédents n'ont pas été enlevés au moment de l'administration de la prochaine dose, des cas où le mauvais timbre transdermique (c.-à-d. le mauvais médicament) a été enlevé (d'un patient qui recevait plus d'un médicament par cette voie d'administration), et des cas où le timbre n'a pas été enlevé au moment d'une modification de la

voie d'administration de la thérapie d'opioïdes. Après 72 heures, le timbre de fentanyl contient suffisamment de médicament résiduel pour causer un préjudice potentiel surtout lorsqu'il est combiné à des doses supplémentaires ou à d'autres médicaments ayant des effets semblables.

2. Manipulation des timbres pour des doses inhabituelles

Il se peut que les dosages des produits disponibles commercialement ne puissent pas répondre aux besoins des patients âgés ou affaiblis. Quand de très faibles doses ou des combinaisons de doses inhabituelles sont prescrites, les professionnels de la santé peuvent vouloir manipuler le timbre pour obtenir la bonne dose. On pourrait ainsi penser que couper le timbre est une méthode adéquate pour administrer le dosage requis. Par contre, le découpage des timbres peut résulter en une fuite de médicament et libérer une quantité incontrôlée d'une dose de fentanyl, ce qui pourrait potentiellement être fatal⁶. Les produits à faible dose fabriqués commercialement ne sont pas encore disponibles au Canada, même si au moment de produire ce bulletin, Ortho-Janssen a reçu l'approbation de Santé Canada pour commercialiser le timbre de Duragesic 12 mcg/h.

3. Les timbres non-appliqués

«Le timbre n'a pas été appliqué à la date prévue et l'omission a été remarquée un jour plus tard. Le patient a ressenti de la douleur et a eu besoin de morphine.»

L'omission de doses peut nécessiter le recours à de l'analgésie supplémentaire pour le soulagement de la douleur. Des déclarations de la base de données de l'ISMP Canada suggèrent que ceci peut être problématique si la cause expliquant la réapparition de la douleur est mal identifiée.

Facteurs contributifs

L'ISMP Canada a identifié les facteurs contributifs suivants après avoir analysé et reçu des suggestions émises par les déclarants :

- Manque de connaissance ou de sensibilisation relatifs aux indications et à la

pharmacocinétique (les effets du timbre de fentanyl peuvent continuer pendant 24 heures ou plus suite à son retrait, ceci est dû à un dépôt sous-cutané de fentanyl).

- Manque de compréhension des professionnels de la santé, des patients/résidents et de la famille face à la grande puissance du fentanyl administré par la voie transdermique malgré le fait que cette voie soit non-invasive.
- Les doses nécessitant l'utilisation de plusieurs timbres de concentrations différentes devraient être identifiées, calculées puis administrées.
- L'utilisation du fentanyl en combinaison avec d'autres analgésiques opiacés, d'agents dépresseurs du système nerveux central (p. ex., les benzodiazépines et les antihistaminiques causant de la somnolence), ou les médicaments qui affectent le métabolisme du fentanyl (p. ex., les inhibiteurs CYP3A4 augmentent ou prolongent l'effet du fentanyl [p. ex., l'érythromycine, le diltiazem, la clarithromycine, et le kétoconazole]).
- L'application d'une source de chaleur au niveau du timbre (p. ex., une bouillotte ou un coussin chauffant), résulte en une augmentation de la libération et de l'absorption du médicament suite à l'augmentation de la perméabilité de la peau. La fièvre peut aussi causer cet effet.
- L'absence de communication claire entre les multiples membres du personnel soignant par rapport à :
 - La date, l'heure et l'endroit où le timbre a été appliqué;
 - La date et l'heure du prochain changement de timbre.
- Un contact avec le timbre par inadvertance qui est dû à :
 - L'absence d'un emballage à l'épreuve des enfants ou absence de solutions de rechange pour trouver des lieux d'entreposage sécuritaires;
 - Un timbre qui s'est décollé de la peau; et
 - Un timbre jeté au rebut de façon non-sécuritaire.^{3,7}
- Prescription de doses plus faibles (ou des augmentations de doses plus petites) qui ne sont pas disponibles chez le fabricant, qui peuvent mener à une manipulation non appropriée du timbre, en compromettre l'intégrité et la libération continue du fentanyl.

Recommandations :

Voici les recommandations pour réduire les incidents et accidents liés aux timbres de fentanyl :

- Appliquer les critères suivants pour la prescription, la distribution et l'administration des timbres de fentanyl :⁶
 - Utiliser les timbres uniquement chez les patients **adultes** qui reçoivent déjà des opiacés par voie orale à une dose totale de morphine d'au moins 60 mg/jour (ou l'équivalent).
 - Utiliser pour la gestion de la douleur chronique modérée à grave et **NON** pour la gestion de la douleur aiguë ou postopératoire.
 - Utiliser seulement pour les patients qui nécessitent une administration d'opioïdes continue (vingt-quatre heures sur vingt-quatre) pour une période de temps prolongée.
 - Utiliser pour les patients dont la douleur ne peut être gérée par d'autres moyens, tels les opioïdes par voie orale.
- Faire appel à un pharmacien pour revoir toutes les nouvelles ordonnances de timbres de fentanyl avant l'administration.
- Éviter d'avoir des timbres de fentanyl disponibles via la fonction de dérogation du cabinet de distribution automatisé.
- S'assurer que le processus de documentation actuel indique clairement la date, l'heure et la localisation du timbre à administrer **AINSI QUE** la date, l'heure et la localisation du timbre qui devra être enlevé (p. ex., en fournissant des messages guide sur le registre d'administration des médicaments).
- Fournir une alerte sur le registre d'administration des médicaments pour les patients qui reçoivent plus d'un médicament par voie transdermique.
- Évaluer la gestion de la douleur et vérifier l'emplacement du timbre pour chaque patient à chaque quart de travail.
- S'assurer que les politiques, les procédures et les lignes directrices sur l'utilisation du fentanyl transdermique soient disponibles aux professionnels de la santé et s'assurer que cette documentation précise les indications, les paramètres de surveillance, l'élimination

- sécuritaire et sans danger, ainsi que des protocoles de traitement et de surveillance en cas d'une surdose ou d'un effet toxique.
- S'assurer que les alertes appropriées soient générées de plusieurs sources (p. ex., les cabinets de distribution automatisés, les systèmes informatiques de la pharmacie, la prescription électronique).
 - Fournir de l'information écrite au patient (p. ex., la monographie du produit, 3^e partie : Information pour le consommateur), et réviser les instructions avec le patient et/ ou sa famille pour s'assurer que l'information importante ne soit pas oubliée et qu'ils comprennent les risques liés à une mauvaise manipulation du produit.

Références :

1. Santé Canada. Fentanyl transdermique (Duragesic) : Abus chez les adolescents. Bulletin canadien des effets indésirables. 2005 [cité le 2 juin 2006];15(3):1-4. Disponible sur le site : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v15n3_f.html.
2. Institute for safe medication practices. Little patches...big problems. New safety warnings about fentanyl patches-Part 1. ISMP Med Saf Alert Community/Ambulatory Ed. 2005;4(8):1-3.
3. Institute for safe medication practices. Little patches...big problems. New safety warnings about fentanyl patches-Part 2. ISMP Med Saf Alert Community/Ambulatory Ed. 2005;4(9):1-3.
4. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Duragesic (système transdermique de fentanyl). Ottawa (ON) : Santé Canada; 13 septembre 2005 [cité le 2 juin 2006]. Disponible sur le site : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/duragesic_hpc-cps_f.html.
5. Avis public : Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Duragesic (système transdermique de fentanyl). Ottawa (ON) : Santé Canada; 16 septembre 2005 [cité le 2 juin 2006]. Disponible sur le site : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2005/duragesic_pa-ap_f.html.
6. Duragesic [monographie du produit]. Toronto (ON) : Janssen-Ortho Inc.; [cité le 17 juillet 2006]. p.20. Disponible sur le site http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/Duragesic_F.pdf.
7. Avoiding Fatal Overdoses with Fentanyl Patches. FDA Patient Safety News. Disponible sur le site: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=44#2>.

**L'engagement de la Société canadienne
d'anesthésiologie sur le partage de l'information sur
les incidents et les accidents liés à la médication**

La page d'accueil du site web de la Société canadienne d'anesthésiologie (SCA) (www.cas.ca) contient maintenant un lien vers le volet « déclaration des praticiens » du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux (SCDPIM), géré par l'ISMP Canada (www.ismp-canada.org/cmiprs.htm).

Les anesthésiologistes sont encouragés à déclarer les événements évités de justesse ou des accidents liés à la médication au SCDPIM. Même si chaque événement est unique en soi, il y a une forte probabilité qu'il existe des caractéristiques constantes au niveau des sources de risque. Le comité sur la sécurité des patients de la SCA en collaboration avec l'ISMP Canada, utilisera cette information pour identifier les améliorations à faire au niveau des systèmes et établir des recommandations sur la pratique, des lignes directrices et les programmes de formation.

Un fellow de douze mois sur la gestion de l'utilisation sécuritaire des médicaments

L'ISMP Canada offre un fellow de spécialisation au niveau de l'apprentissage et de la formation en utilisation sécuritaire du médicament.

Le curriculum du fellow comprend :

- Une orientation sur les systèmes de déclaration des incidents et des accidents
- Apprentissage des principes et des outils concernant les stratégies interdisciplinaires de prévention des incidents et des accidents
- Contribuer à des publications et à de nouveaux projets
- Activités académiques, de recherche et d'enseignement liées à la sécurité du patient
- Assister à des conférences sur la sécurité des patients
- Travailler avec l'ISMP Canada sur des projets relatifs à l'utilisation sécuritaire des médicaments
- Occasion de visiter l'ISMP (US)

Ce fellow offre un excellent salaire ainsi que des avantages sociaux complets.

Qualifications requises : Les candidats doivent être gradués en sciences de la santé (p. ex., pharmacie, médecine, sciences infirmières) avec un intérêt particulier en utilisation sécuritaire des médicaments.

Les candidats éligibles sont invités à compléter un formulaire d'inscription et envoyer une copie de leur CV avant le 30 septembre 2006 à l'adresse suivante :

ISMP Canada
4711 Yonge Street, suite 501
Toronto, Ontario M2N 6K8
1-866-544-7672
Télécopieur: 416-733-1146
Courriel : info@ismp-canada.org

© 2006 Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada. La reproduction d'extraits est autorisée à l'interne seulement avec mention de la reproduction partielle. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Toute autre demande de reproduction doit être adressée à l'ISMP Canada par écrit. L'ISMP Canada gère un programme national et volontaire de déclaration d'incidents et d'accidents liés à la médication. L'ISMP Canada a comme objectif d'assurer le partage des expériences afin d'apprendre des incidents et des accidents déclarés. Notre but est de mettre en œuvre des stratégies de prévention et des mesures de sécurité afin de diminuer le risque d'accident préjudiciable et de promouvoir l'utilisation sécuritaire des médicaments dans le milieu de la santé. Pour déclarer un incident/accident lié à la médication à l'ISMP Canada, vous pouvez : 1) Visiter notre site Web à l'adresse suivante : <http://www.ismp-canada.org> , ou 2) nous écrire à : emirps@ismp-canada.org , ou 3) nous téléphoner au : 416- 480-4009 ou sans frais au 1-866-544-7672. L'ISMP Canada garantit la sécurité et la confidentialité des informations reçues. L'ISMP Canada respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications.

**Un partenaire clé du Système canadien de déclaration et de prévention
des incidents médicamenteux (SCDPIM)**