



**HAL**  
open science

## Dose dumping : problématiques et solutions innovantes

Mathilde Guillemot

► **To cite this version:**

Mathilde Guillemot. Dose dumping : problématiques et solutions innovantes. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01599522

**HAL Id: dumas-01599522**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01599522>**

Submitted on 2 Oct 2017

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

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

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE

18 septembre 2017

PAR

Mathilde GUILLEMOT

Née le 27 Novembre 1989 à Cagnes sur mer (06)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**DOSE DUMPING :  
PROBLEMATIQUES ET REPONSES INNOVANTES**

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORE

Membres : Monsieur le Professeur Hatem FESSI  
Madame le Professeur Joëlle MICALLEF-ROLL

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

Mise à jour : 1/12/2015

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

### A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

### ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

### DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

### PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

Mise à jour : 1/12/2015

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

Mise à jour : 1/12/2015

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

*Mise à jour : 1/12/2015*

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

*Mise à jour : 1/12/2015*

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015

*Mise à jour : 1/12/2015*

# REMERCIEMENTS

## **Au Président du Jury et Directeur de thèse**

**Monsieur le Professeur Stéphane Honoré**, PU-PH de Pharmacie Clinique à l'hôpital de la Timone, Marseille et professeur de Pharmacie Clinique à la faculté de Pharmacie de Marseille, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Merci de votre disponibilité, de votre aide précieuse et rassurante tout le long de sa rédaction. Vous avez également été un professeur apprécié pour sa pédagogie durant mes études.

## **Aux membres du Jury,**

**Monsieur le Docteur Hatem Fessi**, Directeur du Laboratoire Automatique de génie des procédés (LAGEP) à l'Université Claude Bernard, Lyon 1, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Veillez trouver ici ma sincère reconnaissance pour avoir proposé le sujet de Master qui a suscité mon intérêt et accepté qu'il devienne ainsi mon sujet de thèse.

Je vous remercie également pour votre disponibilité.

**Madame le Professeur Joëlle Micallef-Roll**, Médecin de santé publique au centre de pharmacologie clinique et évaluation thérapeutique, Maître de conférences à la faculté de médecine de Marseille, pour l'honneur que vous me faites de juger cette thèse.

Je vous remercie de votre disponibilité et votre expertise en addictovigilance. Vous trouvez ici toute ma reconnaissance.

A Madame Bourgeois, Responsable de Master 2 Développement et Production Pharmaceutique (D2P) à l'IPIL et à Monsieur Hatem Fessi, tuteur de projet industriel du Master 2 D2P

Ainsi qu'à Stéphanie Empereur et Marion Kosicki, mes camarades de promotion 2015-2016 de ce même Master, pour avoir accepté que j'extrapole et approfondisse notre sujet de projet industriel pour la rédaction de ma thèse d'exercice. Une partie de ce travail a été élaborée ensemble, et ce fut un plaisir de travailler avec vous sur ce projet.

A ma famille,

Mes parents qui m'ont toujours encouragé et poussé dans mes études. Je sais que vous êtes soulagés que j'arrive (enfin) au bout de ces études et j'espère vous rendre fiers : j'ai fini par trouver ma voix et faire un métier avec passion.

Mes sœurs Axelle et Gaëlle, mon frère Matthias, pour leur soutien et leur amour chacun à leur manière qui m'ont toujours accompagné même du bout du monde.

Mes nièces Loulou et Constance et mes neveux Camille et Maxence pour leur innocence qui m'emplit de bonheur. Je suis fière d'être votre Tathildoo même si j'aimerais vous voir plus souvent.

Ma seconde maman Cathy, pour m'avoir en grande partie élevée avec tout ton amour.

Tolilette, pour les séances de révisions et de rattrapages, et tes précieux conseils, tu es une véritable marraine à mes yeux.

Toute(s) mes cousin(e)s, mes tantes, mes oncles de m'avoir également soutenu et surtout soutenu mes parents...

A Quentin, l'homme qui partage aujourd'hui et pour longtemps j'espère ma vie, mon quotidien, mes peines et mes joies. Je suis tellement reconnaissante de tout ce que tu m'apportes, ton soutien. A tes côtés je deviens la meilleure version de moi-même, en faisant de meilleurs choix. Merci pour ton aide précieuse tant pour l'organisation, la motivation que pour la relecture de ma thèse.

A mes amis de fac,

Elsa ma femme, pour notre amitié fusionnelle, et tout ce qu'on a vécu ensemble. Tu sais que je serai toujours là pour le meilleur et pour le pire ;-)

Clémence ma binôme, pour ta gentillesse, et surtout ta patience d'avoir supporté mes maladresses toutes ces années en TP. Tu es une jeune femme incroyable.

Alice, colocataire de soirée et de road trip, pour ton amitié tout aussi précieuse, et ces moments passés ensemble, il y en aura beaucoup d'autres à venir.

Delphine ma jumelle de bêtise, pour me faire toujours rire, de m'avoir accompagné à quasi toutes les soirées dans mes plus grosses folies. On partagera toujours de nos anecdotes les plus ridicules.

Alex, mon frérot de cœur, que j'ai choisi. Même si la distance nous sépare, tu restes présent dans mon esprit et j'espère tout le meilleur pour toi.

Myrtille, un jour je viendrai te voir promis, et tu seras toujours la bienvenue à Lyon pour que l'on puisse se raconter nos vies. Merci pour ton soutien et nos longues discussions.

Et tous les autres, Gaëlle, Audrey, Pauline ma sœur, les membres de la Corpo, pour avoir participé également à ma vie étudiante.

A mes amis de la côte d'azur Fiona, Clem, Cath, Seb, Aurélie, qui ont toujours été présents malgré la distance, et nos décalages de vie. Nous savons que nous nous retrouverons toujours avec plaisir.

A mes amis de Valrose : Seb Peluche, Didick mon chauffeur, Jenn, Sev mes covoitureuses en mémoire de nos délires impérissables. J'aurai toujours plaisir de vous recroiser comme si l'on ne s'était jamais quittés.

Aux danseurs latinos, Tony, Malick, Ludo, Kinder, Elsa, Laura, Laeti, Marina, Lionel, Baptiste, Jérémy H., Trong, Charlotte T., Momo, Charlotte M., Diana, Saad, Fattou, Julien, Florent, Grégory, Heleno, Tchan, Roméo, et tous les autres (vous êtes trop nombreux pour tous vous citer) pour avoir su me détendre, pour m'avoir aidé à décompresser grâce au partage de cette belle passion. Continuons à kiffer nos moments de fiesta et de danse dans la bonne humeur pendant longtemps !

Aux faluchards de toute la France et de toutes filières, d'avoir fait partie de ma vie étudiante. Nous avons passés de sacrés moments, et je ne regrette pas d'avoir fait partie de cette grande famille. Je retrouverai certains d'entre vous avec plaisir pour des apéros valeurs.

---

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

# SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS et DEFINITIONS .....	14
LISTE DES ANNEXES .....	15
LISTE DES FIGURES .....	16
INTRODUCTION.....	18
I. DEFINITION.....	19
1. Rappel de physiologie et de pharmacologie .....	20
1.1 Physiologie du système digestif .....	20
1.2 Pharmacologie .....	23
2. Formes pharmaceutiques à libération modifiée. ....	28
2.1 Libération retardée / différée (gastro-résistante) .....	29
2.2 Libération Prolongée (LP) .....	29
3. Différentes causes de dose dumping.....	29
3.1 Dose Dumping lié à l'alcool .....	29
3.2 Dose dumping lié à l'alimentation.....	32
3.3 Dose Dumping lié au mésusage.....	36
II. PROBLEMATIQUES .....	38
1. Sécurité du patient.....	38
2. Toxicomanie. ....	39
3. Retraits de médicaments du marché.....	44
4. Corrélation <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> (IVIVc).....	46
5. Génériques .....	47
6. Variabilité individuelle et polymédications .....	48
7. Etat des lieux sur la connaissance du dose dumping non intentionnel auprès des professionnels de santé et des patients. ....	50
7.1 Etudes auprès de différentes équipes officinales .....	50
7.2 Etudes auprès d'un panel de patients.....	54
7.3 Conclusion générale de l'étude.....	57
III. REPONSES INNOVANTES .....	58
1. Enrobages résistants à l'alcool.....	58
1.2 Aquacoat® ARC.....	58
1.3 Eudratec™ ADD .....	60
2. Matrices.....	62
2.1 Matrice multiparticulaires Oraguard .....	62

2.2	Matrices par diffusion.....	64
3.	Pompes osmotiques.....	65
4.	Innovations contre le détournement d'usage .....	66
4.1	Barrières physiques.....	66
4.2	Antagonistes .....	67
4.3	Agents provoquant une aversion .....	67
5.	Tests pour évaluer l'impact de la nourriture. ....	68
6.	Tests de dissolution en milieu hydro-alcoolique .....	70
7.	Conséquences dans l'exercice professionnel .....	74
7.1	Règles générales d'élaboration d'une liste de médicaments à ne pas modifier avant la prise	74
7.2	Dans les établissements de soins, et en EHPA, et en HAD.....	76
7.3	A l'officine .....	79
	CONCLUSION .....	81
	BIBLIOGRAPHIE .....	83

## LISTE DES ABREVIATIONS ET DEFINITIONS

A.D.D.	: Alcohol-induced Dose Dumping
A.M.M.	: Autorisation de Mise sur le Marché
A.N.S.M.	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
A.P.I.	: Active Pharmaceutical Ingredient
A.R.C.	: Alcohol Resistant Coating
B.H.D	: Buprénorphine Haut Dosage
BZD	: Benzodiazépine
C.E.I.P.	: Centre d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance
CYP	: Cytochrome P (enzyme métabolique)
E.M.A.	: European Medicine Agency
F.D.A.	: Food And Drug Administration
F.I.	: Forme Ionisée
F.N.I	: Forme Non Ionisée
G.I.	: Gastro-Intestinal
HAD	: Hospitalisation A Domicile
H.A.S	: Haute Autorité de Santé
I.P.E.C.	: International Pharmaceutical Excipient Councils
IVIVc	: In Vivo / In Vitro correlation
L.P.	: Libération Prolongée
M.T.C.	: Maximum Toxic Concentration
OMÉDIT	: Observatoire des Médicaments Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques
Opiacés	: Famille chimique qui englobe l'opium et ses dérivés. Outre les drogues telles que l'opium ou l'héroïne, la famille des opiacés comporte la morphine (antalgique puissant), la codéine (antitussif et antalgique) et de nombreuses autres substances
P.A	: Principe actifs
P.C.A	: Prise Concomitante d'Alcool
PEG	: Polyéthylène Glycol
R.C.P	: Résumé des Caractéristiques du Produit
T.S.O	: Traitements de Substitution aux Opiacés

## **LISTE DES ANNEXES**

*ANNEXE 1* : Questionnaire à destination des pharmacies d'officine

*ANNEXE 2* : Questionnaire à destination des patients

## **LISTE DES FIGURES**

- Figure 1* : Comparaison du profil de libération avec et sans dose dumping
- Figure 2* : Processus de désagrégation puis dissolution d'une forme orale solide
- Figure 3* : Absorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule.
- Figure 4* : Exemple de différentes formes galéniques à libérations modifiées
- Figure 5* : Libération et absorption de principes actifs administrés par voie orale
- Figure 6* : Effets de l'alcool sur le profil de libération du principe actif
- Figure 7* : Trajet dans l'estomac d'un comprimé gastro-résistant d'ibuprofène radiomarqué
- Figure 8* : Variation du pH de l'estomac sur 24h, effet de la prise alimentaire
- Figure 9* : Usage d'alcool pour contrôler la douleur chez des patients alcooliques et non alcooliques
- Figure 10* : Indicateurs du détournement d'usage des Benzodiazépines (BZD) en 2011
- Figure 11* : Indicateurs du détournement d'usage des médicaments Opiacés et TSO en 2011
- Figure 12* : Consommation des patients présentant une pharmacodépendance par année d'enquête de 2000 à 2011.
- Figure 13* : Libération d'Hydromorphone provenant de capsule d'Hydromorphone à une prise quotidienne dans des milieux simulant le fluide gastrique en solution hydroalcoolique
- Figure 14* : Warning letter de la FDA concernant Avinza®
- Figure 15* : Connaissance du terme Dose-Dumping par les professionnels de l'officine
- Figure 16* : Proportions de professionnels officinaux dispensant des conseils spécifiques pour les formes à libérations modifiées à leurs patients
- Figure 17* : Recommandations données contre le mésusage des antidouleurs de palier II et III, et/ou sous traitement de substitution aux opiacés et/ou antidépresseurs et/ou antihistaminiques administrés par voie orale
- Figure 18* : Connaissance des mentions précisant le profil de libération par les patients
- Figure 19* : Difficultés de prise des médicaments sous forme orale sèche par les patients
- Figure 20* : Modification de la forme galénique pour en faciliter la prise
- Figure 21* : Taux de médicaments à libération modifiée concernée par la modification galénique
- Figure 22* : Structure de l'enrobage Aquacoat EC en présence d'eau ou d'éthanol
- Figure 23* : Enrobage bicouche Eudratec™ ADD
- Figure 24* : Solubilité en milieu hydro-alcoolique sur théophylline, caféine et métoprolol succinate enrobée
- Figure 25* : Etude de dissolution de granulés de caféine avec un enrobage bicouche 73% alginate de sodium / 37% Eudragit® L30 D-55
- Figure 26* : Procédé de fabrication de la matrice Oraguard™

- Figure 27* : Etude de dissolution de la venlafaxine
- Figure 28* : Schéma d'une libération du principe actif par diffusion
- Figure 29* : Etude de dissolution avec utilisation d'Eudragit RSPO et PEG6000
- Figure 30* : Schéma d'une pompe osmotique
- Figure 31* : Technologie Embeda™
- Figure 32* : Tableau comparatif des recommandations de la F.D.A. et de l'E.M.A.
- Figure 33* : Démarche recommandée par la FDA
- Figure 34* : Démarche recommandée par l'E.M.A.
- Figure 35* : Gestion des risques selon la HAS

## INTRODUCTION

Le dose dumping est un terme utilisé depuis tout juste une dizaine d'années bien que l'on connaissait déjà depuis longtemps l'effet de certains facteurs sur la libération massive des médicaments dans l'estomac. C'est en particulier l'influence de la prise concomitante d'alcool avec les traitements qui a sensibilisé les autorités et défini ce phénomène.

En effet, le dose dumping induit par l'alcool (ADD) a tout d'abord été sous-estimé dans les années 1980 par manque de preuves in vivo [1].

La prise de conscience a débuté en 2005 aux Etats-Unis avec le retrait de l'autorisation de mise sur le marché du médicament Palladone<sup>TM</sup> (Hydromorphone à libération prolongée) par la F.D.A., suite aux effets indésirables liés à la prise concomitante de ce médicament et d'alcool [2]. Ce n'est qu'en 2010 que l'E.M.A. commence à retirer des autorisations de mise sur le marché de médicaments pour cause de dose dumping lié à l'alcool.

Cette prise de conscience progressive a mis en évidence la nécessité de développer des formulations et des méthodes de contrôles adaptées à la problématique du dose dumping ainsi que d'inclure des recommandations appropriées dans le cadre réglementaire existant. Nous pouvons également imaginer des solutions pour sensibiliser les patients dans leur prise en charge en établissement de soin et à l'officine.

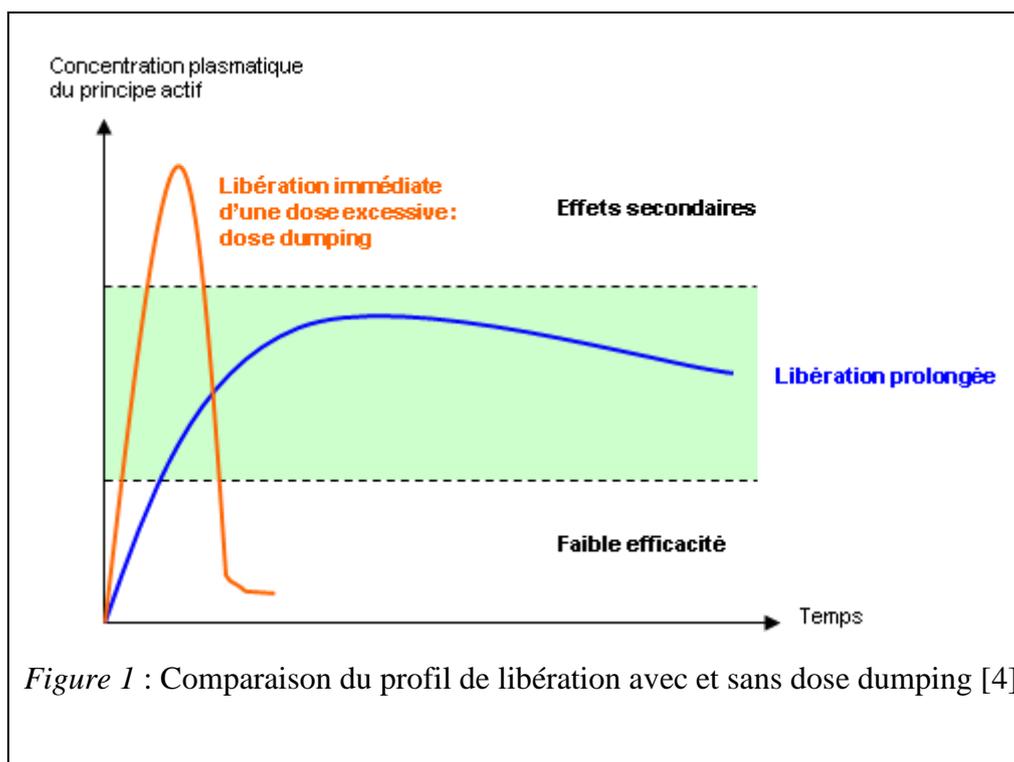
Ainsi, le dose dumping et les conditions dans lesquelles il est susceptible de survenir seront tout d'abord définis. Les différentes conséquences et questions soulevées par le dose dumping ainsi que les innovations développées pour répondre à ces enjeux seront détaillées par la suite.

## I. DEFINITION

Le terme « dose dumping » a été défini par la F.D.A. en 2005: « Unintended, rapid drug release in a short period of time of the entire amount or a significant fraction of the drug contained in a modified release dosage form » [2].

Cette définition a été reprise par l'E.M.A. en 2013 dans la guideline EMA/CHMP/EWP/280/96 [3].

Le dose dumping concerne les médicaments à libération modifiée (entérique ou prolongée) administrés par voie orale. Il correspond à une libération immédiate inattendue d'une dose de principe actif trop élevée (*Figure 1*). Cette surdose peut avoir des conséquences graves pour la sécurité et la santé des patients, qui seront détaillées dans la seconde partie de cet exposé.



Le dose dumping peut être dû à un défaut dans la qualité du médicament, à une altération des fonctions physiologiques, au niveau de l'estomac en particulier, à une interaction entre le médicament et l'alcool ou la nourriture. Il peut également être recherché sciemment dans certains comportements à risques, tels que l'abus récréatif ou la toxicomanie.

# 1. Rappel de physiologie et de pharmacologie

La pharmacologie est la science qui étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme. La pharmacodynamique et la pharmacocinétique permettent de comprendre les phénomènes mis en jeu.

Il est donc essentiel de connaître la physiologie du système gastro-intestinal pour comprendre la résorption des médicaments administrés par voie orale c'est-à-dire le processus par lequel le médicament passe de son lieu d'application dans la circulation générale. Cette compréhension permet ensuite d'améliorer les concepts de formulation dans le but d'obtenir :

- un contrôle de la libération du principe actif ;
- une amélioration de l'observance ;
- une réduction des effets indésirables ;
- un maintien d'une concentration efficace ;
- une diminution de la fréquence des prises pour faciliter l'observance ;
- une amélioration de la biodisponibilité ;

## 1.1 Physiologie du système digestif

Le tube digestif est un conduit de diamètre variable, traversant le corps de la bouche à l'anus, et constitué de différents organes, de la cavité buccale au rectum : œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle, et colon. Ces différents organes ont une organisation commune de l'extérieur vers l'intérieur du tube (lumière intestinale). A l'extérieur, la contraction des muscles lisses permet de faire avancer le bol alimentaire le long du tube. Puis, vient la tunique sous muqueuse, qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques entraînant les substances absorbées. Enfin, les cellules exocrines de la muqueuse déversent les sécrétions dans la lumière du tube permettant la digestion des aliments en nutriments [5].

A la surface du tube, se retrouve également une communauté diversifiée de bactéries, appelée microbiote, permettant la dégradation de certains aliments comme des polysaccharides végétaux par exemple et régulent l'absorption du fer, du magnésium et du calcium [6]. Le microbiote participe également à l'absorption, la distribution et le métabolisme de certains médicaments et autres xénobiotiques. Au-delà de ces bienfaits métaboliques, le microbiote intestinale permet aussi des activités de synthèse, comme celles de vitamines (Vitamine K, La

biotine B8, et B1) [7] et limite également l'invasion de bactéries pathogènes grâce à leurs sécrétions bactéricides [8].

Malgré cette structure générale commune, chacun des organes composants le tube digestif possède ses propres caractéristiques [9]. Le rôle de chacun des organes dans la résorption des médicaments en fonction de leurs différents paramètres est décrit ci-dessous :

### **Cavité buccale et œsophage :**

L'épithélium mince très richement vascularisé et le pH variable entre 6,7 et 8,5 serait favorable à la résorption des médicaments. Mais cette résorption est limitée par une déglutition très rapide. Cette voie est cependant utilisée pour un usage local ou pour un passage systémique rapide (ex trinitrine, voie sublinguale) limitant l'effet de premier passage hépatique.

### **L'estomac**

L'épithélium est plus épais, avec une muqueuse mal vascularisée ce qui limite la résorption des médicaments malgré sa surface importante et un temps de latence d'1h30 à 2 heures. Les fibres musculaires nombreuses permettent la motilité et aident au broyage des aliments. Le suc gastrique, liquide incolore, contient du mucus, de l'acide citrique, des enzymes, et d'autres éléments qui aident à la digestion mais qui peuvent aussi dégrader les médicaments.

Il s'agit donc d'un milieu favorable à la résorption des acides faibles et des bases faibles, et certains médicaments subiront également des biotransformations.

### **L'intestin**

Il s'agit d'un tube, richement vascularisé, très long (5-6 mètres) et de surface importante (200m<sup>2</sup>), par la présence de nombreuses villosités. Il est divisé en 3 parties : le duodénum, le jéjunum et enfin l'iléon en fonction du pH qui s'alcalinise au fur et à mesure (pH : 5-8) et des enzymes présentes. De nombreuses sécrétions aident à la dégradations des aliments et des médicaments :

- Sécrétions intestinales (glandes de Brunner) : riches en bicarbonates et enzymes (disaccharisades, dipeptidases, enterokinases, cytochrome)
- Sécrétions pancréatiques contenant la trypsine, chymotrypsine et lipases.
- Sécrétion biliaire permettant la création de micelles pour faciliter la solubilisation des lipides

L'ensemble de ces caractéristiques rendent l'intestin comme le lieu très favorable pour la résorption des formes orales. L'ensemble des sécrétions entraîne des biotransformations importantes des médicaments : c'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage intestinal.

**Colon :**

Le colon forme la partie terminale du tube digestif. Sa faible surface, et son long temps de latence (39h-66h) permettent une dissolution lente. C'est donc le lieu favorisé pour les formes à libération prolongée.

**En résumé,** dans des conditions normales, la vidange gastrique est rapide et le rôle de l'estomac dans l'absorption du médicament est donc modeste. Par contre, l'épithélium de l'intestin grêle est fin avec une très grande surface absorbante et une résistance électrique faible. Sa fonction première est de faciliter l'absorption des nutriments à l'aide de ces nombreuses enzymes. L'intestin grêle est donc le site le plus important pour l'absorption du médicament dans le tractus gastro-intestinal. Le colon permet une dissolution très lente des médicaments ce qui permet un effet prolongé dans le temps. Il est donc choisi pour les formes LP (Libération prolongée).

## 1.2 Pharmacologie

L'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme commence par la compréhension de l'effet de l'organisme sur le médicament, c'est-à-dire sa pharmacocinétique. On définit 4 étapes.

*Dissolution* : procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide, liquide ou gazeux dans un solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution. Elle est l'un des facteurs influençant la biodisponibilité. La vitesse de dissolution d'une forme pharmaceutique dépend de sa solubilité et donc de ses caractères physico-chimiques dans un solvant défini.

*Absorption* : ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif sous forme pharmaceutique jusqu'à sa forme dissoute dans la circulation sanguine (biodisponibilité). Elle comprend la phase de résorption, c'est-à-dire le passage des membranes, et les biotransformations possibles.

*Distribution* : quelle que soit la voie d'absorption, le principe actif est distribué dans la circulation générale (volume de distribution). On définit ainsi la *biodisponibilité* comme la fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. [10]

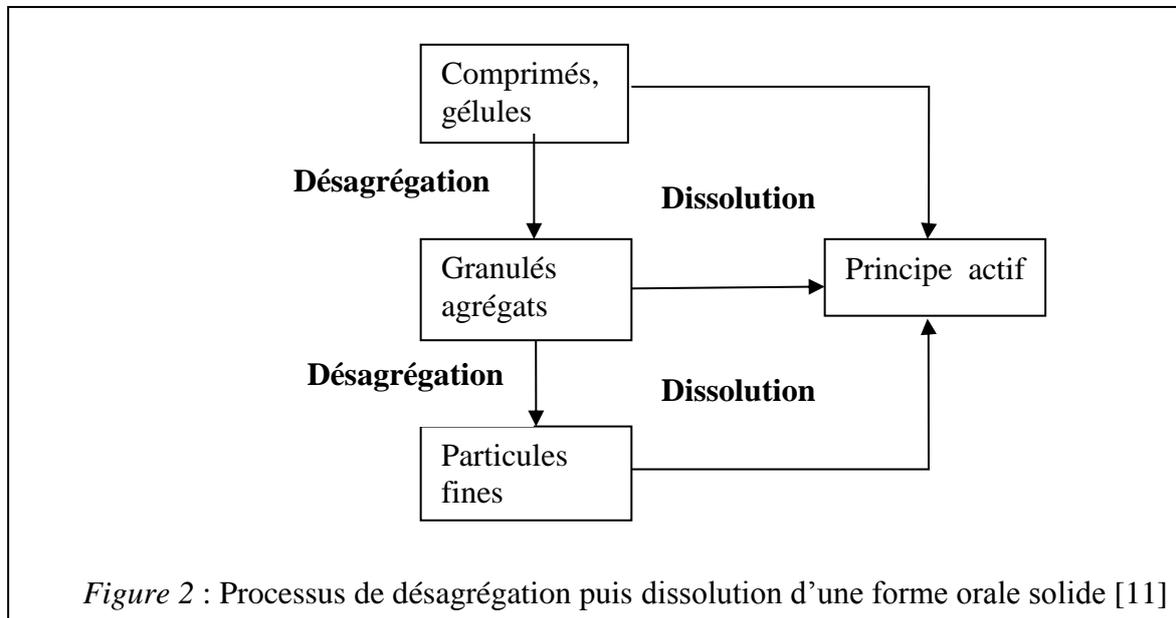
*Métabolisme* : des réactions enzymatiques ont lieu principalement au niveau du foie afin d'éliminer plus facilement le principe actif.

*Elimination* : excrétion, par voie urinaire principalement, du principe actif sous forme inchangée ou métabolisée.

Les deux premières phases, dissolution et absorption, peuvent être mises en cause lors de l'apparition d'un effet dose dumping, c'est pourquoi ces 2 processus vont maintenant être développés plus précisément. Il est important de noter que l'absorption se fait au fur et à mesure de la dissolution et de l'avancée des particules dans le tractus. Les 2 phénomènes ne sont pas séquentiels pour l'ensemble de la dose de médicament.

## Dissolution :

Pour être absorbé, le principe actif (PA) doit être préalablement libéré de son support galénique (désagrégation), puis dissous dans le milieu biologique (dissolution). (*Figure 2*) [11]



La vitesse de dissolution dépend des propriétés physico-chimiques du P.A telles que la solubilité, la conformation, la polarité, etc... mais aussi des excipients et de la forme galénique du médicament, ainsi que des propriétés du milieu, en particulier le pH. [12].

En effet, le pH est un paramètre essentiel à suivre pour obtenir une bonne dissolution des excipients qui permettront la libération du principe actif. C'est pourquoi la compréhension des variations de pH au sein du système digestif permet de développer des formulations adaptées aux actions voulues.

La présence de bile favorise également la dissolution de la plupart des PA.

## Absorption

L'absorption comprend les phases de résorption, c'est-à-dire le passage des membranes, et les biotransformations possibles. Il s'agit donc aux molécules dissoutes de traverser la membrane gastro-intestinale (G.I.), constituées d'une double couche lipidique dans laquelle sont insérées des protéines. De l'absorption dépendra la biodisponibilité du médicament.

### Diffusion passive

Pour les médicaments administrés par voie orale, la résorption est réalisée essentiellement par diffusion passive au travers l'épithélium gastro-intestinal. Pour le passage

des membranes biologiques lipidiques, les molécules doivent donc être lipophiles, et non ionisées. La diffusion passive tend à établir l'équilibre des concentrations de part et d'autre de la membrane gastro-intestinale, selon la loi de Fick :

$$V = \frac{D * K * S * (C_e - C_i)}{e}$$

Avec : V, la vitesse de diffusion au travers une membrane,

D, le coefficient de diffusion au travers la membrane

K, le coefficient de partage lipide / eau

S, la surface de la membrane

(C<sub>e</sub> – C<sub>i</sub>), la différence de concentration de part et d'autre de la membrane

e, l'épaisseur de la membrane

Les équations de Henderson-Hasselbach permettent de déterminer les proportions en forme ionisée (F.I) et en forme non ionisée (F.N.I) en fonction du pH du milieu et du pKa de la molécule, comme décrit ci-dessous.

- Pour les médicaments acides faibles :  $pH = pK_a + \log ( [F.I] / [F.N.I] )$

Si  $pK_a < 2,5$  et si  $2,5 < pH < 8$ , F.N.I. faible (peu de passage)

Si  $pK_a > 7,5$  quel que soit le pH, F.N.I. prédomine (passage)

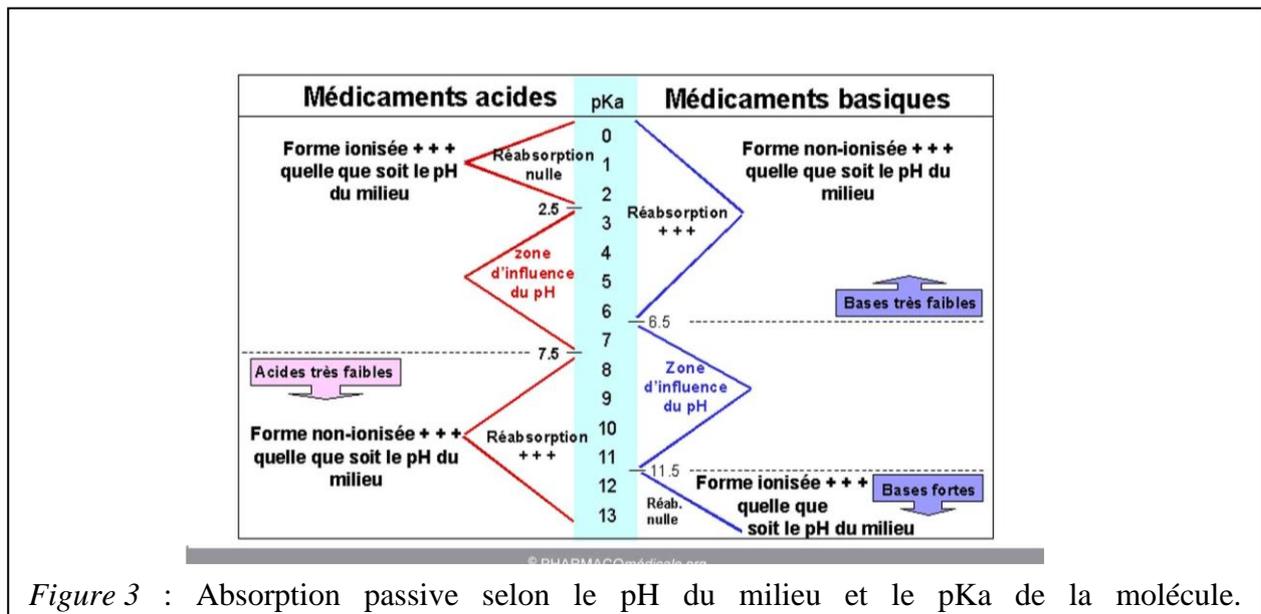
Si  $2,5 < pK_a < 7,5$  variation importante de la F.I. avec le pH!

- Pour les médicaments bases faibles :  $pH = pK_a + \text{Log} ( [FNI] / [FI] )$

Si  $pK_a < 5$  insensible aux variations de pH

Si  $5 < pK_a < 11$  variation importante de la F.N.I avec le pH

La *figure 3* ci-contre illustre la réabsorption rénale passive des médicaments acides et basiques en fonction de leur pKa et du pH. Ce sont les mêmes phénomènes qui sont en jeu au niveau de l'estomac, bien que les valeurs numériques de pH soient légèrement différentes.



La résorption par diffusion passive est donc conditionnée par:

- le pH du milieu.
- le pKa du principe actif.
- la liposolubilité : Log P (coefficient de partage octanol / eau) compris entre 1 et 5
- un poids moléculaire inférieur à 500 Da
- la forme galénique
- la surface et la vascularisation des membranes du tube digestif

### Diffusion active

Il arrive quelques fois que la résorption des médicaments dans le tractus gastro intestinal s'effectue par diffusion active. Il s'agit du transport non spécifique de grosses molécules ou de molécules faiblement liposolubles [13] à l'aide de protéines transmembranaires appelées transporteurs avec une consommation d'énergie sous forme d'ATP. Ce processus spécifique semble jouer un rôle mineur dans le transport du médicament. C'est cependant ainsi que s'effectue l'absorption de la L-dopa (Aldomet®), un anti-Parkinsonien. Cette molécule présente une lipophilie médiocre mais la structure analogue avec certains acides aminés aromatiques permet son absorption à l'aide de leur transporteur. C'est également le cas pour un anticancéreux, le fluorouracile dont la structure est proche de l'uracile, base nucléique spécifique de l'ARN.

### Biotransformations intestinales :

La plupart des réactions de métabolisation des médicaments ont lieu dans le foie, cependant certaines ont déjà lieu dans l'intestin, les enzymes étant similaires mais moins actives. C'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage intestinal, ce sont des réactions d'oxydation, de réduction (dérivés nitrés), de désalkylation, d'hydrolyse, et des glucuro- et sulfo-conjugaisons.

Deux cas différents sont alors possibles. Soit ces réactions entraînent une dégradation du médicament, le rendant inactif. Soit dans le cas des pro-drug, les métabolites issus de la réaction sont actifs, certains médicaments ne sont d'ailleurs actifs que par leurs métabolites.

### Facteurs limitant l'absorption des médicaments.[14]

L'épithélium gastro intestinal agit comme une barrière contre le passage des médicaments à l'aide de nombreuses protéines d'efflux. La plus connue d'entre elle est la P-Glycoprotein (P-gp) qui exporte différents substrats vers la lumière de l'intestin, en utilisant de l'énergie par hydrolyse d'ATP, et limite ainsi leur biodisponibilité. [15].

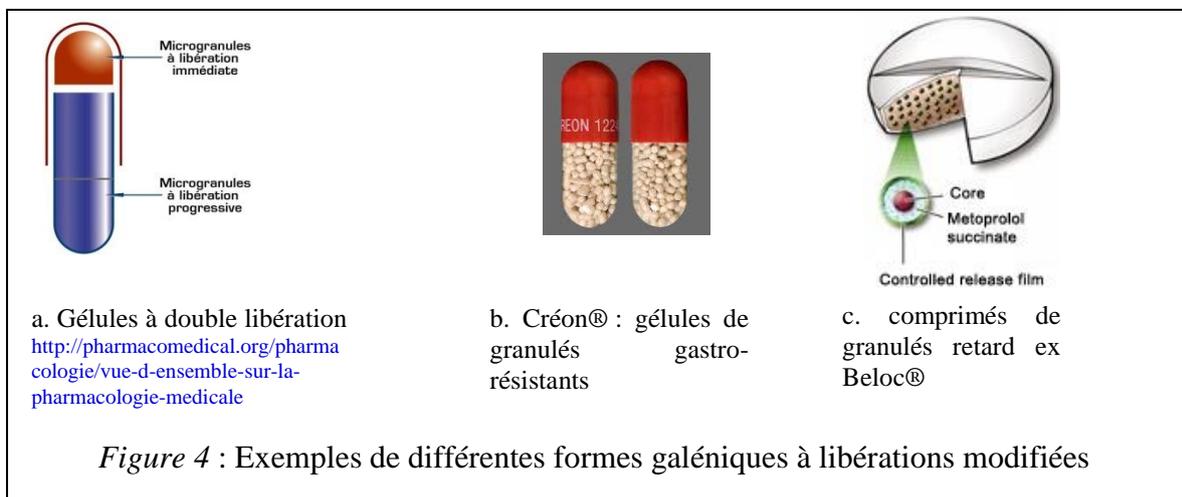
Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Environ la moitié des médicaments métabolisés, le sont entre autre par l'intermédiaire du CYP3A4. [16] C'est en particulier le cas des opiacés, classe de médicaments très impliquée dans le phénomène de dose dumping.

La quantité de P-gp varie en augmentant du duodénum à l'iléon, à l'inverse du CYP3A4. [17]. D'autres transporteurs intestinaux plus récemment décrits, appartenant aux 2 grandes familles ABC (ATP-Binding Cassette) et SLC (Solute Carrier), influencent aussi l'absorption des médicaments. L'étude d'une lignée de cellules tumorales humaines de cancer du sein, résistantes à la Doxorubicine a récemment permis d'identifier la BCRP [18]. Il s'agit d'un "demi-transporteur ABC" d'efflux, exprimé notamment au pôle apical de cellules endothéliales intestinales. Elle expulse un certain nombre de substrats, dont certains médicaments, dans la lumière intestinale, limitant ainsi leur biodisponibilité orale. En réalisant des biopsies de jéjunum humain, les ARNm de BCRP ont été retrouvés en plus grande quantité que ceux de la P-gp ce qui laisse supposer un rôle quantitativement plus important de la BCRP dans l'absorption intestinale des médicaments. [19]

## 2. Formes pharmaceutiques à libération modifiée

L'administration par voie orale est toujours à privilégier car la prise est simple, non traumatisante et ne demande pas d'intervention de personnel soignant. Cependant cette voie n'est pas toujours favorable aux médicaments. En effet, certains demandent de nombreuses prises pour avoir un effet durable dans le temps car ils sont vite absorbés (pathologies chroniques, antidouleurs). D'autres sont dégradés rapidement par l'acidité gastrique ou certaines enzymes.

Ainsi, la pharmacie galénique s'est énormément diversifiée ces dernières années pour apporter des solutions permettant de pallier ces problèmes et toujours privilégier la voie orale. Les formes orales à libération modifiée sont préparées avec des excipients spéciaux et/ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s). [20]. Il peut s'agir de comprimés, de gélules, de granulés, et de toutes leurs combinaisons possibles en fonction du profil de libération recherché (Cf. *Figure 4*). C'est pour ces formes-ci que le risque de dose dumping est élevé, dans le cas où l'on modifie leurs paramètres environnementaux de dissolution et d'absorption.



### Libération retardée / différée (gastro-résistante)

Afin de protéger le médicament de l'acidité de l'estomac, ou de protéger l'estomac contre un effet irritant du médicament, il est possible d'entourer les comprimés ou les gélules d'une cire ou d'un polymère d'acétate de cellulose. La désintégration et la dissolution se déroulent alors à la même vitesse mais dans le duodénum ou le colon.

Le principe actif et les excipients sont parfois recouverts de couches de polymères d'épaisseurs variables. La dissolution dépend de l'épaisseur de la couche protectrice et aboutit à des vitesses de libération et d'absorption différentes, dans différents segments de l'intestin. Le retardement de la libération sera choisi pour éviter le passage rapide de la substance dans le sang [21]. Si la forme galénique est altérée, le médicament est libéré trop tôt et détruit, ou bien il devient irritant pour l'estomac. Ceci en découle une perte d'efficacité du médicament et/ou une apparition d'effets indésirables.

## 2.2 Libération Prolongée (LP)

La substance active est incorporée dans une trame dont elle sera libérée lentement au contact du suc gastro-intestinal. En général, ces formes possèdent une plus grande proportion de principe actif qui est libérée tout au long de la journée et de la nuit, permettant de diminuer le nombre de prises, d'éviter la prise nocturne, et donc favoriser une meilleure observance par le patient. Si la trame est détruite, une grande dose de principe actif sera libérée en une seule fois, pouvant dépasser le seuil de toxicité.

On distingue les formes à libération fractionnée (systèmes multicouches) et les formes à libération continue (systèmes matriciels, ou osmotiques).

## 3. Différentes causes de dose dumping

### 3.1 Dose Dumping lié à l'alcool

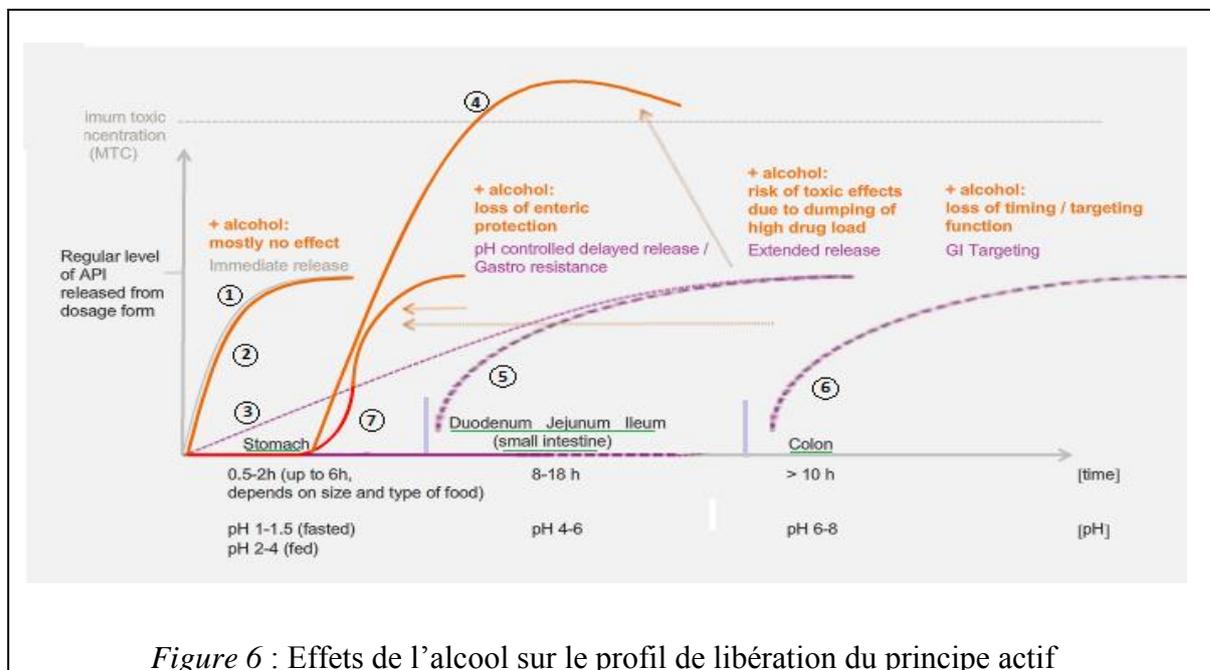
Le dose dumping peut apparaître chez certains sujets lors de la prise concomitante d'alcool et de certaines formes médicamenteuses orales à libération modifiée. En conséquence, une dose plus importante de principe actif est présente dans la circulation sanguine et des effets délétères désirés ou non apparaissent chez ces patients.

Suite à plusieurs retraits de médicaments du marché liés au dose dumping induit par l'alcool, la F.D.A. définit clairement le terme A.D.D. (Alcohol-induced Dose Dumping) par :

- une modification de la libération de la dose contenue dans le comprimé par une solubilité des excipients plus importante dans de l'alcool que dans de l'eau.
- une modification du mécanisme libération-débit-contrôle quand le médicament est pris en présence d'alcool.
- une dose de principe actif plus importante du fait de sa dissolution plus rapide en présence d'alcool.

Le schéma ci-contre (*Figure 6*) représente les effets de l'alcool sur le profil de libération du principe actif de différentes formulations (comprimé à libération immédiate, comprimé gastro-résistant, comprimé à libération prolongée, comprimé gastro-intestinal) en fonction du temps. [22]

Au niveau de ces différents sites de libération, les formules développées seront sensibles à un pH donné pour libérer le principe actif. Celui-ci peut générer des effets secondaires aux patients si une quantité élevée est libérée en un temps réduit suite à une augmentation de sa cinétique de dissociation.



Cas n°1 : Forme à libération immédiate (courbes 1 et 2)

Les études menées avec formulation à libération immédiate montrent une libération du principe actif identique au niveau de l'estomac pour obtenir l'action du principe actif dans une fourchette comprise entre 0.5h et 2h.

#### Cas n°2 : Comprimé gastro-résistant à libération différée (courbes 5 et 7)

Seul un pH neutre permettra la dissolution de l'enrobage insoluble à pH acide (estomac). Le principe actif ne sera libéré qu'au niveau de l'intestin par exemple (courbe 5). Lors de la prise d'un comprimé gastro-résistant accompagné d'alcool (courbe 7), la concentration du principe actif libéré n'est pas la même. La dissolution des excipients est plus rapide dans l'alcool d'où une perte de la protection gastrique et une forte augmentation de la cinétique de libération du principe actif. L'index thérapeutique sera obtenu au bout de 6h contrairement à une prise sans alcool où l'index thérapeutique est atteint entre 8h et 10h. La libération différée est perdue.

#### Cas n°3 : Comprimé à libération différée au niveau du colon (courbes 6 et 7)

Lorsque cette formulation galénique est prise avec de l'alcool, une dissolution précoce au niveau de l'estomac se produit (courbe 7) d'où une perte de la fonction ciblée.

#### Cas n°4 : Comprimé à libération prolongée (courbes 3 et 4)

Le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue (courbe 3), à vitesse constante. L'objectif est d'obtenir des taux plasmatiques constants tout en réduisant la fréquence d'administration pour les principes actifs de durée d'action brève. Avec ce type de formulation, il y a un risque en présence d'alcool d'atteindre une concentration à laquelle le médicament a un effet toxique aigu pour l'organisme : effet dose dumping (courbe 4).

### **Description des phénomènes mis en jeu**

Les effets de l'alcool sur l'absorption sont le résultat de divers facteurs incluant une modification de la solubilité, de la motilité gastrique ainsi que l'apparition de lésions de la muqueuse GI.

Le phénomène le plus important dans l'ADD consiste en une solubilité plus élevée des excipients dans l'alcool que dans l'eau. En effet, une

analyse de données à plusieurs variables [23] a montré que l'inclusion d'éthanol réduisait significativement la lipophilie du composé et donc augmentait sa solubilité apparente dans l'état préprandial. De plus, les composés acides ou neutres sont encore plus sensibles à l'addition d'éthanol.

Plusieurs études ont également démontré que l'alcool modifie la motilité gastrique, avec des effets opposés selon la concentration des boissons alcoolisées ainsi que le type de consommation (chronique ou aigüe). [24] En général, les boissons faiblement alcoolisées tels que vins et bières, et la consommation chronique tendent à accélérer le transit. A l'inverse, les boissons à plus de 15% d'alcool semblent l'inhiber, d'autant plus lorsque la consommation est ponctuelle, aigüe. [25]. Dans ce dernier cas, les médicaments sont alors soumis plus longtemps à l'environnement acide de l'estomac avec un risque de dégradation. Il semblerait que la cause soit plutôt du ressort des ingrédients non-alcoolisés présents dans les boissons produites par fermentation (de type bière et vins), tandis que les alcools produits par distillation de type whisky semblent moins affectés par cet effet. Les boissons alcooliques fermentées, ainsi que les acides maléique et succinique contenus dans certaines boissons alcoolisées stimulent la sécrétion acide dans l'estomac. [26]

L'alcool a également tendance à entraîner des lésions de la muqueuse intestinale. Ces lésions diminuent donc l'épaisseur de la muqueuse, ce qui d'après la loi de Fick (*Cf. §1.2 Absorption*) entraîne une augmentation de la vitesse d'absorption avec ainsi un effet possible de dose dumping. [27]

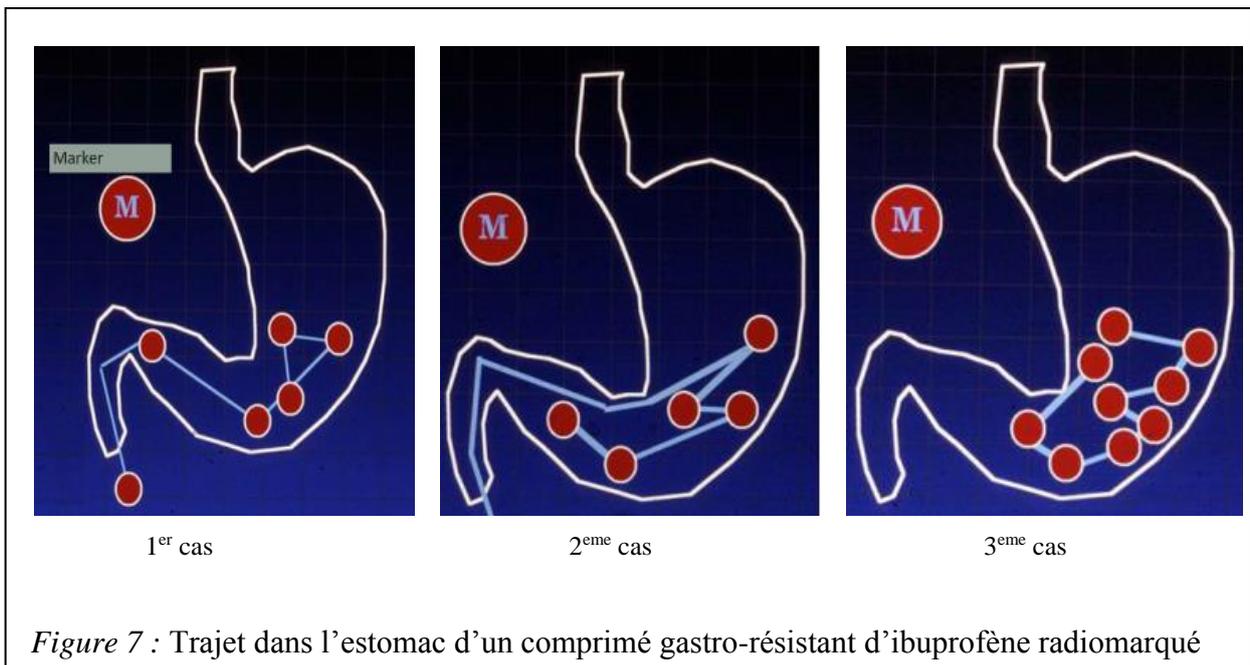
Le dose dumping induit par l'alcool est donc un phénomène multifactoriel dépendant à la fois de la physiologie de l'estomac, et de la solubilité du médicament.

### 3.2 Dose dumping lié à l'alimentation

Les effets de la nourriture sur l'absorption sont le résultat de divers facteurs incluant le volume et la composition du bol alimentaire, le transit, la motilité, la flore bactérienne, eux même influencés par la nourriture, le sexe et l'âge, mais également la dose, la forme galénique et la composition du médicament. [28]

Une première publication en 1985 démontre l'apparition de toxicité de la théophylline à libération prolongée en fonction de la qualité et de la quantité du repas accompagnant la prise du médicament [29].

Une étude [30] a également été menée afin de comprendre le trajet d'un comprimé administré par voie orale au niveau de l'estomac. Un radio-marqueur est placé sur le comprimé gastro-résistant d'ibuprofène pour suivre son parcours. L'étude est réalisée dans trois conditions différentes sur un même groupe de patients :



Cas n°1 : Le comprimé d'ibuprofène est pris avec un simple verre d'eau en dehors des repas. La vidange gastrique a lieu au bout de 1h45. Celle-ci est rapide et n'interfère pas sur le trajet attendu du comprimé.

Cas n°2 : Les patients prennent le comprimé gastro-résistant au moment du petit-déjeuner (repas de 1500kJ). Dans ces conditions expérimentales, la vidange gastrique est ralentie : 5h20 au lieu de 1h45 à jeun.

Cas n°3 : L'expérience est réalisée lors de la prise d'un déjeuner (repas de 3600KJ). La composition en graisses est importante. La vidange gastrique est fortement ralentie. Le comprimé d'ibuprofène gastro-résistant reste au niveau de l'estomac 14h50 en moyenne.

Suivant la quantité calorifique ingérée lors d'un repas, la vidange gastrique est plus ou moins rapide. L'apport important de graisses peut avoir un effet néfaste sur le trajet d'un comprimé gastro-résistant. En ralentissant sa course, le comprimé peut se dissoudre précocement au niveau d'un site d'action non souhaité et provoquer un effet de dose dumping.

### **Description des phénomènes en jeu.**

Les aliments ont un effet sur l'absorption, le métabolisme, la distribution, et l'élimination des médicaments. Dans le cadre du dose dumping, seul l'effet sur l'absorption est développé ici. Le dose dumping dû à l'alimentation dépend alors des propriétés physico-chimiques des médicaments. Nous pouvons ainsi diviser les médicaments utilisés par voie orale en trois groupes en fonction de leurs polarité et degré d'ionisation. [31]

- les petites molécules apolaires ionisables (AINS, paracétamol, Valproate de sodium, Vérapamil) sont très facilement absorbées. La vitesse de vidage gastrique va donc directement influencer leur absorption.
- Les molécules apolaires non ionisables (Ciclosporine, Phénytoïne, Carbamazépine par exemple) traversent très bien les membranes, leur facteur limitant est donc la solubilité, peu impactée par la nourriture (sauf si la nourriture ingérée est majoritairement formée de lipides).
- La vitesse d'absorption des molécules polaires ionisables (Captopril, Furosémide Alendronate) dépend de la perméabilité de la membrane : la prise alimentaire diminue l'absorption.

### **Effet sur la vidange gastrique :**

Si la vitesse de la vidange gastrique est ralentie, cela augmente le temps de dissolution et donc la biodisponibilité des médicaments.

La vidange gastrique est contrôlée par des boucles réflexes mises en jeu par différentes caractéristiques du chyme quittant l'estomac. Différents nutriments peuvent ici être à l'origine d'un premier niveau de rétrocontrôle. L'arrivée des lipides, et à un degré moindre des glucides, déclenche dans l'iléon terminal, un second mécanisme de rétrocontrôle, dit de frein iléal.

L'absorption des nutriments et les variations des concentrations plasmatiques en lipides ou en glucides influencent également la vidange. Il est ainsi clairement établi que l'hyperglycémie ralentit la vidange gastrique, alors que l'hypoglycémie l'accélère. [32] Par exemple, un repas enrichi en graisse augmente ainsi jusqu'à 2,5 fois la biodisponibilité du Montélukast®.

La taille des particules est également un paramètre influençant la vitesse de la vidange. En effet, les petites multiparticulaires tendent à passer plus rapidement le pylore (connexion entre l'estomac et le duodénum) que les grosses molécules monolithiques.

De plus, les grosses molécules solides sont moulues par rétropropulsion sous l'effet de la contraction du petit orifice de l'antrum terminale [13].

Effet sur le pH : Le repas a une action neutralisante sur le pH. Cette alcalinisation de l'estomac peut entraîner une libération précoce des formes gastro résistantes dans l'estomac et donc un effet de dose dumping. De plus, cela peut entraîner une précipitation des bases faibles (Indanavir, Itraconazole), donc une perte d'effet du médicament. Pour les médicaments acides (Saquinavir) cette alcalinisation du pH entraîne une augmentation de la solubilité et donc un effet de dose dumping. Le schéma ci-dessus (*Figure 8*) montre les variations de pH tout au long de la journée au niveau de l'estomac : pour un instant donné ces variations de pH entre la partie proximale et centrale/distale de l'estomac sont différentes. On note aussi la montée de la valeur du pH après les repas. [33]

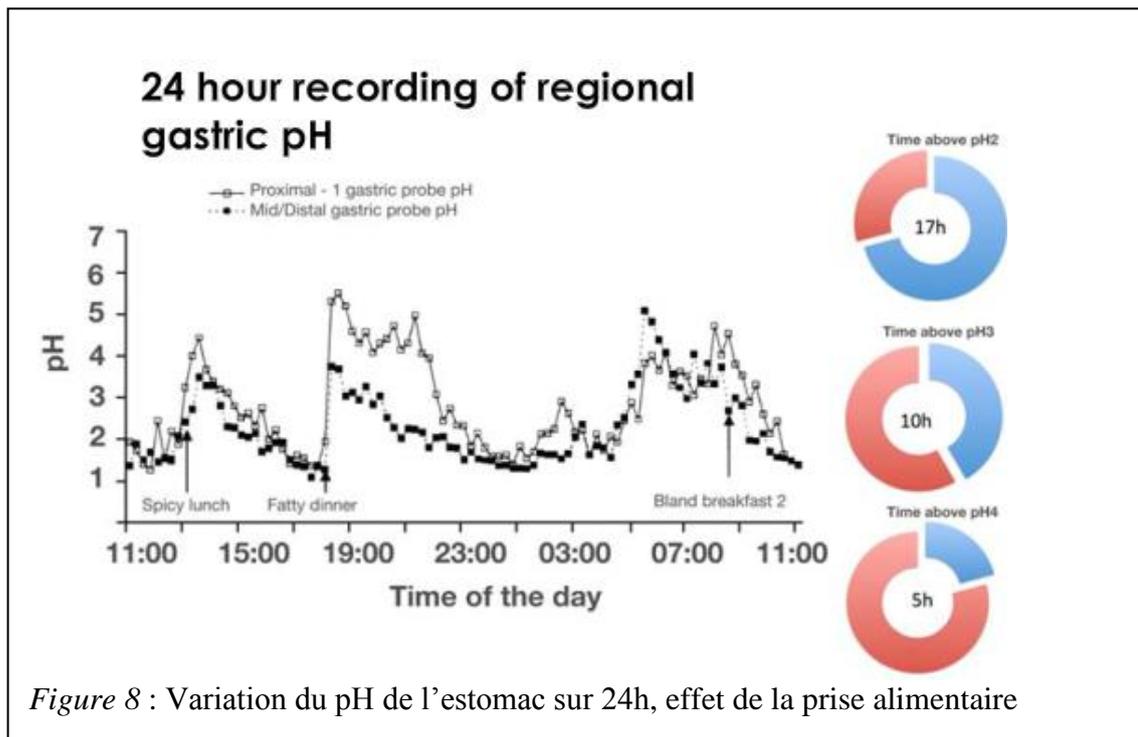


Figure 8 : Variation du pH de l'estomac sur 24h, effet de la prise alimentaire

Effet des acides biliaires : Les acides biliaires, permettent la formation de micelles qui améliorent la solubilité des nutriments et médicaments lipophiles. Plusieurs études montrent que l'alimentation augmente la production d'acide biliaire [34] et donc augmente indirectement la quantité de médicaments lipophiles absorbés. Par exemple, un repas riche en graisses

augmente douze fois la biodisponibilité de l'halofantrine entraînant un risque d'arythmies fatales par allongement du QT. [35]

#### Effet de la solubilité apparente des médicaments

Le risque d'effets alimentaires sur l'absorption, par des changements de la solubilité apparente du médicament après l'apport alimentaire, est plus élevé pour les composés très lipophiles (Log P supérieur ou égal à 3), ce qui concerne 45% des substances nouvelles chimiques approuvées en suisse entre 1998 (année de l'introduction des milieux simulant le milieu intestinal) et 2001. [37]

#### Inhibition des facteurs limitant l'absorption des médicaments :

Certains aliments ont un effet inhibiteur de la protéine P-gp et du Cytochrome P3A4. Le plus documenté et connu est le jus de pamplemousse.[37] Celui-ci contient un flavonoïde, la naringine qui une fois transformée en naringenine devient un puissant inhibiteur du CYP450 3A4. Cependant d'autres fruits possèdent également des flavonoïdes qui pourraient inhiber ces protéines comme le pomélo, l'orange et la carambole [38]

Enfin la position du patient peut également influencer l'évacuation des lipides : chez un sujet couché, les lipides s'évacuent avec la phase liquide alors qu'en position assise, les lipides quittent l'estomac en dernier.

Nous pouvons aussi noter que certains médicaments peuvent entraîner un effet de dose dumping d'autres médicaments. Les causes de ce dose dumping sont similaires à celles pour l'alimentation : modification du pH, inhibition des protéines d'efflux et des Cytochromes, modification de la motilité intestinale. Ces interactions seront développées plus en détails dans la deuxième partie de cet exposé, en abordant la problématique de l'association médicamenteuse.

### 3.3 Dose Dumping lié au mésusage

Le mésusage est défini selon l'article R. 5121-152 du code de la santé publique, CSP comme une Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques [39]. Ce sont des usages inappropriés par rapport aux données de référence pertinentes (Résumés des Caractéristiques du Produit, fiches de Service Médicale Rendu, recommandations de Bonnes Pratiques, les Références Médicales Opposables etc.), survenant au cours de la chaîne des soins, exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif. [40]

Ce terme est parfois un peu ambigu: en effet, en anglais, le terme correspondant, misuse, désigne plutôt l'abus ou le détournement de médicaments, qui n'est qu'un cas particulier de mésusage.

La prise orale des médicaments est parfois difficile. [41] Le personnel soignant et les patients ont donc parfois recours dans ces cas à l'écrasement des comprimés ou l'ouverture des gélules afin d'en faciliter la prise. Cette pratique de mésusage peut être très courante, même en institution, alors qu'elle expose à un risque non négligeable pour les patients mais également pour les soignants. Par exemple, en 2003, une femme de 38 ans est décédée suite au broyage avant administration d'une forme à libération prolongée de Nifédipine, provoquant une bradycardie sévère et une hypotension artérielle. [42]

La revue Prescrire soulève la problématique dans son article du 1<sup>er</sup> avril 2014 [43] « Le risque de surdose est d'autant plus important que l'écart entre dose efficace et dose toxique est étroit. Une surdose s'observe notamment quand une forme à libération prolongée est détériorée. » En effet, les médicaments LP possèdent une plus grande quantité de principe actif puisqu'elle est prévue pour libérer la dose au fur et ainsi répartir l'effet médicamenteux tout au long de la journée/nuit. À l'inverse, une sous-dose est à prévoir quand une protection gastrorésistante est détruite par broyage car le principe actif sera alors libéré, et détruit dans l'estomac.

## II. PROBLEMATIQUES

De nombreuses problématiques sont soulevées par le phénomène de dose dumping, à la fois au sujet de la sécurité du patient mais également au niveau des industries et des instances réglementaires.

### 1. Sécurité du patient

Le risque de dose dumping est plus élevé pour certaines classes thérapeutiques (opioïdes, antibiotiques, antidépresseurs, antihistaminiques, barbituriques, benzodiazépines, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, relaxants musculaires, antidouleurs (non narcotiques), anti-inflammatoires, anticoagulants [44] et principes actifs ayant une fenêtre thérapeutique étroite [45]. Les conséquences directes du dose dumping pour le patient sont une apparition d'effets indésirables plus rapides et plus intenses, ainsi qu'une perte d'efficacité du traitement.

L'apparition d'effets indésirables intenses est due à la libération trop rapide du principe actif provoquant une concentration toxique voire mortelle. Les effets indésirables relevés sont caractéristiques du médicament en cause mais au vu des spécialités en jeu, ils peuvent aller jusqu'à la dépression respiratoire, voire le décès du patient.

La perte d'efficacité thérapeutique est liée à une modification du mécanisme de libération : perte de l'effet prolongé, perte de l'effet retard dans le cas d'un médicament à libération entérique et dégradation excessive du principe actif dans l'estomac à cause des changements physiologiques provoqués par l'alcool [30].

Le risque de dose dumping remet en cause l'évaluation de la balance bénéfique / risque du médicament car il est susceptible de mettre en danger la vie des patients. De nombreux cas ont été relatés à la fois au domicile et dans des établissements de soins, comme illustrés par l'OMÉDIT (Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques) de la région Centre [46] :

« - Une patiente de 87 ans, en unité de long séjour, reçoit divers médicaments dont du sulfate de fer (Tardyferon®). Tous sont pilés et mis directement dans sa bouche, du fait de troubles de la déglutition. Une large ulcération nécrotique de la face interne de la joue est apparue. La patiente en a guéri avec des soins locaux 3 semaines après l'arrêt de sulfate de fer.

Sept observations similaires ont été enregistrées par la pharmacovigilance française. [47]

- Un patient atteint de néoplasie prostatique est traité au domicile par estramustine (Estracyt®), 2 gélules matin et soir. Lors d'une hospitalisation, l'examen clinique de ce patient révèle d'abord des microcoupures de la bouche, suivi d'écoulements purulents puis quelques jours plus tard des douleurs buccales persistantes et la constatation d'une perte de poids de 10%. L'infirmière remarque que le patient mâche ses gélules d'Estramustine et peine à avaler. Malgré l'arrêt de l'Estramustine et la prescription de soins de bouche, l'état du patient s'est dégradé.

Ainsi, le comportement des patients, voir du personnel de santé dans les établissements de soin, lors de la prise du traitement peut augmenter le risque de dose dumping. Si le patient ou l'infirmier coupe le comprimé à libération prolongée pour en faciliter la prise, celui-ci perd en général son effet prolongé [48]. De même, si le patient consomme de l'alcool (consommation excessive ou modérée), simultanément ou quelques heures avant ou après le traitement, la libération du principe actif au niveau de l'estomac est altérée par la présence d'alcool. [45].

« Le broyage de comprimés ou l'ouverture de gélules peut aussi exposer à une amertume prononcée, ce qui entraîne par la suite un défaut d'observance de la part du patient. Il peut également provoquer des ulcérations de la bouche ou de l'appareil digestif, menant parfois à des perforations intestinales. De plus, les doses administrées sont alors incomplètes et parfois la substance active est altérée. Par ailleurs, l'identification du médicament devient impossible. » [43]

Dans la plupart de ces cas, il s'agit d'un dose dumping non intentionnel, par manque d'informations ou par absence d'une prise de connaissance des avertissements de la notice par le patient.

## **2. Toxicomanie**

Il existe d'autres cas, où l'effet de dose dumping est intentionnel. On parle alors de détournement ou de mésusage volontaire (ou encore, suivant le terme anglo-saxon de "drug-abuse") pour qualifier l'utilisation détournée à des fins toxicomanes de certains médicaments, en particulier de certains agents psychotropes ou stupéfiants, tels que les opioïdes ou leurs dérivés, utilisés en thérapeutique dans le traitement des douleurs sévères ou dans le traitement de l'addiction aux drogues opiacées.

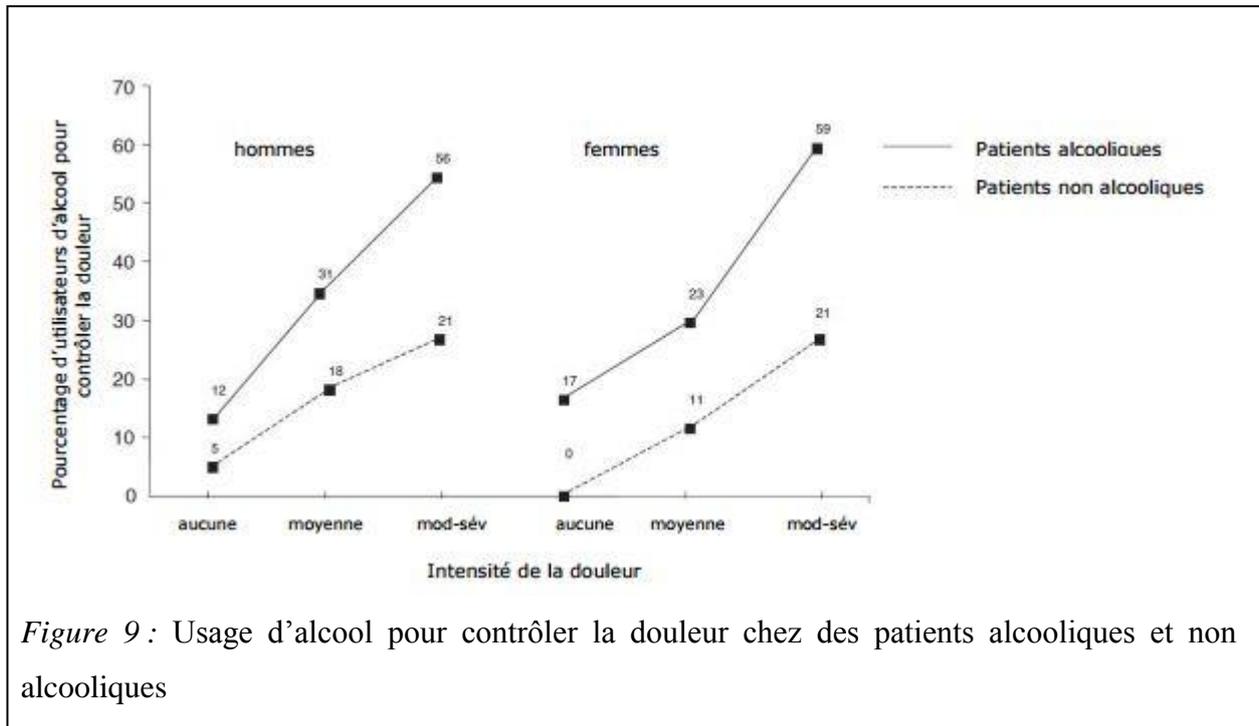
En effet, les médicaments à base d'opioïdes et à libération prolongée en particulier, sont très prisés par les toxicomanes car ils contiennent des doses plus élevées de principe actif que les médicaments à libération immédiate, et permettent au toxicomane de ressentir immédiatement tous les effets du psychotrope ou de l'antidouleur. Le principe actif est ainsi extrait du comprimé pour être ensuite inhalé ou injecté en intraveineux [49].

A titre d'exemple concret, on estime que 25 % à 30% des traitements de la Buprenorphine (Temgésic®), antalgique opioïde puissant utilisés comme traitement de substitution aux Opiacés (T.S.O) destiné aux toxicomanes, sont détournés pour un usage par voie parentérale ou nasale. Il en va de même pour la spécialité Subutex (comprimés sublinguale de Buprénorphine Haut Dosage abrégée en BHD) Schering-Plough), utilisée officiellement comme traitement de substitution chez plusieurs dizaines de milliers de toxicomanes aux opiacés, pour laquelle on estime que 34% des consommateurs la détournent en se l'administrant par voie injectable et environ 30% par voie nasale.

Le phénomène de mésusage volontaire s'observe également pour des spécialités destinées au traitement des douleurs sévères, telles que le sulfate de morphine (Skenan ) et l'oxycodone (Moscontin , Oxycotin LP) ou des douleurs modérées (Neocodion ) . [50].

L'ANSM publié un point d'information publié le 30/10/2014, concernant l'utilisation de l'Oxycodone dans le traitement de la douleur de palier II. « Le dernier bilan portant sur la période de 2008 à juin 2013 a mis en évidence une augmentation de la consommation en France des spécialités à base d'oxycodone, en particulier depuis 2008-2009, qui est cohérente avec l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Cette augmentation d'exposition s'accompagne, dans une moindre mesure, de l'augmentation de la notification de cas d'abus et de pharmacodépendance qui font suite majoritairement à un traitement de la douleur par l'oxycodone. Le nombre de cas rapportés de nomadisme médical ou d'injection reste faible. Le suivi d'addictovigilance montre que l'usage détourné d'oxycodone est limité en France en raison de l'encadrement de ses conditions de prescription et de délivrance sans que l'accès au traitement ne soit réduit. » [51]. L'étude de Brennan et al. évalue dans une cohorte de 401 personnes âgées, alcooliques et non alcooliques, l'association entre la douleur et la consommation d'alcool [52]. Les deux types de patients, alcooliques et non alcooliques, ont indiqué qu'ils consommaient de l'alcool pour contrôler leur douleur, bien que ce fût dans une

moindre mesure dans le second groupe (*Figure 9*). La ligne de base de la douleur était un facteur prédictif important pour l'usage d'alcool pendant la période de suivi de 3 ans.



*Figure 9* : Usage d'alcool pour contrôler la douleur chez des patients alcooliques et non alcooliques

L'addictovigilance est définie comme « la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. ». Il s'agit d'un véritable problème de santé publique. Chaque année, le réseau des Centre d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (CEIP) mène des enquêtes pour surveiller le détournement des médicaments dans les populations françaises. En particulier l'OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversal, responsable du recrutement des structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. Le résultat de l'enquête est publié annuellement au mois d'octobre depuis 1995 au niveau national.

En 2011, l'enquête 23 a démontré qu'en moyenne 23,5 % des patients sous Benzodiazepines (*Figure 10*), et que 17% des patients sous Méthadone, 20% des patients sous BHD, 44% des patients sous Morphine, et 46 % des patients sous Codéine (*Figure 11*) ont une prise concomitante d'alcool avec leur traitement (PCA). [53]

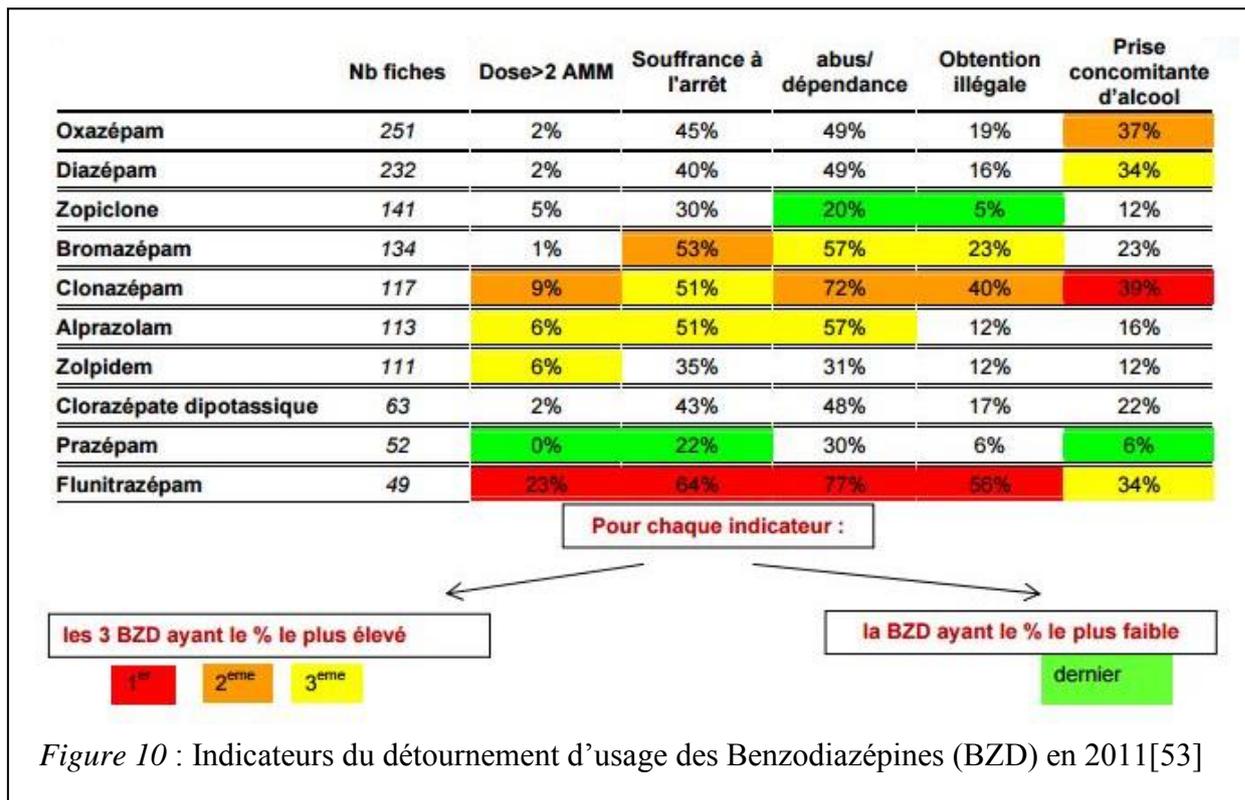


Figure 10 : Indicateurs du détournement d'usage des Benzodiazépines (BZD) en 2011[53]

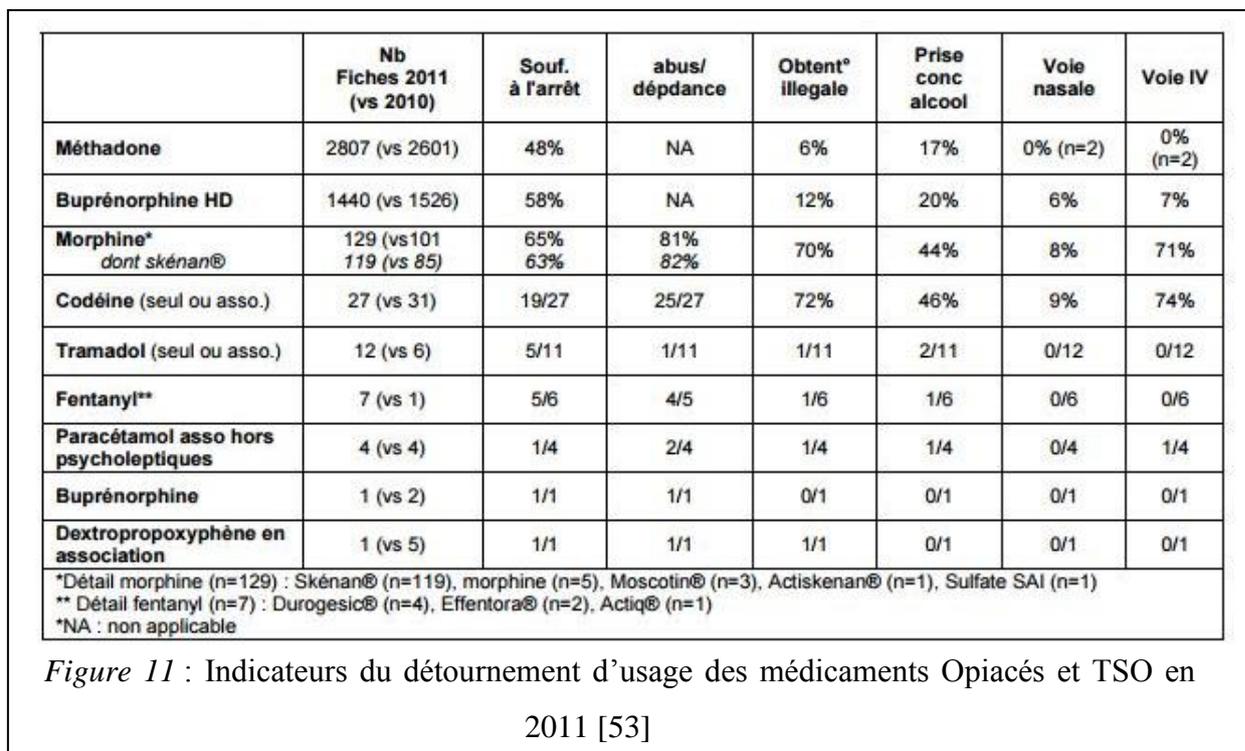
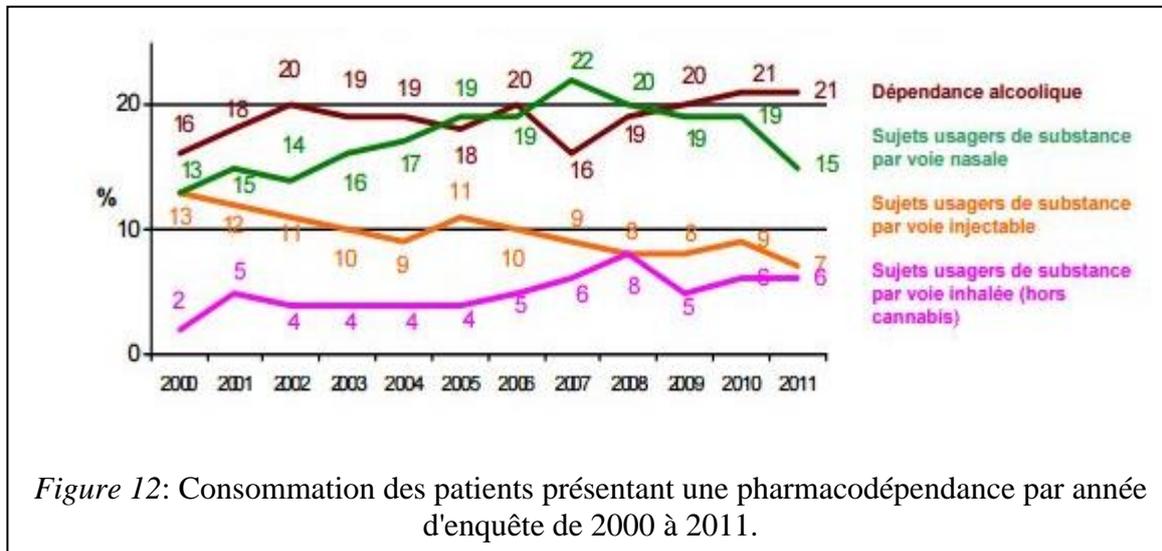


Figure 11 : Indicateurs du détournement d'usage des médicaments Opiacés et TSO en 2011 [53]

En 2011 comme en 2010, une dépendance alcoolique était observée chez 21% des sujets inclus dans l'étude. Concernant les autres voies d'administration des médicaments, en 2011, 3,1% des médicaments étaient utilisés par voie intraveineuse, 1,7% par voie nasale et 0,4% par

voie inhalée. La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) restait le médicament le plus consommé par une autre voie d'administration (45,6% des voies IV, 72,5% des voies nasales et 44,4% des voies inhalée). (Cf. Figure 12).



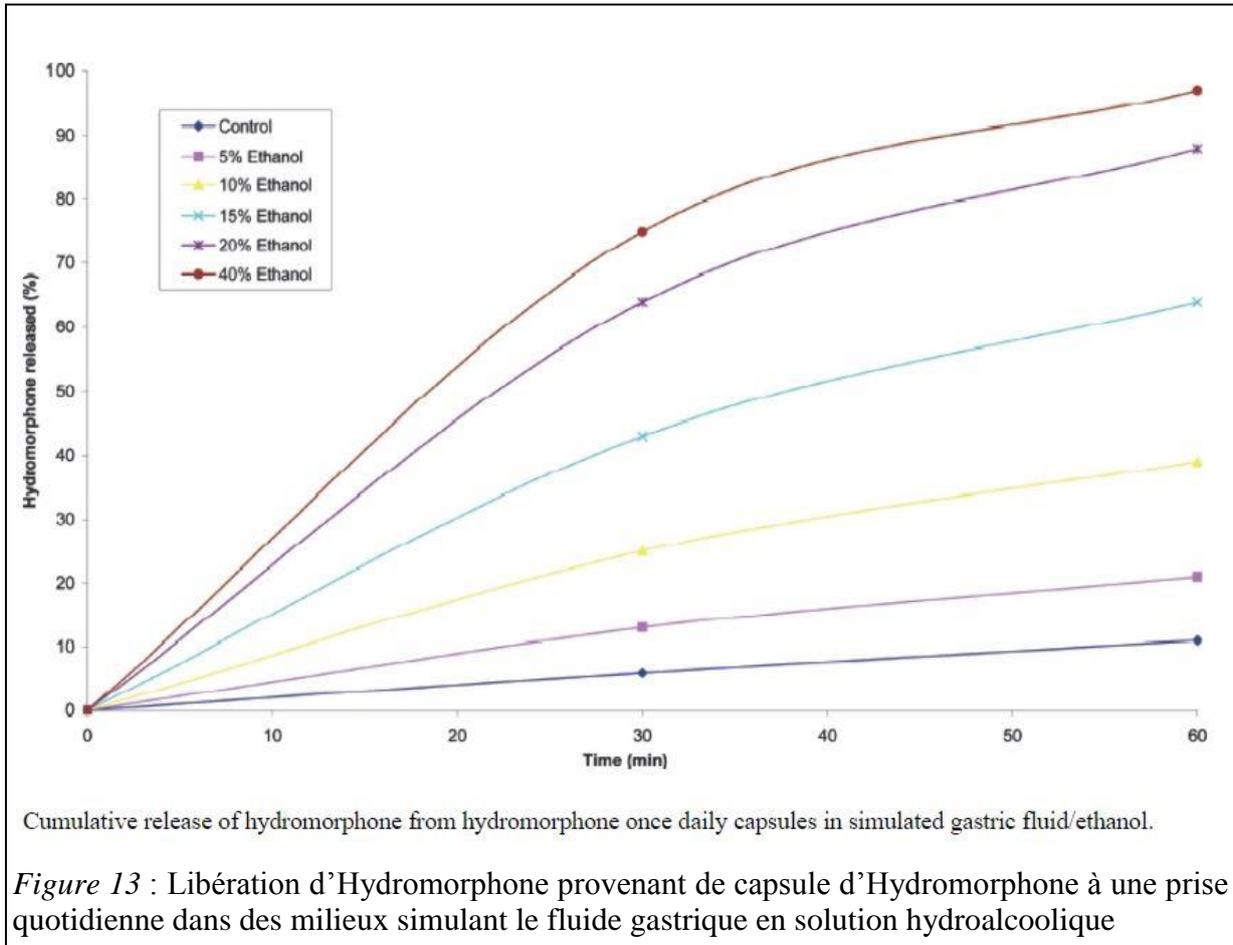
On peut facilement comprendre que le détournement de la voie d'administration de ces médicaments entraîne un risque de dose-dumping lié au phénomène de pharmacodépendance. En effet, un médicament injecté ou inhalé se retrouve directement dans le sang en plus grande quantité puisque non dégradé par le système digestif et le métabolisme hépatique. La polyconsommation est un phénomène récurrent chez ces patients-là à prendre en considération et la prise concomitante d'alcool en est la plus fréquente, elle concerne surtout les sujets dépendants à l'alcool [54]. C'est pourquoi des associations sensibilisent les usagers de drogues aux risques liés à la prise concomitante d'alcool avec leurs traitements de substitution aux opiacés [55]

Une nouvelle mode est également apparue chez les jeunes adolescents ces dernières années : le « Purple Drank ». Il s'agit d'une consommation d'un cocktail de dérivés codéinés (antitussif sirop type Euphon®, comprimés antidouleurs écrasés type codoliprane®), ou de spécialités contenant du dextrométhorphan (antitussif Tussidane®, Humex®, Fluimycil®), d'antihistaminiques (pour lutter contre les allergies) disponibles en pharmacie sans ordonnance. Les adolescents recherchent alors un effet d'euphorie, de chaleurs agréables [56].

C'est ainsi que le dose-dumping intervient dans des problèmes de santé publique d'autant plus lorsqu'il est associé à de la toxicomanie.

### 3. Retraits de médicaments du marché

La problématique du dose dumping causé par l'alcool a été relevée pour la première fois aux Etats-Unis. En 2005 une étude pharmacocinétique HMP1013 sur sujets sains à 3 branches démontre que la prise concomitante de Palladone™ (hydromorpone hydrochloride) avec 240 ml d'alcool entraîne un pic plasmatique environ six fois supérieur à la prise du même volume en eau (cf. Figure 13). [2]



Cette augmentation de la concentration plasmatique peut entraîner des effets indésirables graves voir mortels pour le patient. Suite à cette publication, la F.D.A. prend la décision de retirer le médicament du marché pour des raisons de sécurité.

En octobre de la même année, la F.D.A. déclenche une « warning letter » concernant Avinza® (gélule à libération prolongée de sulfate de morphine) afin d'attirer l'attention des patients sur les risques pouvant survenir lors de l'altération du comprimé (coupé, broyé) avant administration ou lors de la prise concomitante d'alcool (Figure 14) [57].

**WARNING:**

**AVINZA capsules are a modified-release formulation of morphine sulfate indicated for once daily administration for the relief of moderate to severe pain requiring continuous, around-the-clock opioid therapy for an extended period of time. AVINZA CAPSULES ARE TO BE SWALLOWED WHOLE OR THE CONTENTS OF THE CAPSULES SPRINKLED ON APPLESAUCE. THE CAPSULE BEADS ARE NOT TO BE CHEWED, CRUSHED, OR DISSOLVED DUE TO THE RISK OF RAPID RELEASE AND ABSORPTION OF A POTENTIALLY FATAL DOSE OF MORPHINE. PATIENTS MUST NOT CONSUME ALCOHOLIC BEVERAGES WHILE ON AVINZA THERAPY. ADDITIONALLY, PATIENTS MUST NOT USE PRESCRIPTION OR NON-PRESCRIPTION MEDICATIONS CONTAINING ALCOHOL WHILE ON AVINZA THERAPY. CONSUMPTION OF ALCOHOL WHILE TAKING AVINZA MAY RESULT IN THE RAPID RELEASE AND ABSORPTION OF A POTENTIALLY FATAL DOSE OF MORPHINE.**

Figure 14 : Warning letter de la FDA concernant Avinza® [57]

L'Union Européenne, quant à elle, met en avant la problématique du dose dumping depuis plus récemment. En 2011, l'EMA publie un document sur la base des discussions du CMHP (Comité Européen pour l'évaluation des Médicaments à usage Humain): *Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments opioïdes oraux à libération modifiée de niveau III sur l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur*. Ce document conclut alors que « les bénéfices de la majorité de ces médicaments restent supérieurs à leurs risques, mais que des mises en garde concernant l'utilisation de ces médicaments avec une consommation simultanée d'alcool doivent être systématiquement incluses pour l'ensemble des médicaments de la classe. Cependant, pour les médicaments à libération modifiée contenant un «système de libération contrôlée par le polyméthacrylate-citrate de triéthyle», le comité a estimé que les autorisations de mise sur le marché doivent être suspendues. Les suspensions resteront en vigueur jusqu'à ce que les sociétés qui fabriquent ces médicaments les aient reformulés, de façon à ce qu'ils soient plus stables dans l'alcool. »

En 2011 également, l'E.M.A. demande aux titulaires des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'ajouter systématiquement des données de dissolution dans l'alcool dans leur dossier d'AMM pour les médicaments susceptibles d'entraîner un dose dumping. Puis en Juin 2015, l'EMA publie une guideline pour aider les laboratoires à fournir ces données. Aujourd'hui la problématique de dose dumping est évaluée par les commissions d'autorisations de mises sur le marché et l'AMM peut être refusée, ou retardée dans l'attente de résultats, si les dissolutions de test in vitro n'ont pas été réalisées.

#### 4. Correlation *in vitro* / *in vivo* (IVIVc)

Les résultats des études *in vitro* en milieu hydro-alcooliques à 40%, comme recommandées par la F.D.A., ne reflètent pas nécessairement le comportement *in vivo*. Ce manque de corrélation est dû à la complexité de l'environnement *in vivo* difficile à transmettre en laboratoire.

L'exemple d'Opana<sup>®</sup> ER (oxymorphone formulée dans une matrix de polymère pour libération modifiée) illustre bien ce problème. Les deux polymères utilisés (gomme xanthane et gomme guar) sont tous les deux connus pour être peu solubles en solution hydro-alcoolique. Dans un premier temps des études de dissolution ont été réalisées dans des solutions hydro-alcooliques à des taux de 0 à 40% d'éthanol. Puis dans un second temps, une étude de pharmacocinétique ouverte randomisée en double aveugle, sur volontaires sains, a été réalisée par administration d'Oxymorphone LP 40mg dans 240ml de solution de 0 à 40% d'alcool. L'utilisation de la Naltroxone permettait de limiter les effets toxicologiques du dérivé opiacé. [58] Les analyses de dissolution in-vitro démontrent que l'Oxymorphone n'est pas dissoute plus rapidement par des solutions hydro-alcooliques. Par contre, l'administration concomitante de l'Oxymorphone avec des solutions hydro-alcooliques de 20% et 40% augmente le pic plasmatique (C<sub>max</sub>) de 14% à 80% et accélère le temps du C<sub>max</sub>. La bioéquivalence et la demi-vie restent inchangées, mais le C<sub>max</sub> croît avec les doses d'alcool. Ainsi donc, Le test de dissolution in vitro montre que l'alcool n'a pas d'effet sur la libération du principe actif alors que ce n'est pas le cas in vivo.

Une autre étude illustre le problème inverse [59]. Les formulations à libération modifiée à base d'un polymère méthacrylate, montrent un effet de l'alcool sur la dissolution *in vitro*, ce qui explique sa faible utilisation pour les formulations à libération modifiée. Une étude randomisée croisée à 4 branches sur 39 sujets sains testant les performances de la matrice *in vivo* a malgré tout été réalisée. Du Carvédilol libération contrôlée utilisant ce polymère, a été administré juste après un repas, avec et sans alcool (approximativement 38g). Généralement, le Carvédilol à libération contrôlée était bien toléré, aucun effet indésirable sévère n'a été reporté. L'éthanol n'a pas affecté la pharmacocinétique du Carvédilol libération contrôlée.

Ainsi les méthodes actuellement utilisées *in vitro* ne sont pas toujours prédictives du comportement *in vivo*. Les causes de ces divergences de corrélation *in vitro* / *in vivo* (IVIVc)

méritent d'être approfondies. Une étude a suggérée l'hypothèse selon laquelle l'incapacité du test *in vitro* à prédire un dose-dumping *in vivo* est due à une faible solubilité du médicament dans le milieu/ l'alcool. Si c'est le cas, l'ajout d'agent tensioactif pourrait résoudre le problème. Cette étude cherche également à identifier un schéma commun dans la composition de la formulation de produit médicamenteux qui pourrait servir de prédicteur du dose dumping dû à l'alcool. L'objectif de cette étude était de répondre à ces questions afin de réviser les conditions de test de dissolution *in vitro* actuellement recommandées et pouvoir ainsi prédire avec précision le potentiel de dose-dumping *in vivo*. Cette étude n'a pas permis pour l'instant de répondre à ces questions, et les raisons pour lesquelles il existe une telle différence reste aujourd'hui en suspens. [60].

## 5. Génériques

Selon l'A.N.S.M., le médicament générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative (plus ou moins 20%) en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité. Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique identique.

Le phénomène de dose dumping étant dépendant des excipients utilisés, un générique composé d'excipients différents du princeps peut donc présenter un risque de dose dumping inattendu, notamment par l'existence d'une différence d'ordre cinétique en fonction de la solubilité dans l'alcool des excipients nouveaux utilisés. Ainsi l'administration du générique du Vérapamil en libération retard a conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées que son Princeps, l'Ioptin® [61]

Or, jusqu'en 2013 les études de bioéquivalence demandées dans les dossiers spécifiques aux génériques n'évaluaient pas ce risque. Depuis, la ligne directrice EMA/CPMP/EWP/280/96 a été publiée et prend en considération le dose dumping, dans les tests pharmacocinétiques à réaliser dans le développement de génériques. La principale différence à prendre en considération est que pour l'ADD, il s'agit d'abord de tests de dissolution *in-vitro*, alors que

pour le FDD il s'agit d'une étude clinique de bioéquivalence simple dose en comparant la formulation à libération prolongée avec la formulation à libération immédiate. [62]

## **6. Variabilité individuelle et polymédications**

Les paramètres physicochimiques qui interviennent dans l'absorption des médicaments varient entre les individus selon l'âge, le sexe et certaines pathologies. Par exemple, la sécrétion basique acide est plus réduite chez la femme que chez l'homme [63]. En particulier, les paramètres pharmacocinétiques de la femme enceinte changent : on observe une diminution de la motilité intestinale (soit une augmentation du temps de vidange gastrique), une diminution des sécrétions acides (pH augmente) et une augmentation du volume intravasculaire. En théorie donc, l'absorption devrait être diminuée et retardée mais cela s'observe peu en clinique. Chez le sujet âgé dont la muqueuse gastrique est non altérée, l'absorption des médicaments est, d'une manière générale, peu modifiée. [64]

Cependant nous devons considérer les modifications physiologiques liées à l'âge. La diminution de la sécrétion acide gastrique peut entraîner une modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules en particulier celles ayant des propriétés basiques [65]. Le temps de vidange gastrique, de la motilité gastro-intestinale, et le débit sanguin diminuent avec l'âge. Ainsi, la biodisponibilité orale de la L-Dopa peut augmenter d'un facteur 3 chez les sujets Parkinsoniens âgés [66]. L'augmentation de l'absorption de la L-dopa est aussi due à une diminution de l'activité de la dopa décarboxylase périphérique de la muqueuse gastrique chez le sujet âgé [67]

Certaines pathologies, comme la maladie de Crohn ou le syndrome de l'intestin irritable entraînent des constipations et des diarrhées à fréquence variable, entraînant ainsi une énorme variabilité de distribution des formes à libération contrôlée. Des infections intestinales (gastroentérites) peuvent aussi faire varier brutalement la biodisponibilité. Elles l'augmentent rarement (l'altération de la muqueuse peut diminuer l'effet des P-gp et des CYP) entraînant un effet de dose-dumping et la diminue le plus souvent.

Toutes les problématiques vues précédemment concernent le principe actif produit dans son véhicule galénique, administré par voie orale, ou commercialisé seul, sans autre principe

actif. Mais la plupart du temps, les patients de plus de 65 ans en particulier, consomment plusieurs médicaments en même temps, soit car leur pathologie le nécessite (pathologies cardiovasculaires par exemple) soit car ils sont atteints de plusieurs pathologies en parallèle. Ainsi la HAS estime d'en moyenne en France, la consommation journalière s'établit à « 3,6 médicaments par personne âgée de 65 ans et plus. Elle passe de 3,3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4,0 pour les 75-84 ans, et 4,6 pour les 85 ans et plus » [68]. Or certains P.A peuvent entraîner un effet de dose dumping sur d'autres molécules actives. Plusieurs phénomènes sont alors mis en jeu. Le cas le plus simple à comprendre est celui des ralentisseurs du transit intestinal ou des antiémétiques qui augmentent le temps de contact des médicaments associés dans l'intestin et donc leur absorption. L'autre phénomène en jeu est celui des inhibiteurs des protéines d'efflux. En effet, comme le jus de pamplemousse, certains médicaments inhibent les protéines P-gp et le cytochrome P450 3A4 augmentant ainsi la biodisponibilité des médicaments substrats. [69]

Toujours dans le but d'améliorer l'observance de patients souvent polymédicamentés, il est possible de regrouper plusieurs principes actifs dans un même véhicule galénique. Ainsi cela diminue le nombre de prises et améliore l'observance de la part des patients. Il faut alors se préoccuper des différences pharmacocinétiques entre les 2 principes actifs, de leur interactions possibles entre eux, mais également s'ils ont des profils de dissolution différents dans l'alcool et/ou des interactions différentes avec la prise de nourriture. Par exemple, si une molécule doit être administrée plutôt à jeun et l'autre plutôt au cours d'un repas il devient difficile de les associer dans un même véhicule galénique.

Ainsi lors du rapport public d'évaluation de deux médicaments : Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm ® 100 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée et Kétoprofène / Oméprazole Ethypharm ® 200 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée, il a été demandé au laboratoire de discuter de la modification de la biodisponibilité du kétoprofène et d'un éventuel effet de « dose-dumping » [70]. Cet effet pourrait être potentiellement dû à l'administration répétée de l'Oméprazole, provoquant une diminution notable de l'acidité. Pour répondre à ces interrogations, le laboratoire a notamment fourni en plus des données initiales, des données in vitro et les résultats d'une étude de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité de l'association fixe kétoprofène / oméprazole à celle des principes actifs séparés, après administration d'une dose unique et en présence de nourriture (étude KEO/25004/002). Au vu de ces données et de leur évaluation, en regard des études de pharmacocinétique en dose unique

et après administration de nourriture, l'absence d'une étude pharmacocinétique en dose répétée a été acceptée. Il a été conclu à la bioéquivalence de l'association fixe de kétoprofène et d'Oméprazole avec la prise séparée des deux principes actifs. »

## **7. Etat des lieux sur la connaissance du dose dumping non intentionnel auprès des professionnels de santé et des patients.**

Une fois détaillées les différentes conséquences du dose dumping, il serait intéressant maintenant d'étudier la connaissance du phénomène sur le terrain, en institution, en officine et auprès des patients. Concernant les établissements de soins tels que les hôpitaux et les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), le phénomène commence à être connu suite à des incidents. Cependant, la prise en charge est réalisée de manière individuelle selon les institutions, il n'y a pas d'homogénéité dans les pratiques. Chaque établissement doit lui-même rédiger son propre protocole.

Qu'en est-il de l'exercice officinal ? Il est important de noter l'importance du pharmacien, dans la prévention du dose-dumping, en tant que dernier interlocuteur santé auprès des patients. En effet, contrairement aux établissements de soin, c'est le patient qui s'administre lui-même son traitement, sans l'intervention d'aucun professionnel de santé ayant la connaissance du médicament. L'équipe officinale doit donc assurer sa communication afin de garantir la bonne administration des thérapies.

Pour mieux étudier la connaissance du dose dumping par les patients, deux questionnaires ont été rédigés, l'un à destination des professionnels de l'officine, l'autre à destination des patients (Cf. annexe 1 et 2). Les données ont été regroupées via Google form et analysées tel que décrit ci-dessous.

### **7.1 Etude auprès de différentes équipes officinales**

#### **Méthodologie :**

Le questionnaire a été diffusé auprès de 115 professionnels de l'officine, dont 80 pharmaciens (soit 69,6%), 25 étudiants de 3ème année minimum de pharmacie et travaillant en

officine (soit 21,7%), et 10 préparateurs en pharmacie (soit 8,7%). La récupération des données a eu lieu à la fois directement au comptoir de différentes pharmacies à Lyon, et par le biais des réseaux professionnels et sur les forums dédiés à la profession permettant d'obtenir des réponses de différents types d'officine partout en France.

La première question très générale concerne la connaissance du terme « Dose dumping ». La deuxième question interroge les professionnels sur les conseils spécifiques donnés aux patients pour les formes orales à libération modifiée et l'existence d'une liste de médicaments forme sèches pouvant être modifiés. Enfin les questions 4 et 5 s'intéressent aux conseils donnés pour les classes de médicaments sensibles au dose dumping.

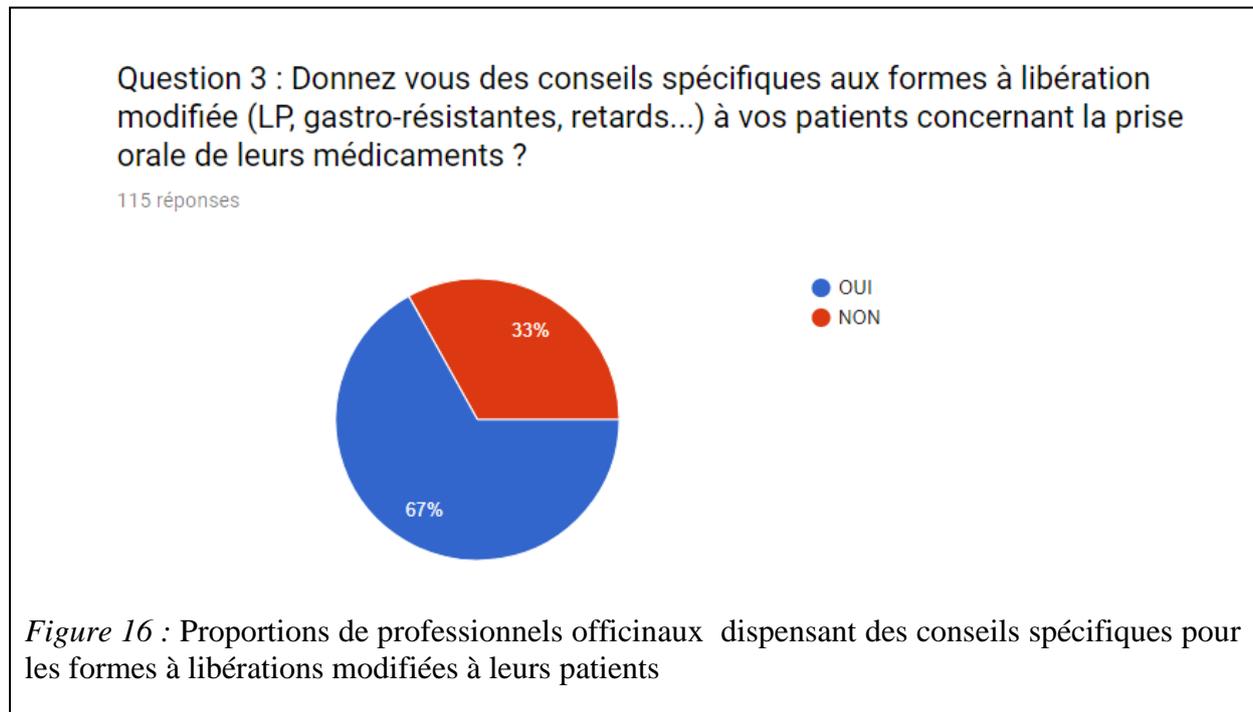
### **Analyse des résultats :**

Le premier résultat qui interpelle est que parmi le panel d'officinaux, seulement 4,3% connaissent précisément le terme dose-dumping, et 10,4% en ont vaguement entendu parler soit 85% qui ne connaissent pas du tout ce terme. (*Figure 15*). Nous pouvons alors nous interroger sur la raison d'une telle méconnaissance et peut-être nous inquiéter de la prise en charge des patients, si les interlocuteurs eux même ne connaissent pas le sujet.



Toutefois, le principe de risque associé au phénomène de dose dumping semble être connu puisque l'analyse des réponses à la question suivante montre que seul un tiers des professionnels officinaux ne dispensent pas de conseils spécifiques aux formes à libération modifiée (*Figure 16*). Cette proportion reste tout de même conséquente, et il faudrait alors

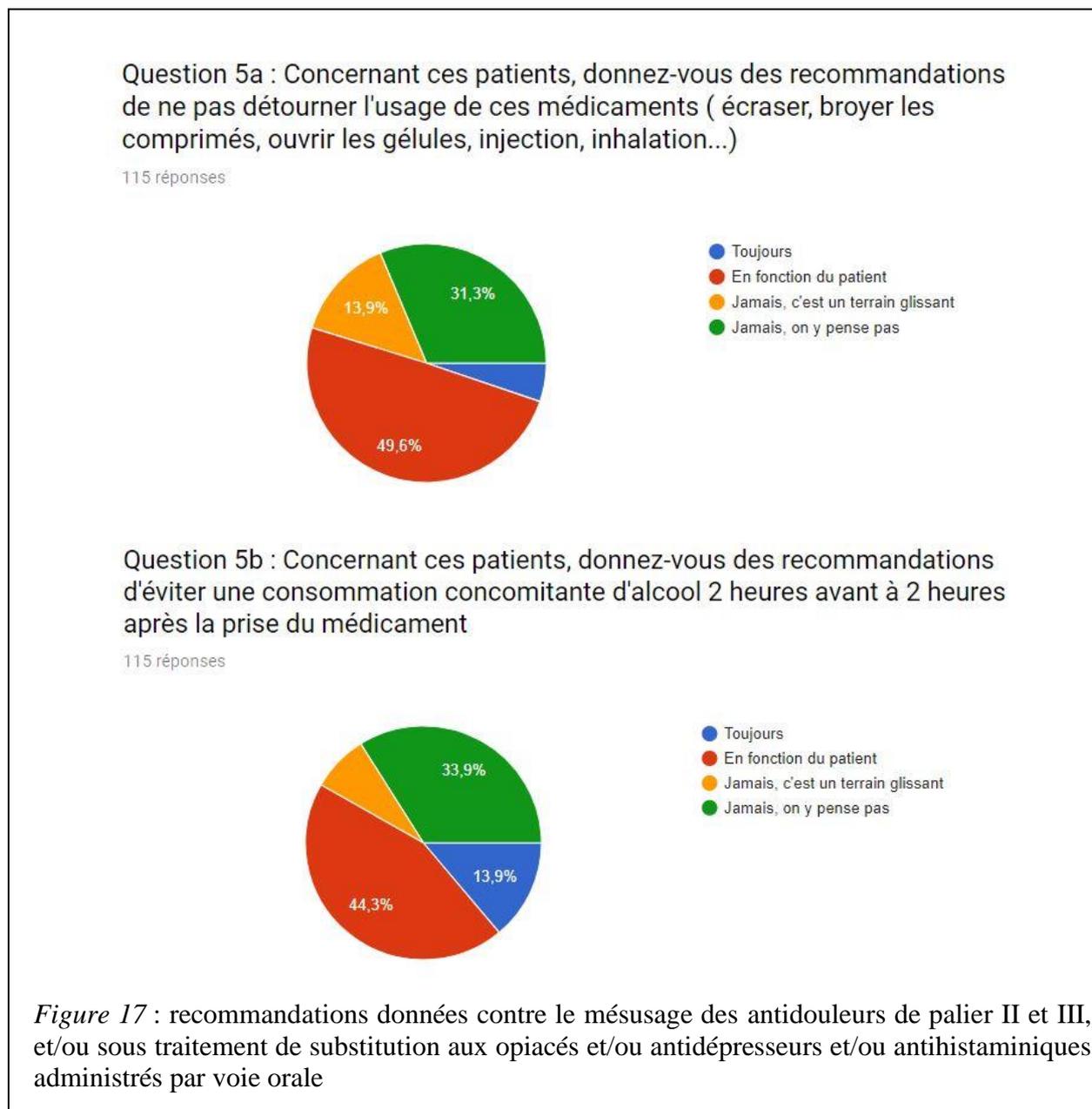
penser à rappeler l'importance du rôle de communication du pharmacien auprès des patients et éventuellement appuyer la spécificité de ces formes et des bonnes pratiques de dispensations qui en découlent.



Parmi les conseils donnés par 59 professionnels de l'officine, les plus fréquents sont le respect de l'espace des prises (n=43) sans doubler la prise en cas d'oubli (n=31) et le respect de la forme galénique (ne pas écraser/broyer/mâcher/couper le comprimés ou ouvrir la gélule) (n=35). Les autres conseils pouvant être donnés sont l'information sur la durée d'action avec explication de la forme (n=16), la précision de l'heure de la prise qui doit être fixe, et en fonction du repas, les conseils pour faciliter la prise. Un professionnel a également pensé à notifier la précaution vis-à-vis de certains médicaments (pansements gastriques, bicarbonates, sels de magnésium et de calcium).

L'ensemble de ces conseils résume très bien les informations à partager aux patients traités par ces médicaments afin d'assurer la bonne observance et éviter le mésusage. Cependant, seulement 15,7% des pharmacies ont à leur disposition une liste des médicaments à ne pas broyer / couper permettant d'appuyer leur argumentaire et répondre aux questionnements des patients. Il serait intéressant de rendre disponible une telle liste, comme il en existe pour les médicaments à usage hospitaliers.

Le sujet abordé dans les dernières questions est le mésusage des antidouleurs de palier II et III, et/ou sous traitement de substitution aux opiacés et/ou antidépresseurs et/ou antihistaminiques administrés par voie orale. Le mésusage a alors été divisé en 2 parties (*Figure 17*), d'abord la modification de la forme galénique, puis la consommation concomitante d'alcool. Dans les 2 cas, la réponse majoritaire est une adaptation à chaque patient. On peut imaginer que les conseils donnés à un nouveau patient ou un patient qui a un nouveau traitement seront plus insistants et élaborés que pour un habitué.



Dans un tiers des cas, la réponse était que les recommandations ne sont pas données car dans la pratique officinale, peu y pensent. Lors des heures durant lesquelles l'affluence est maximale en officine, les professionnels peuvent céder à la possibilité d'augmenter la vitesse

de traitement de chaque patient au détriment de la qualité du conseil associé. De plus l'association de médicaments avec l'alcool est un sujet qui peut être délicat à aborder au comptoir, il pourrait être intéressant de former les professionnels à ce type de communication en insistant sur la balance bénéfique/risque, pour appuyer l'importance de rappeler aux patients les risques d'altération de l'efficacité du principe actif et l'apparition d'effets secondaires indésirables.

### **Conclusion**

Bien que le phénomène de Dose-Dumping ne soit pas nommément connu, les professionnels de l'officine ont une idée des processus en jeu et connaissent les conseils à prodiguer aux patients, en théorie. Nous allons maintenant vérifier si ces conseils sont bien entendus et compris par les patients.

## 7.2 Etude auprès d'un panel de patients

### **Méthodologie :**

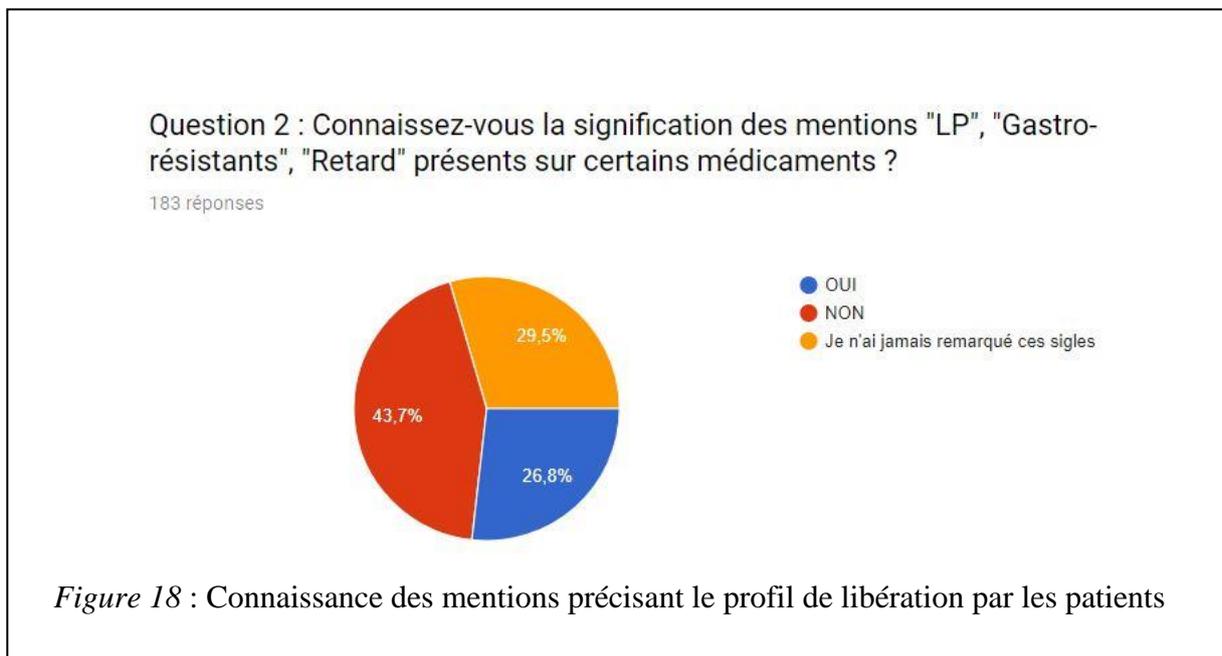
Le questionnaire a été distribué auprès de 185 patients que l'on peut différencier en 4 tranches d'âge en fonction de la difficulté à avaler : les enfants de la naissance à 10 ans (11 réponses), les adolescents et jeunes adultes de 10 à 20 ans (3 réponses, trop insuffisants pour les études statistiques), les adultes de 20 à 65 ans, et les personnes âgées de plus de 65 ans (69 personnes).

Les réponses ont été recueillies dans différentes officines de ville, en présence de pharmacien ou de préparateurs ; certains exemplaires étaient aussi en accès libre dans la salle d'attente de médecins. Ce questionnaire permet d'évaluer la connaissance des médicaments à libération modifiée (Question 2), la difficulté de prise (Question 3) et le mésusage (Question 4) des médicaments forme orale. Il permet également de rendre compte de la relation qui peut s'entreprendre entre les patients et leurs professionnels de santé.

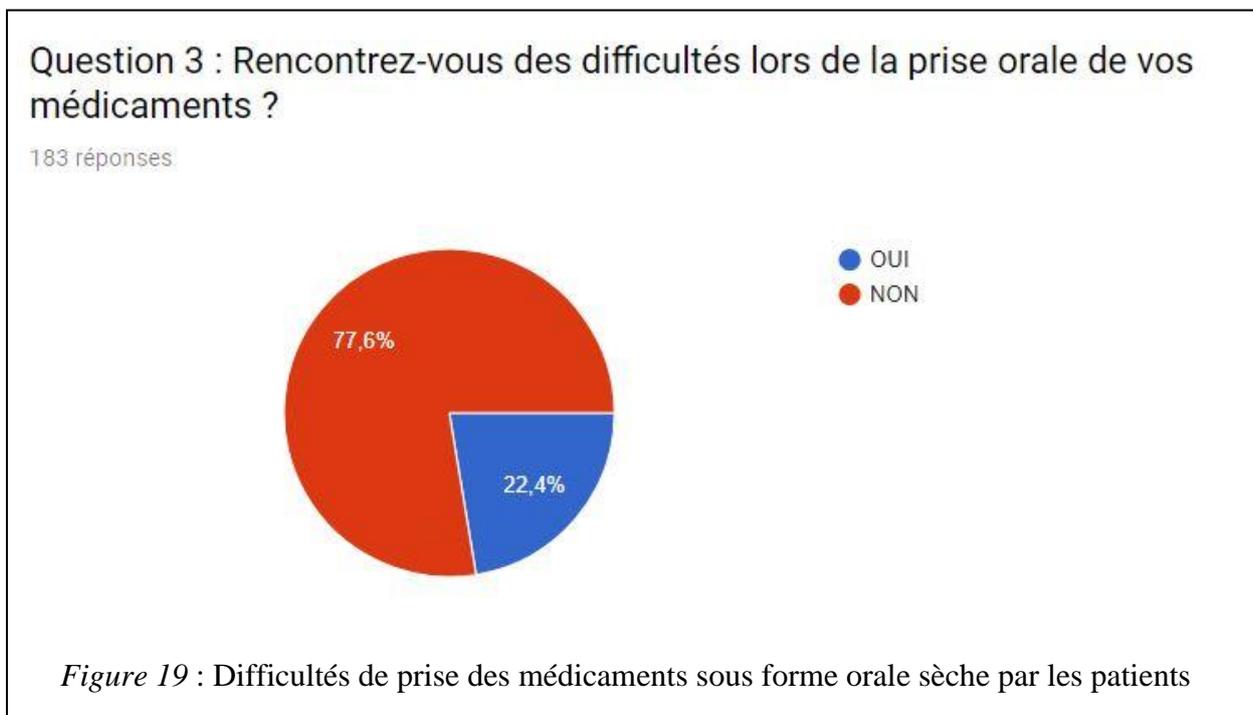
### **Analyse des résultats :**

Les réponses à la première question indiquent que 73,2% des patients ne connaissent pas les termes LP, retard ou gastro résistants présents sur certains médicaments (*Figure 18*). Pour les 29,5% qui n'ont jamais remarqué ces sigles, on peut imaginer dans le meilleur des cas qu'ils n'ont simplement jamais eu des médicaments à libération modifiée. Il reste 43,7%

susceptibles d'avoir des traitements concernés par ces formes et ne connaissant pas les différents termes à libérations modifiées. L'information devrait leur parvenir par le biais des pharmaciens qui leur délivrent ces médicaments.



Parmi les patients interrogés, 22,9% ont des difficultés lors de la prise orale des médicaments (Figure 19). Il s'agit dans la majorité des cas de comprimés trop gros (82,9%), et de difficultés à déglutir ou avaler (51,2%), mais également de gélules qui collent (22%) ou encore d'étouffements.



Afin de préciser la réponse des patients éprouvant des difficultés, il a été demandé à ces patients s'ils modifieraient alors leurs médicaments pour en faciliter la prise. Il s'est avéré que la réponse était positive pour 27,3% d'entre eux. (Figure 20)

Question 4 : Vous arrive-t-il de modifier le médicament avant de le prendre pour en faciliter la prise (écraser / broyer / couper le comprimé ou ouvrir la gélule) ?

183 réponses

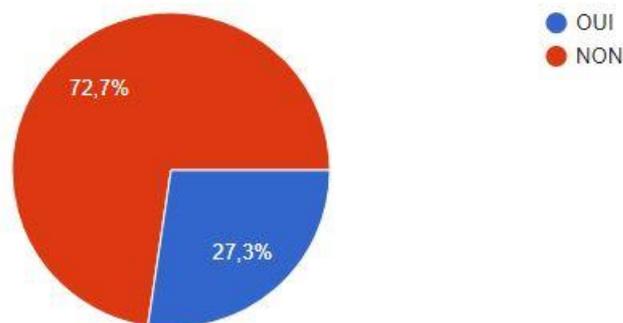


Figure 20 : Modification de la forme galénique pour en faciliter la prise

Cela concerne-t-il des médicaments contenant les mentions "LP", Gastro-résistants", ou "Retard" ?

46 réponses

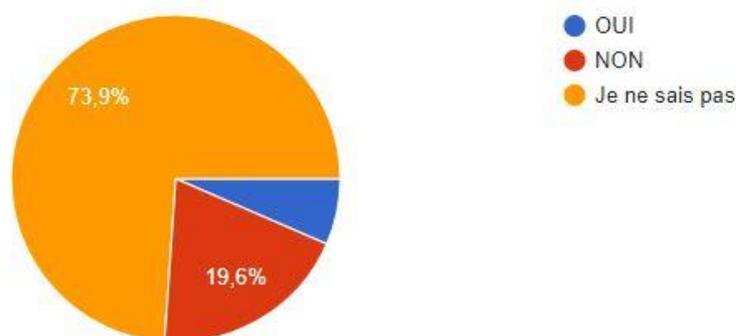


Figure 21 : Taux de médicaments à libération modifiée concernée par la modification galénique.

Les solutions entraînant la modification de la forme galénique seront de couper les comprimés (64,4%), broyer ou écraser le comprimé (35,6%), ou dans les cas des gélules les ouvrir avant de les avaler (33,3%). Il est intéressant de relever que 3 patients réalisent ces

modifications sur des formes à libération modifiée, donc susceptibles d'entraîner un dose dumping, mais après avoir reçu l'avis du médecin ou du pharmacien. Cependant pour 73,9% d'entre eux, ils ignoraient si le médicament dont la galénique est alternée concerne des médicaments à libération modifiée, et donc susceptibles d'entraîner du dose dumping. (*Figure 21*)

Le questionnaire soulève également la question de la communication entre le patient et le professionnel de santé. En effet, lors des difficultés rencontrées à la prise des médicaments ou lors de la modification de la prise du médicament, plus de 65% des patients n'en parlent pas à leur médecin ou à leurs pharmaciens [Cf. *Figure 21*]. Il faut donc s'interroger sur la confiance et la relation patient / professionnels de santé

### **Conclusion**

L'étude réalisée a permis de rendre compte que les patients prennent souvent des traitements sans comprendre leur fonctionnement et prennent des décisions concernant leur traitement sans forcément en avertir ou dialoguer avec les professionnels de santé.

### **7.3 Conclusion générale de l'étude**

Les professionnels de santé connaissent le phénomène de dose dumping, même s'ils ignorent comment le nommer, et connaissent les conseils à prodiguer aux patients pour éviter au maximum ce phénomène. Cependant les patients eux, ignorent la plupart des informations. Il est primordial d'améliorer la communication entre les professionnels et les patients en élaborant une relation de confiance entre les deux protagonistes. Le médicament n'est pas un produit comme les autres, la communication autour de son utilisation nécessite donc d'être maîtrisée afin de préserver la santé du patient.

Le dose dumping soulève donc de nombreuses problématiques encourageant les industries pharmaceutiques et les autorités compétentes à développer de nouvelles formulations galéniques et de nouvelles méthodes de contrôle.

### III. REPONSES INNOVANTES

Si des études pharmacologiques ont été menées sur les interactions entre le principe actif et l'alcool et que le dose dumping est avéré, des mises en gardes sont adressés au patient et au personnel soignant par le biais de l'étiquetage du médicament. Néanmoins, il n'existe aucun moyen d'être sûr que le patient respectera ces avertissements une fois chez lui pendant la durée du traitement. Par conséquent, l'étiquetage est insuffisant pour prévenir le risque de dose dumping. En amont dans la chaîne de vie du médicament, il est possible de réfléchir à des formulations permettant de réduire le risque de dose dumping. La majorité des formes orales à libération prolongée sont formulées à l'aide de polymères souvent solubles dans l'alcool. Pour rendre ces polymères résistants à l'alcool, il est nécessaire de les combiner ou de les associer à d'autres excipients. Les paramètres à prendre en compte pour le développement d'une formule résistante à l'alcool sont la physiologie de l'estomac, la solubilité du principe actif et des excipients dans l'eau et dans l'alcool, le mécanisme de libération et la surface de contact [71]. Suite aux problèmes de dose dumping relevés sur certains médicaments, les autorités de santé ont également rédigé des recommandations afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à effectuer des tests de dissolution spécifiques et à tenir compte du risque de dose dumping lors de la formulation des produits.

Enfin, le rôle du pharmacien d'officine est alors indispensable pour sensibiliser leurs patients et apporter les conseils adéquats.

Les différentes solutions à différents niveaux du cycle de vie du médicament vont maintenant être développées.

#### 1. Enrobages résistants à l'alcool

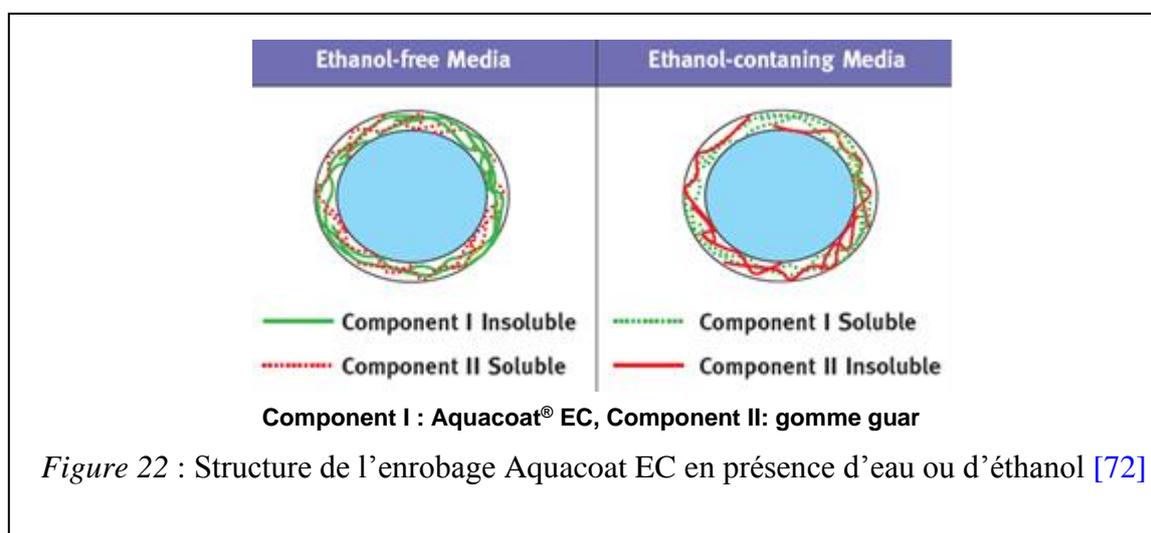
##### 1.2 Aquacoat® ARC

Pour répondre aux enjeux du dose dumping, FMC Biopolymer a développé un enrobage à libération prolongée résistant à l'alcool : Aquacoat® ARC, pour « Alcohol Resistant Coating » [72]. La formule de cet enrobage se compose d'éthylcellulose (Aquacoat® ECD 30) et de gomme guar.

La *Figure 22* schématise le comportement du film de polymère en présence d'éthanol ou d'eau.

Dans l'éthanol, l'éthylcellulose est soluble alors que la gomme guar est insoluble. La gomme guar empêche la diffusion de l'éthanol dans le film de polymère et maintient ainsi son intégrité.

Dans l'eau, l'éthylcellulose est insoluble alors que la gomme guar est soluble. La gomme guar s'hydrate, gonfle et forme un réseau de polymères poreux qui facilite la diffusion du principe actif à travers le film.



Le profil de libération est ajusté par le ratio entre éthylcellulose et gomme guar et le pourcentage de film déposé. La capacité de résistance du film à l'éthanol dépend également du ratio entre éthylcellulose et gomme guar et de la viscosité de la gomme Guar. L'influence de ces paramètres a été étudiée par Rosiaux et al. sur des granulés de théophylline [73].

D'une part, le profil de libération est influencé par la proportion de gomme guar dans le film. Plus la proportion de gomme guar augmente, plus le film de polymère est hydrophile et perméable. La libération du principe actif est plus rapide et indépendante du pH. De plus, plus le pourcentage de film déposé est élevé, plus la libération sera lente.

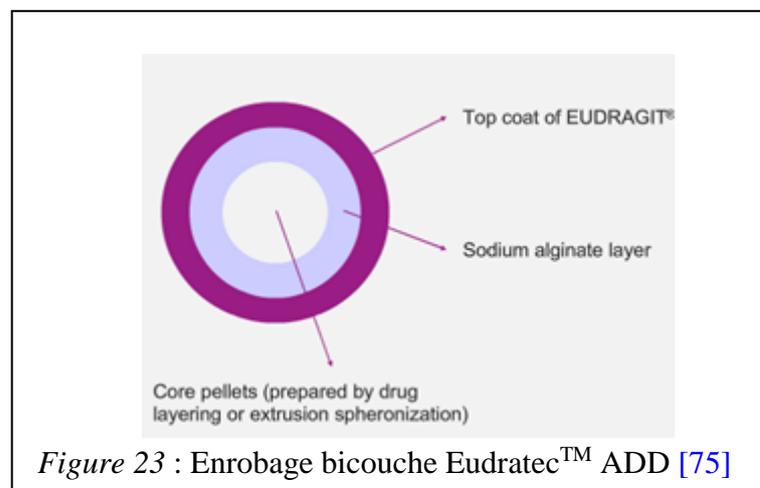
D'autre part, les études de dissolution en milieu hydro-alcoolique ont permis de définir une proportion minimum de gomme guar ainsi qu'une viscosité apparente minimum permettant d'obtenir un film résistant à 40% d'éthanol : 5% minimum de gomme guar et une viscosité apparente minimale de 150 cP (solution aqueuse à 1% de gomme guar). En effet, plus le poids moléculaire de la gomme guar est élevé (i.e. plus les chaînes de polymères sont longues), plus la viscosité est élevée : les chaînes ont la capacité de former un réseau plus dense qui limite d'autant plus la diffusion de l'éthanol dans le film. Une autre étude de dissolution en milieu hydro-alcoolique sur des granules de diltiazem, menée par Chokshi et al., a montré une résistance du film Aquacoat® ARC jusqu'à 40% d'éthanol [74].

L'Aquacoat® ARC est recommandé pour l'enrobage de comprimés en lit fluidisé. L'étape d'enrobage peut être suivie d'une étape de curing (coalescence du film sous l'effet de la température et de l'humidité) afin d'optimiser la maturation du film de polymère.

### 1.3 Eudratec™ ADD

Evonik a récemment développé une technologie d'enrobage à libération prolongée résistant à l'alcool : Eudratec™ ADD, pour « Alcohol-induced Dose Dumping » [75].

L'enrobage se compose de 2 couches : une couche externe de polyméthacrylates (Eudragit®) et une couche interne d'alginate de sodium (*Figure 23*).



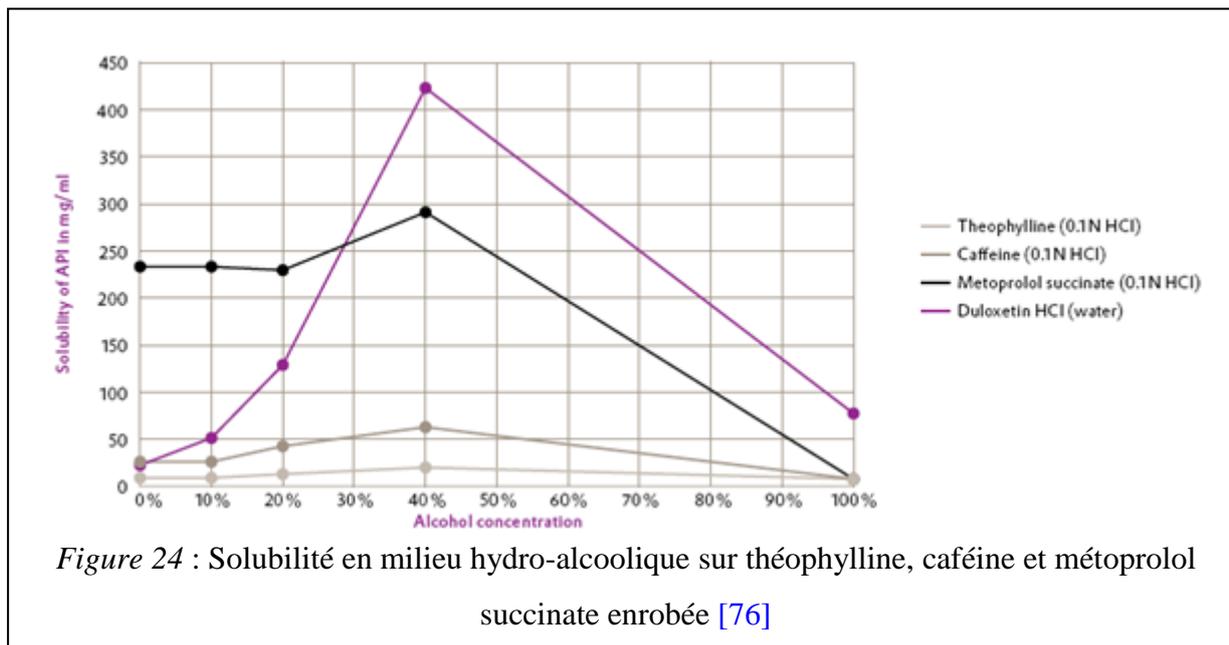
L'alginate de sodium est insoluble à  $\text{pH} < 3$  et insoluble dans l'éthanol ou les mélanges hydro-alcooliques contenant moins de 30% d'éthanol [76]. Par son insolubilité en milieu acide, la

couche interne d'alginate de sodium joue un rôle de barrière dans l'estomac et empêche la libération du principe actif ainsi que la diffusion de l'éthanol jusqu'au cœur du système.

L'épaisseur de chacune des couches doit être optimisée au cas par cas de façon à avoir un enrobage résistant à l'alcool sans impacter le profil de libération attendu (prolongé ou retard) : 10-50  $\mu\text{m}$  pour la couche d'Eudragit<sup>®</sup> et 30-40  $\mu\text{m}$  pour la couche d'alginate de sodium [75].

Des études de dissolution en milieu hydro-alcoolique (40% d'éthanol) ont été réalisées sur des comprimés de métoprolol succinate, de théophylline et de caféine, enrobés à l'aide de la technologie Eudratec<sup>™</sup> ADD. Deux types d'Eudragit<sup>®</sup> ont été évalués : Eudragit<sup>®</sup> NM 30 D et Eudragit<sup>®</sup> L30 D-55.

Ces principes actifs se distinguent par leurs solubilités en milieu hydro-alcooliques (Figure 24). Dans un milieu contenant 40% d'éthanol, la théophylline et la caféine sont 6 fois moins solubles que le métoprolol succinate.



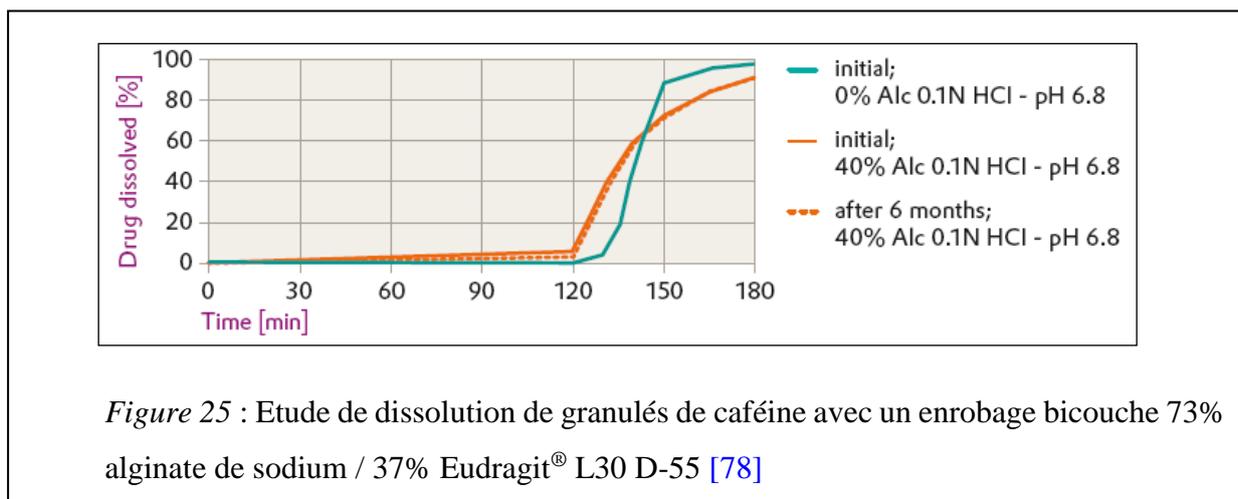
Une première étude de dissolution a comparé l'effet de la solubilité du principe actif sur la formulation d'un enrobage bicouche à base d'alginate de sodium et d'Eudragit<sup>®</sup> NM 30 D [77].

La proportion d'alginate de sodium est ajustée en fonction de la solubilité du principe actif en milieu hydro-alcoolique : 12% d'alginate de sodium suffisent pour avoir un enrobage résistant à l'alcool dans le cas d'un principe actif peu soluble dans l'éthanol, tel que la théophylline, alors que 20% d'alginate de sodium sont nécessaires dans le cas d'un principe actif soluble dans l'éthanol, tel que le métoprolol succinate.

Le profil de libération prolongée est ajusté par la proportion d'Eudragit® NM 30 D.

Une seconde étude de dissolution a montré qu'il est possible d'éviter le dose dumping avec un enrobage à base d'Eudragit® L30 D-55, bien qu'il soit soluble dans l'éthanol. [78].

Des granulés de caféine ont été enrobés avec une couche interne à 73% d'alginate de sodium et une couche externe à 37% d'Eudragit® L30 D-55. Aucun dose dumping n'a été observé et la libération entérique de la caféine est maintenue (*Figure 25*).



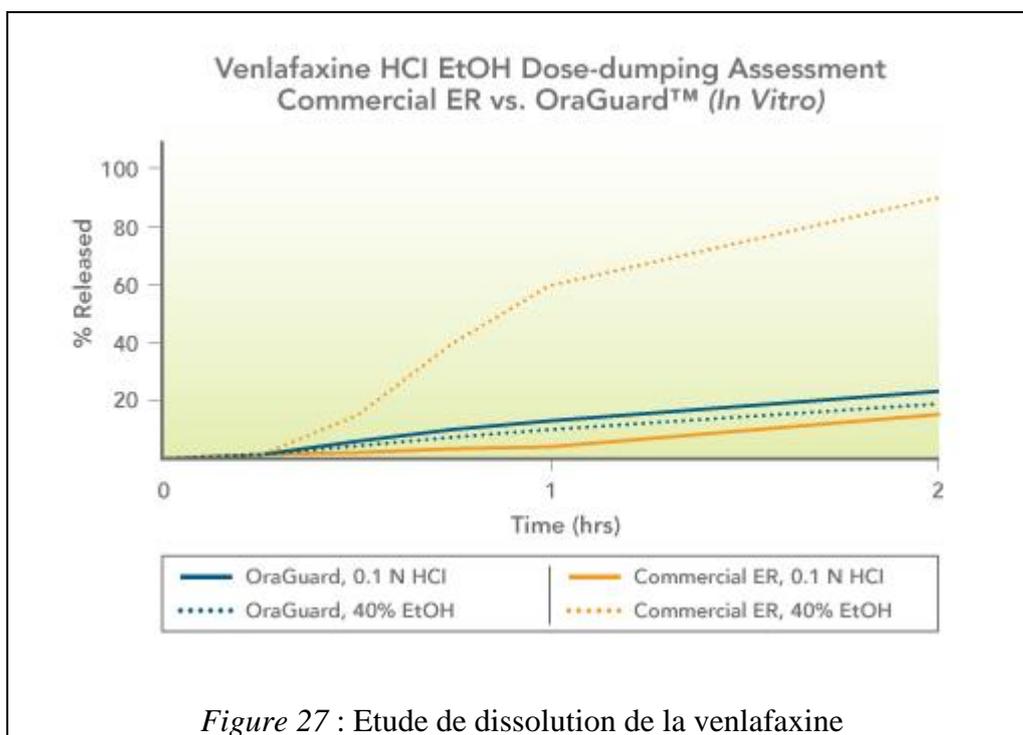
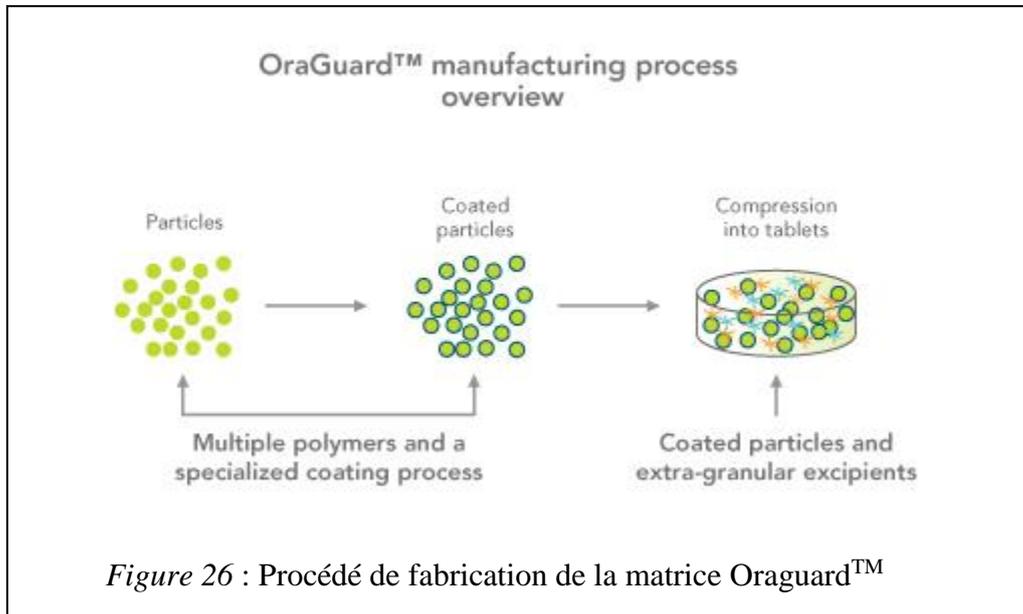
La technologie Eudratec™ ADD est recommandée pour l'enrobage de granulés en lit fluidisé.

## 2. Matrices

### 2.2 Matrice multiparticulaires Oraguard

Cima Labs Inc. a développé une formulation dans le but de contrer l'effet dose dumping lors de la prise de médicament en concomitance avec de l'alcool [79]. Le cœur du comprimé

renferme le principe actif sous forme de petites particules enrobées par un polymère spécifique résistant à l'alcool (*Figure 26*). De plus la compression finale permet de créer une barrière physique afin de contrer le mésusage par broyage des spécialités opioïdiques.



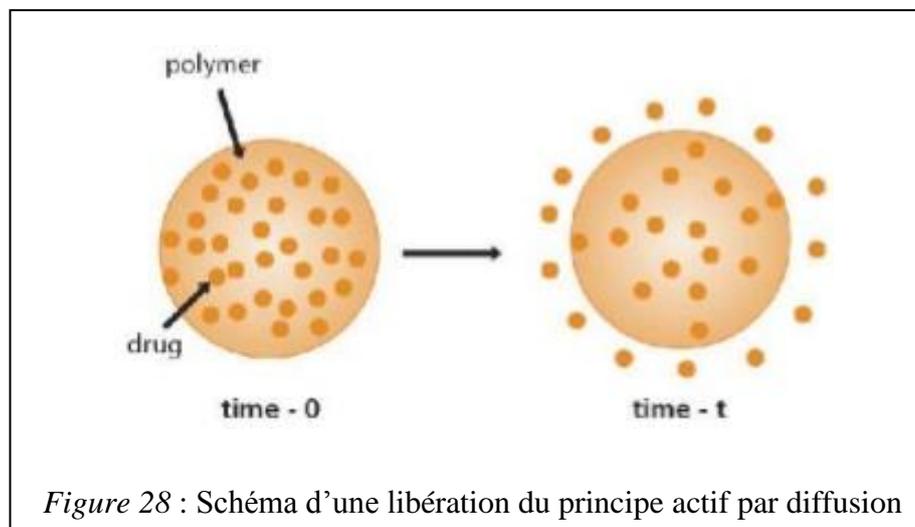
Le schéma ci-dessus (*Figure 27*) compare la libération *in vitro* en pourcentage de venlafaxine entre une forme pharmaceutique à libération prolongée (Effexor®) et la matrice OraGuard®. La dissolution du médicament est analysée dans deux conditions différentes. Dans

un premier temps en milieu acide pour simuler le pH de l'estomac, puis dans un second temps avec l'ajout d'une quantité d'alcool à 40%.

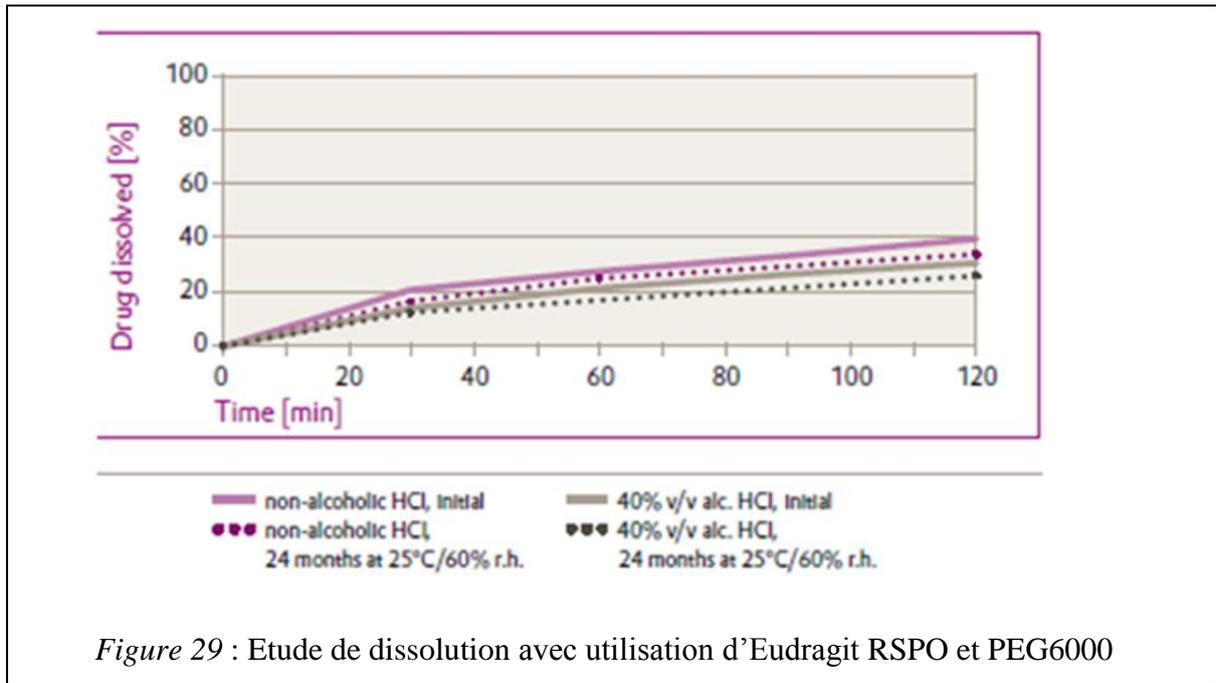
En l'absence d'alcool (*courbes pleines bleus et jaunes*), la libération de Venlafaxine est linéaire et similaire entre les 2 formulations. En présence d'alcool, la forme commerciale à libération prolongée présente une très nette augmentation de la libération de Venlafaxine (*courbe jaune en pointillée*).

### 2.3 Matrices par diffusion

Eudragit® RSPO est un copolymère d'éthyle acrylate. Les groupes d'ammonium rend ce polymère perméable. Il est utilisé en commun avec un PEG 6000 à 20% de concentration de la formule finale. Cette association permet de créer un effet de barrière plastique afin de limiter la dissolution du comprimé dans l'alcool. La libération du principe actif se fait par diffusion comme le montre le schéma ci-dessous (*Figure 28*)

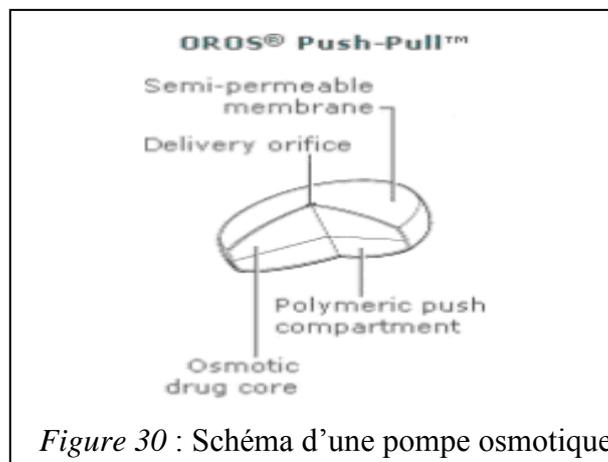


Des essais [80] *in vitro* montrent que l'association d'Eudragit RSPO et du PEG 6000 évite une dissolution brutale du comprimé lors de la prise concomitante d'alcool comme le montre la concordance entre les profils de dissolution du principe actif en présence ou non d'alcool (*Figure 29*). Cette formule est résistante jusqu'à 40% d'alcool.



### 3. Pompes osmotiques

Alza Corporation (filiale du groupe J&J) a développé une technologie de pompe osmotique « push-pull » : Oros® Push-Pull™ [81]. La pompe osmotique se compose d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice (Figure 30). Le cœur de la pompe est formé de 2 couches : une couche supérieure contenant le principe actif et une couche inférieure contenant un polymère. Le cœur de la pompe est hydraté par diffusion de l'eau à travers la membrane semi-perméable. Le polymère s'hydrate, gonfle et pousse le principe actif à travers l'orifice [45].



Un essai clinique a montré que l'administration d'hydromorphone à l'aide de la technologie Oros® Push-Pull™ permet une libération prolongée sur 24 heures sans dose dumping en présence d'alcool.

Néanmoins, des mises en garde persistent à l'attention du personnel soignant et des patients sur un risque d'effets secondaires plus intenses à cause d'interactions avec l'alcool.

Deux comprimés à libération prolongée à base d'opioïdes utilisant la technologie Oros® Push-Pull™ sont sur le marché :

- Journista™ (hydromorphone) lancé par Janssen-Cilag en 2006
- Sudafed® 24 hour (pseudoéphédrine) lancé par J&J

## **4. Innovations contre le détournement d'usage**

Des techniques ont été mises au point pour empêcher le dose dumping intentionnel à partir de médicaments à libération prolongée et ainsi limiter le détournement d'usage

### **4.1 Barrières physiques**

La technique la plus courante pour empêcher le broyage ou la mastication est de formuler des comprimés ayant une dureté très élevée sans que cela modifie le profil de libération du principe actif. Un médicament à base d'oxymorphone a été reformulé par Endo Pharmaceuticals : la matrice de polysaccharide a été remplacée par une matrice en polyoxyde d'éthylène imbroyable, obtenue par extrusion à chaud (technologie INTAC®) [82].

Une autre technique consiste à ajouter un agent gélifiant dans la formule pour empêcher les tentatives d'extraction du principe actif par un solvant. Le principe actif ne peut pas être extrait du gel et la solution est trop visqueuse pour être injectée en intraveineux.

Une gélule à libération prolongée, contenant du sucrose acétate isobutyrate comme agent viscosifiant, a été mise au point par Durect : technologie Oradur®. Elle est également résistante au dose dumping lié à l'alcool. Cette technologie a été utilisée pour le médicament Remoxy® (oxycodone) [83].

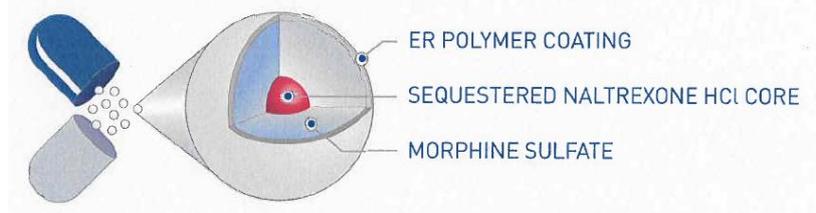
Ces deux techniques de barrières physiques peuvent être associées. La technologie Guardian™ par Egalet permet de formuler une matrice par moulage par injection qui résiste au broyage et aux tentatives d'extraction. Deux comprimés à libération prolongée (morphine et oxycodone) sont en cours d'évaluation clinique en phase III.

## 4.2 Antagonistes

Un antagoniste du principe actif est ajouté dans la formule pour neutraliser son effet si le comprimé est broyé ou mastiqué avant d'être avalé, ou pour réduire sa biodisponibilité si le comprimé est broyé dans le but d'être pris par injection ou par inhalation. Cet antagoniste n'a aucun effet si le médicament est pris selon la voie d'administration préconisée.

Cette technique est principalement utilisée pour les opioïdes, tels que l'oxycodone et la morphine : les antagonistes les plus courants sont la naltrexone et la naloxone.

Le premier médicament approuvé par la F.D.A. en 2014 est une gélule à libération prolongée contenant des granulés de morphine avec un cœur de naltrexone (*Figure 31*). Ce médicament a été développé par King Pharmaceutical à l'aide de la technologie Embeda™ en 2009 et mis sur le marché US par Pfizer en 2015.



*Figure 31: Technologie Embeda™ (Source : Embeda™ backgrounder, King Pharmaceutical)*

Un autre médicament est en attente d'approbation de la F.D.A. depuis 2011 : Acurox™

## 4.3 Agents provoquant une aversion

Un excipient est ajouté à la formule afin d'obtenir un effet dissuasif, tel qu'un goût ou une sensation désagréable voire un léger effet secondaire, si le comprimé est broyé ou mastiqué.

Le médicament Oxecta (oxycodone à libération immédiate) fait appel à cette technique. L'ajout de dioxyde de silice, de crospovidone et de sodium lauryl sulfate provoque une sensation de brûlure en cas d'inhalation du comprimé réduit en poudre [84].

La technologie Aversion® par Acura Pharmaceuticals combine barrière physique (agent gélifiant) et aversion (irritation en cas d'inhalation). A ce jour, seuls des médicaments à libération immédiate sont développés avec cette technologie. Un comprimé d'oxycodone à libération immédiate, Oxaydo™, a été lancé en 2015 par Egalet.

Cependant, toutes ces techniques ne peuvent être que dissuasives et aucune d'entre elles n'apporte une solution contre toutes les situations de détournement d'usage, d'où l'association de certaines d'entre elles. Elles présentent également un risque pour les patients qui respectent la voie d'administration : le comprimé peut être plus difficile à avaler si le gel se forme dans la bouche (technique de barrière physique) ou s'il est croqué par accident (technique d'aversion).

## **5. Tests pour évaluer l'impact de la nourriture.**

La F.D.A. recommande de faire des études *in vivo* pour évaluer le risque de dose dumping lié à la nourriture.

L'influence de la nourriture sur l'absorption de la molécule se fera au travers d'une étude croisée<sup>1</sup> comparative à 2 bras à jeun et post-prandial.

Si un effet clinique est démontré lors de la prise de nourriture, une autre étude additionnelle avec une solution orale peut départager la cause de dose dumping entre la molécule ou la formulation. Cette étude croisée à 4 bras s'effectue en comparant la formulation à libération modifiée et la solution orale, à jeun puis post-prandial.

L'étude doit décrire en détail la composition du repas qui contient entre 800 et 1000 kcal : 150 kcal de protéines, 250 kcal de glucides et 500-600 kcal de lipides. Le repas est ingéré 30

---

<sup>1</sup> Etude croisée : étude expérimentale dans laquelle on administre à un même groupe de patients 2 ou plusieurs traitements expérimentaux l'un après l'autre dans un ordre déterminé ou au hasard

min avant administration de la solution ou du médicament à libération modifiée, et il doit se terminer également 30 min après l'administration.

En Europe, la ligne directrice CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 du 21 Juin 2012 du CHMP (Committee for Human Medicinal Products) décrit dans ses annexe I et II la procédure standard pour les études de l'interaction avec la nourriture. Il s'agit d'abord d'une étude en administration unique du médicament test avec 240ml d'eau après une période de jeun de 10h et 30 min après le début du repas. En dehors du repas prescrit, les sujets doivent s'abstenir de repas pendant au moins 4heures, et toute prise de nourriture dans les 12h suivant la prise doit être suivie et normalisée. Dans les cas où l'étude en dose unique ne peut être réalisée sur sujets sains ou sur des patients, une étude à dose multiple, une étude de stabilité avec administration du médicament dans des conditions respectivement de jeun et de repas riches pourront être considérées. La composition du repas gras et modérément gras juste avant administration du médicament est décrite précisément. Le repas riche standard contient 800 à 1000 kcal décomposé en 500 à 600 kcal de lipides et 250 kcal d'hydrates carbonés. Le menu standard peut ainsi être donc composé par exemple de deux œufs frits dans du beurre, deux tranches de bacon, deux tranches de pain grillé beurré, 120 ml de gâteau de pommes de terre râpées et 240 ml de lait entier. Des modifications de menus dans ce repas de test standard peuvent être faites tant que le repas fournit les montants semblables de calories, et de protéines, de glucides et de lipides avec un volume de repas et une viscosité comparable. [85]

Il est également possible d'étudier l'implication du niveau de transport intestinal des médicaments par des études in vitro. Le modèle le plus fréquemment utilisé est celui des modèles Caco-2 décrit dans l'Annexe II de la ligne directrice. Dans ces cellules, la perméabilité intestinale peut être qualitativement évaluée. D'autres systèmes in vitro, discutés dans l'annexe III peuvent être utilisés pour étudier la participation de transporteurs dans l'absorption des médicaments et peuvent avoir des avantages en fonction de la disponibilité d'inhibiteurs spécifiques. L'étude cellulaire Caco-2 doit être exécutée dans des conditions bien contrôlées. La perméabilité du médicament devrait être étudiée dans toutes les directions, de préférence sous les conditions sink, c'est-à-dire avec une concentration du milieu de dissolution permettant de dissoudre complètement et librement la quantité attendue du médicament. [86] Ces conditions correspondent à une concentration du côté « receveur » inférieure à 10% de la concentration du côté « donneur », permettant ainsi de s'assurer que la partie dissoute du comprimé n'aura pas d'effet sur la vitesse de dissolution du reste du comprimé. Si les conditions

ne sont pas respectées, des calculs permettront de compenser cette absence de conditions « sink ». Pour l'étude du transport intestinal, le panel de concentration pourra aller de 0,01 à 1 pour une dissolution d'une dose dans 250 ml, à moins que la solubilité ne limite la concentration. Au moins quatre conditions physiologiques devront être étudiées.

Pour vérifier l'expression de P-gp dans les cellules, un contrôle positif est réalisé à l'aide d'une substance connue pour être transportée par la protéine Pgp en comparant les ratios, comme proposé dans la littérature.

L'expression du transport d'autres transporteurs comme la BCRP pourra être étudiée d'une manière similaire en prenant également en compte les propriétés et la connaissance de substances analogues, basées sur les propriétés physico-chimiques de ces transporteurs. Un pH de 7,4 est préconisé pour les deux milieux lorsque le flux est étudié. Un gradient de protons peut être nécessaire pour étudier l'impact de certains transporteurs, le degré de ionisation et l'influence d'autres paramètres pourront également être discutés. La détermination de la différence de concentration entre les deux côtés séparés par la membrane cellulaire est recommandée, à moins que les données in vitro ne soient complètes. Les conditions des milieux de chaque côté devront être aussi identiques que possibles, par exemple avec l'ajout d'albumine, afin que ces paramètres n'influencent pas la perméabilité de la substance à travers la membrane. L'impact de la solubilité, des solvants organiques utilisés, la dégradation potentielle et le métabolisme de la substance in vivo devront aussi être discutés.

Dans les études Caco-2, le transport de la substance du pôle apical (A) au pôle basolatéral (B) est comparé avec la perméabilité du côté opposé (B à A). Si le ratio B à A sur A à B est supérieur à 2 ou inférieur à 0,5, cela suggère l'implication respectivement d'un transporteur d'efflux, ou d'un transport actif du médicament. [85]

## **6. Tests de dissolution en milieu hydro-alcoolique**

Il est important d'évaluer le risque de dose dumping très tôt dans le développement du médicament, à la fois au niveau du principe actif et des excipients. La F.D.A. et l'E.M.A. ont récemment publié des recommandations sur les tests in vitro à suivre pour évaluer l'effet de dose dumping [57].

Le tableau ci-dessous (Tableau 1) compare les recommandations de la F.D.A. et de l'E.M.A. pour les études de dissolution *in vitro*.

Topic	FDA	EMA
Methodological requirements	Dissolution medium: 0.1N HCl Alcohol concentrations: 0%, 5%, 20%, and 40% Time: every 15 minutes until 2hrs	Dissolution medium: same as that proposed for routine testing Alcohol concentrations: 5%, 10%, and 20% Time: not defined
Products to be tested	At least all (generic) versions for modified-release opioid drug products; more preferably for (all) modified-release drug products with risk of alcohol-induced dose dumping	All oral modified-release applications
Acceptance criterion	Generic drug formulation should show rugged performance in alcohol (24).  If a generic drug formulation releases more rapidly in alcohol, the rate should be comparable to that of reference product.	If <i>in-vitro</i> alcohol incompatibility of the drug product is demonstrated, product should be reformulated.  If alcohol effect cannot be avoided and is present also in the reference product, applicant should justify or demonstrate that it lacks clinical relevance.

*Figure 32* : Tableau comparatif des recommandations de la F.D.A. et de l'E.M.A.

La F.D.A. préconise donc des tests de dissolution dans des solutions de 0%, 5%, 20% et 40%, correspondant respectivement à des consommations de bières, de cocktail et d'alcool fort type whisky,

L'E.M.A. quant à elle, préconise des tests de dissolution dans 5%, 10% et 20% seulement.

Sachant que l'alcool est habituellement résorbé puis éliminé dans les 30 minutes, les recommandations de la F.D.A. semblent plutôt pertinentes dans les cas d'abus d'alcool : test de dissolution sur 2h en présence de 40% d'alcool. Ce type de situation est fréquent pour les pathologies traitées avec des opioïdes.

Les recommandations de l'Agence Européenne du Médicaments (E.M.A.) semblent plus réalistes car elles se réfèrent à une consommation moindre voire accidentelle : test de dissolution en présence de 20% d'alcool.

La F.D.A. a mis à disposition une liste non exhaustive de principes actifs, opioïdes ou non, pour lesquels des études de bioéquivalence dans des solutions alcooliques à 40% sont exigées pour des demandes d'A.M.M. de génériques ou pour des demandes de nouvelles indications thérapeutiques. La décision de développer des études spécifiques de dissolution

dans l'alcool s'effectue alors selon un arbre décisionnel (*Figure 33*). Le principe est basé sur la comparaison avec la molécule de référence.

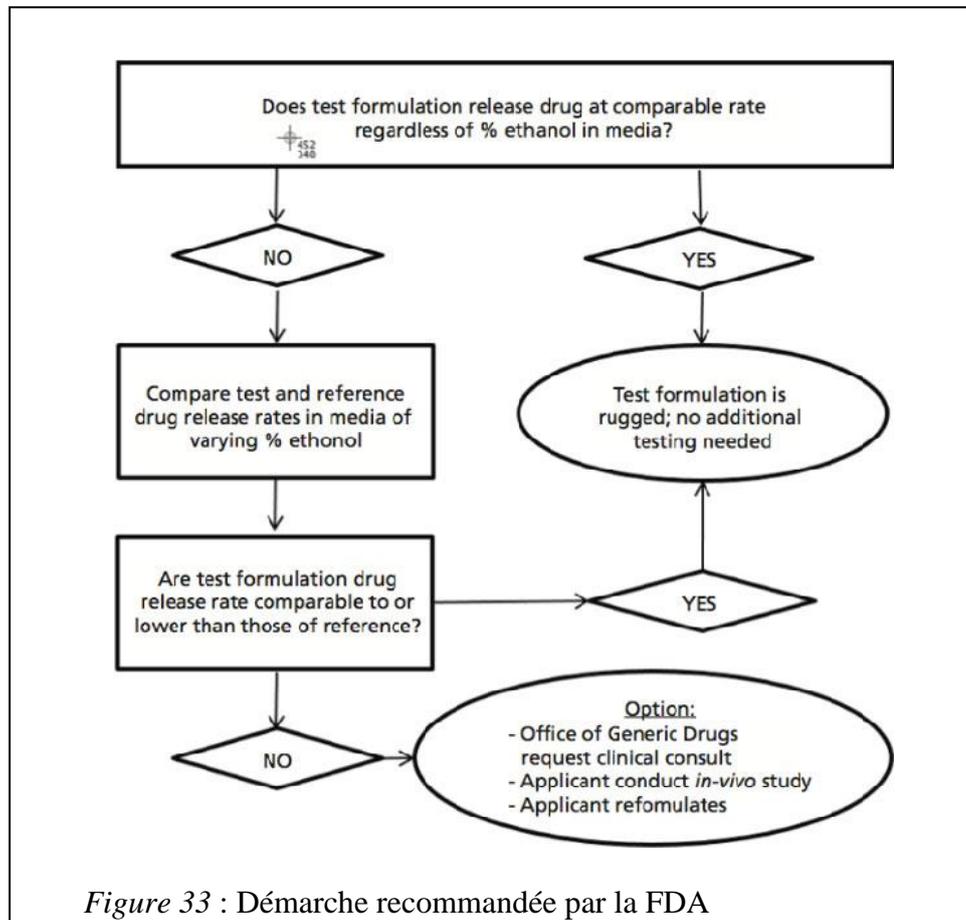
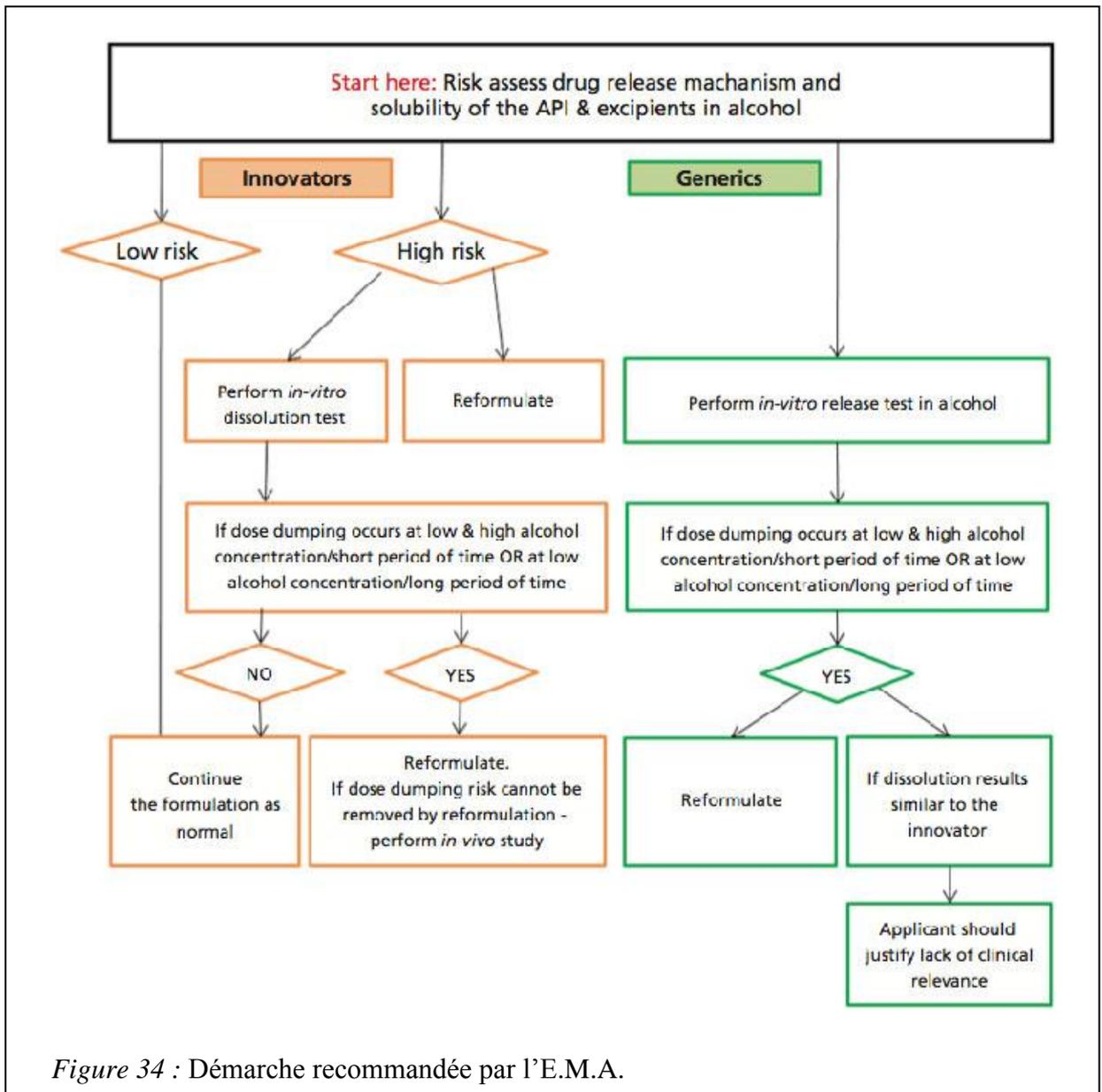


Figure 33 : Démarche recommandée par la FDA

L'E.M.A. a également publié un arbre décisionnel, mais qui considère à la fois les nouveaux principes actifs et les développements génériques (*Figure 34*). Si le risque de dose dumping dû à l'alcool est faible, aucune action n'est requise. Lorsque le risque est élevé, le produit nécessite des études de dissolution in vitro en présence d'une gamme de solutions allant jusqu'à une teneur de 20% en alcool.

Dans le cas des génériques, les tests de dissolution avec des concentrations croissantes en éthanol (0, 5, 10, 20, 40%) peuvent être demandées dans le dossier d'A.M.M. en comparaison avec la spécialité de référence dans les mêmes conditions.



Ces points de divergence entre la F.D.A. et l’E.M.A. soulignent le besoin d’harmoniser les procédures et les méthodes de tests pour aider les laboratoires dans leurs démarches d’évaluation et d’enregistrements.

Un groupe de discussion de l’I.P.E.C. devait publier un avis (« position paper ») pour suggérer des modifications aux Directives actuellement disponibles et donner des conseils pour les formulateurs tels que [71]:

- Caractériser les propriétés physicochimiques de la molécule active et des excipients
- Etudier la possibilité d’incompatibilités avec l’alcool et l’impact sur la dissolution
- Evaluer des concentrations libérées *in vitro*

Si l'incompatibilité est démontrée avec l'alcool, le formulateur devra changer la formulation

Si l'incompatibilité n'est pas démontrée in vitro, des tests supplémentaires in vivo pourront être ajoutés.

## **7. Conséquences dans l'exercice professionnel**

Pour les médicaments qui existent depuis longtemps sur le marché, la dernière lutte contre le dose dumping sera à effectuer auprès des professionnels de santé en relation directe avec les patients. Le principal facteur déclenchant le dose dumping sur lequel les professionnels de santé pourront intervenir est le mésusage par modification de la forme galénique du médicament.

« Il n'existe pas de recommandations officielles sur les bonnes pratiques en matière de modification galénique des formes orales sèches, certaines institutions se sont préoccupées du sujet. Ainsi, la HAS a émis en 2011 le guide « Sécurisation et auto-évaluation de l'administration des médicaments », dans lequel se trouvent des préconisations pour une bonne pratique de broyage des comprimés et d'ouverture des gélules. Mais aucune liste officielle des médicaments pouvant s'écraser/ouvrir n'existe. » [41]

### **7.1 Règles générales d'élaboration d'une liste de médicaments à ne pas modifier avant la prise**

Que ce soit en établissement de soin ou à l'officine, une liste de médicaments dont la forme galénique ne devant pas être modifiée avant la prise peut être élaborée, à l'aide de plusieurs outils.

#### **Le résumé des caractéristiques du Produit : RCP.**

Il s'agit de l'ensemble d'informations du médicament destinées plus particulièrement aux professionnels de santé et constituant une des annexes de la décision d'AMM [87]. La modification galénique est classifiée en différents cas [88] :

- *autorisée* : Exemple du CELEBREX 100mg gélules « Les patients qui ont des difficultés à avaler les gélules peuvent ajouter le contenu de la gélule de célécoxib à de la compote de pommes, du riz au lait, du yaourt ou de la purée de banane. Pour cela, l'intégralité du contenu de la gélule doit être vidé minutieusement dans une cuillère à café rase de compote de pommes, de riz au lait, de yaourt ou de purée de banane froid(e) ou à température ambiante et doit être ingéré immédiatement avec 240 ml d'eau. Une fois saupoudré sur la compote de pommes, le riz au lait ou le yaourt, le contenu de la gélule reste stable pendant 6 heures placé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Si le contenu de la gélule est saupoudré sur de la purée de banane, il ne doit pas être mis au réfrigérateur et doit être immédiatement ingéré. »

- *interdite* : Exemple de l'ASPIRINE PROTECT 100mg « En raison de l'enrobage entérique, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés ». La raison de l'interdiction n'est pas toujours précisée.

- *imprécise ou non précisée* : Exemple du KETOPROFENE MYLAN LP 100mg « Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, si possible au cours d'un repas ou à défaut avec une collation. »

### **Les connaissances pharmaceutiques :**

Les pharmaciens sont les garants de la connaissance du médicament, et ils doivent ainsi utiliser leurs connaissances pour l'élaboration de cette liste. En particulier, la forme galénique d'un médicament est une première indication permettant d'évaluer la possibilité ou non d'écraser un comprimé ou d'ouvrir une gélule.

Parmi les formes pharmaceutiques qu'il ne faut pas modifier, on peut citer :

- les comprimés Libération Modifiée : libération prolongée, gastrorésistants,
- les comprimés enrobés pour protéger les muqueuses d'un principe actif irritant.
- les capsules molles contenant un médicament sous forme liquide,
- les gélules enrobées d'un excipient gastrorésistant (acétophtalate de cellulose)

Certains comprimés n'ont aucune utilité à être écrasés pour en faciliter la prise :

- Les comprimés sublinguaux ou à sucer qui sont à laisser fondre sous la langue
- Les comprimés effervescents, lyocs, dispersibles ou orodispersibles pouvant être dissous ou dispersés dans de l'eau.

La plupart des gélules peuvent être ouvertes en évitant de broyer leur contenu. Seules les gélules enrobées d'un excipient gastrorésistant (acétophtalate de cellulose) ne doivent pas être ouvertes.

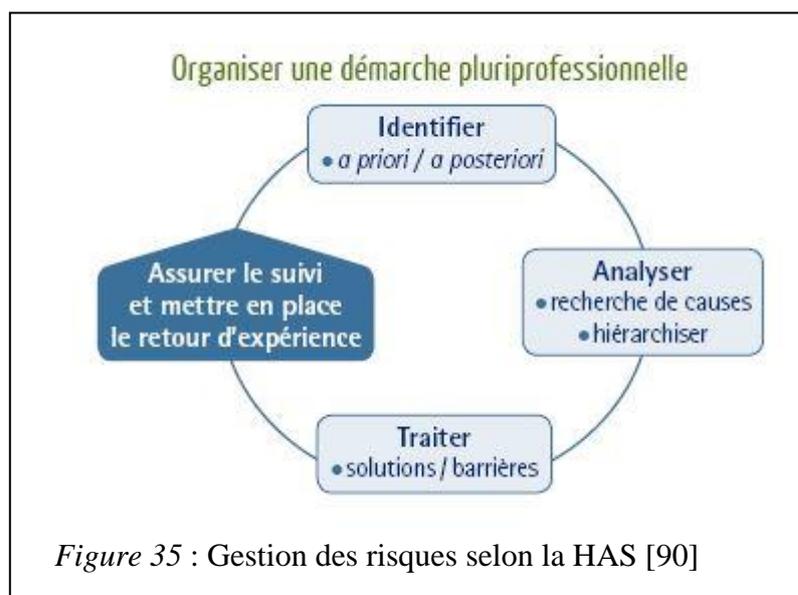
Par ailleurs, certains médicaments ont un faible écart entre leur dose efficace et leur dose toxique. Même si rien, d'un point de vue galénique, n'empêche de les écraser, il n'est pas conseillé d'écraser ces médicaments dits à marge thérapeutique étroite. [41]

## 7.2 Dans les établissements de soins, et en EHPA, et en HAD

### Elaboration d'une liste de médicaments modifiable

Dans le guide HAS, un outil d'aide à l'élaboration d'une liste des comprimés non broyables précise les différentes étapes de ce travail [89] :

- Réaliser une étude des risques par une équipe pluridisciplinaire : grâce à la boucle identifier, analyser, traiter et assurer un suivi (*Figure 35*).
- Choisir l'outil de diffusion : liste, protocole, algorithme...
- Elaborer et diffuser les outils préalablement validés par la Commission Médicale d'Etablissement (CME)
- Mettre en place des mesures pour sécuriser la pratique : matériel, formation,...
- Evaluer et mettre en place des indicateurs de suivi.



[41]. « De nombreux établissements ont ainsi créé leur propre liste interne, secondés par des travaux initiés par certains OMEDIT ou ARS.

On peut citer notamment les travaux de :

- *L'OMEDIT Haute-Normandie en collaboration avec la Société Française de Pharmacie Clinique* : « Liste régionale des médicaments per os concernant l'écrasement des comprimés et l'ouverture des gélules ». [91]. 11 listes ont été confrontées ligne à ligne afin de vérifier les concordances et détecter les divergences. En cas de divergence, les laboratoires étaient contactés afin d'obtenir leurs recommandations écrites. Le document mentionne le nom de la spécialité, la DCI, la forme galénique, les recommandations de broyage ou d'ouverture (sous forme de pictogrammes) ainsi que des propositions d'alternatives.

- *L'OMEDIT Poitou-Charentes* : « Bonnes pratiques d'administration des médicaments par sonde de nutrition ou pour les patients ayant des difficultés à avaler les formes solides ». [92] Cette liste a été élaborée à partir d'informations délivrées par les laboratoires pharmaceutiques et de divers documents (listes, recommandations, fiche de bon usage).

- *L'OMEDIT Centre* : « Formes orales sèches et nutrition entérale par sonde nasogastrique ». [93] Cette liste est le résultat d'une recherche bibliographique et documentaire menée auprès des laboratoires pharmaceutiques. Elle précise pour chaque spécialité la possibilité ou non d'utilisation en nutrition entérale, complétée d'éventuelles remarques ou explications.

L'écrasement des comprimés ou le broyage doit rester une méthode exceptionnelle et maîtrisée.

### **Prescription :**

Dans un premier temps le prescripteur doit repérer les patients nécessitant l'écrasement de leur traitement (patients dysphagiques, patients opposants, ...) Le personnel soignant se doit de signaler au prescripteur les patients présentant des difficultés à avaler. En cas de modification de la galénique des formes orales sèches, la prescription médicale écrite et signée doit explicitement détailler le motif de cette modification galénique afin d'assurer la traçabilité. Le prescripteur avec l'aide du pharmacien s'assure que le médicament est bien broyable ou ouvrable à l'aide d'une liste des médicaments pouvant être écrasés et recherche des alternatives thérapeutiques ou galéniques (formes orodispersibles, formes buvables et poudres en sachet).

### **Dispensation :**

La dispensation du médicament est définie comme l'acte pharmaceutique associant à sa délivrance : l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle des doses à administrer, et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.

#### *Analyse pharmaceutique :*

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale consiste notamment à vérifier que les médicaments prescrits chez les patients ayant des difficultés d'administration par voie orale peuvent être écrasés ou ouverts. En cas d'impossibilité d'écrasement/ouverture des médicaments prescrits, le pharmacien propose au médecin des alternatives galéniques ou thérapeutiques.

#### *Mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage :*

Les informations et conseils nécessaires au bon usage des médicaments devant être mis à disposition du personnel soignant porte notamment sur la possibilité d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules et sur les précautions à prendre pour réaliser cette pratique.

### **Administration :**

L'administration des médicaments par les infirmiers sur prescription médicale doit être réalisée en assurant la sécurité de la prise en charge médicamenteuse, en considérant notamment les patients concernés par la nécessité d'écrasement/ouverture des médicaments.

Avant la préparation, l'infirmier doit toujours vérifier si le médicament est broyable ou si la gélule peut être ouverte à l'aide des outils mis à sa disposition. Le broyage d'un comprimé est considéré comme un acte technique d'administration de médicaments. Il s'agit donc d'une activité devant être réalisée par l'infirmier, sans délégation possible aux aides-soignants ou aux aidants [94]. De nombreuses recommandations pour écraser un comprimé sont décrites dans la littérature [95]. Ces recommandations sont de bons sens et permettent d'assurer l'hygiène et la sécurité à la fois du personnel soignant et du patient, tout en garantissant la règle d'or : administrer le bon médicament, au bon patient à la bonne posologie au bon moment et selon la bonne voie d'administration. Un lavage des mains est réalisé avant la préparation avec les Equipements de Protection Individuels (EPI) obligatoires, au plus près du lieu et du moment de l'administration par le même infirmier, en limitant au maximum la perte de poudre. Il est

recommandé d'utiliser un système de broyeur-écraseur facilement nettoyable, de préférence sans contact direct avec le médicament. Quand ce n'est pas possible, le matériel doit être nettoyé entre chaque administration. L'utilisation d'un broyeur est un geste technique nécessitant une formation pour obtenir une poudre fine plutôt que des morceaux. L'acte d'écrasement/ouverture des comprimés/gélules doit faire l'objet d'une traçabilité par le personnel soignant le réalisant. Une procédure technique détaillant les différentes étapes doit être rédigée, validée et disponible dans chaque service.

L'administration des médicaments écrasés ou ouverts s'effectue de préférence dans un liquide neutre et non chaud : eau ou eau gélifiée. Il est recommandé d'éviter d'utiliser un récipient intermédiaire entre l'écrasement et le mélange à la substance véhicule pour éviter les pertes de poudre lors d'un transfert supplémentaire. Les horaires d'administration par rapport aux repas doivent être respectés. Les remarques des patients au sujet de la difficulté d'avaler correctement leur traitement, ou du goût désagréable des médicaments doivent être prises en compte.

La formation du personnel soignant, aux bonnes pratiques concernant la modification galénique des formes orales sèches est fortement recommandée, notamment en gériatrie [41].

### 7.3 A l'officine

Dans le cadre de l'activité officinale, c'est le patient lui-même qui administre son médicament, et le pharmacien est alors le dernier interlocuteur garant de sa sécurité. C'est la raison pour laquelle il est essentiel de communiquer le phénomène de dose-dumping, avec un langage clair et compréhensif pour le patient. Lors de l'émission du questionnaire, nous avons constaté un biais entre le discours des professionnels de santé, qui connaissent en théorie les conseils à prodiguer aux patients, et la réception du message par le patient. La HAS établit régulièrement des guides et des fiches conseils pour améliorer la communication et le discours entre professionnels de santé et les patients. (Cf. Annexe 4). Il serait intéressant d'afficher ces informations dans toutes les pharmacies afin d'encourager les relations entre les équipes officinales et le grand public.

Les réponses aux questionnaires ont démontré que seulement 15% des pharmacies d'officine ont à leur disposition une liste de médicaments à ne pas couper / broyer. Il s'agit le plus souvent de listes provenant de l'hôpital où un des étudiants en pharmacie a réalisé son stage. Or, les spécialités retrouvées en ville et à l'hôpital ne sont pas exactement les mêmes. Une solution optimale serait d'établir une liste des médicaments disponibles à l'officine qu'il ne faut pas écraser/broyer/mâcher et de gélules à ne pas ouvrir.

De plus pour cette étape, des broyeurs à comprimés sont en vente à l'officine, mais il n'y a aucune garantie que ce soit réalisé dans des conditions garantissant la sécurité du patient, comme cela peut être contrôlé en établissement de soin (perte de poudre, manque de protection, risque de mélange des médicaments etc...)

Concernant le dose dumping intentionnel, le pharmacien d'officine se doit d'être vigilant, de rappeler les règles de posologie et d'usage lors de la délivrance. Il est important de former les professionnels à la communication auprès des patients y compris ceux présentant des troubles de toxicomanies, en collaboration avec les centres d'addictovigilance. Trop de professionnels ont répondu qu'ils n'ouvraient pas ou peu le dialogue car la situation du mésusage par l'alcool leur semble délicate à aborder.

Concernant le Purple Drank, alerté par les réseaux d'addictovigilance, l'ANSM publie en mars 2016 une mise en garde concernant « Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes » [Annexe 5]. Malgré cela, des décès apparaissent en début d'été 2017 et la presse publique s'empare de l'affaire (Le Monde, Le Figaro, France Infos) [96]. En réponse à ses articles, et surtout pour éviter d'autres accidents, un arrêté ministériel est publié le 12 Juillet 2017 reclassant les spécialités contenant des dérivés codéinés et morphiniques sur liste 1 et 2 [97]. Cette décision rend obligatoire la prescription médicale à leur délivrance en pharmacie d'officine, ce qui a suscité l'incompréhension des pharmaciens d'officines, se retrouvant avec des grandes quantités de médicaments sur les bras. Bien que cette décision soit compréhensible, les syndicats des professionnels déplorent le manque de concertation de la profession lors de cette décision.

La liste de des spécialités concernées par l'Arrêté ministériel est disponible sur le Vidal depuis le 17 Juillet 2017 [98].

## CONCLUSION

Le dose dumping est une libération massive de principe actif dans l'estomac par des facteurs externes tels que l'alimentation, la prise concomitante d'alcool ou la modification de la forme galénique par le patient ou le personnel soignant avant administration. Cette libération massive est particulièrement dangereuse pour les formulations à libération modifiée puisque le pic plasmatique apparaît alors plus élevé entraînant une toxicité pour le patient.

L'influence de la nourriture sur la libération du principe actif dans l'estomac est connue depuis très longtemps et il existe des méthodes de prévention et de contrôle pour adapter la prise de nourriture en fonction des médicaments.

Plus récemment, les autorités de santé ont défini le dose dumping lié au mésusage des comprimés (broyage, écrasement) ou encore le dose dumping lié à l'alcool. Les industries pharmaceutiques sont ainsi encouragées à développer de nouvelles formes galéniques pour lutter contre l'origine et/ou les effets du dose dumping. Les méthodes utilisées contre la destruction des comprimés sont limitées et n'apportent pas encore de solution contre le détournement d'usage. Les solutions pour éviter le dose dumping en présence d'alcool semblent quant à elles plus prometteuses et en plein essor. En effet, les industries pharmaceutiques ont relevé le challenge du dose dumping lié à l'alcool et proposent différentes technologies innovantes comme les enrobages résistants à l'alcool, les matrices ou encore les pompes osmotiques.

Pour accepter ces nouvelles technologies, des méthodes de contrôles ont été proposées par la F.D.A. et l'E.M.A. Cependant, ces guidelines nécessitent d'être harmonisées afin d'aider les industries pharmaceutiques à démontrer au mieux l'efficacité de leurs nouveaux produits dans ce domaine. De plus, leurs limites ont été démontrées puisque les tests de dissolution in-vitro ne sont pas toujours représentatifs de la réalité in-vivo.

Enfin le dernier acteur pour la lutte contre le dose dumping est le pharmacien d'officine, dernier interlocuteur garant de la sécurité du médicament auprès du patient. Il faudrait donc insister sur cet aspect lors de la formation qu'elle soit universitaire ou dans le cadre de la formation continue afin d'améliorer la communication et prévenir les risques chez les patients.

Les personnes âgées ont souvent recours à des infirmiers à domicile pour la prise en charge de leur traitement. Ces professionnels devraient également être sensibilisés à ce phénomène.

Les scandales de cet été sur le « purple drank » rappellent aux professionnels de l'officine le rôle primordial qu'ils doivent jouer dans la surveillance des comportements d'addictovigilance afin qu'on ne remette pas en cause leur rôle de prévention et de conseil dans la dispensation des médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Influence of alcohol on the pharmacokinetics of diazepam controlled-release formulation in healthy volunteers. Wills RJ, Crouthamel WG, Iber FL, Perkal MB. J. Clin. Pharm. 22: 557-561 (1982)

[2] Awareness Topic: Mitigating the Risks of Ethanol Induced Dose Dumping from Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms, Robert J. Meyer, M.D. and Ajaz S. Hussai, FDA's ACPS Meeting, October 2005

[3] EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1

[4] Development of Novel Controlled Release Formulations Mitigating Dose Dumping and Misuse, Rustom S., Labopharm (2012)

[5] Les formes à libérations modifiées , Thèse présentée et soutenue par Lahnin Adil, Faculté de médecine, pharmacie et d'otonto-stomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

[6] Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge Innovations Agronomiques 33 (2013), 37-46 Cherbuy C. 1, Thomas M. 1, Langella P. 1 1 Equipe Probiôte, MICALIS, INRA, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas Cedex

[7] A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 464 : 59–65. Qin et al, 2010,

[8] Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology 136, 65-80, Neish A.S, 2009.

[9] Support de cours de pharmacocinétique de Joseph Ciccolini Faculté de Pharmacie de Marseille

Disponible sur

<http://pharmapk.pharmacie.univ-mrs.fr/Cours%20PK/Joseph/PK-absorption-2010.pdf>

[10] Support de cours de Pharmacocinétique du DIU infirmier et TEC en recherche Clinique, Frantz Foissac, URC-CIC Cochin Necker, Université Paris Centre

Disponible sur [http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2014/11/DIU-INFTEC\\_pharmacocin%C3%A9tique\\_20141121.pdf](http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2014/11/DIU-INFTEC_pharmacocin%C3%A9tique_20141121.pdf)

[11] Pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique 2e édition sous la direction de P. WEHRLE

[12] Biodisponibilité des formes orales, A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON: PARIS. p. 275-288

[13] Absorption des médicaments Jennifer Le, PharmD, MAS, BCPS-ID, University of California San Diego, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Disponible sur <http://www.merckmanuals.com/fr-us/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/absorption-des-m%C3%A9dicaments>

[14] Drug-drug interactions and membrane transporters mediated intestinal absorption E. Ayme-Dietrich, C. Verstuyft edimark.fr

[15] Impact of P-glycoprotein-mediated intestinal efflux kinetics on oral bioavailability of P-glycoprotein substrates Mol Pharm. 2004 Nov-Dec;1(6):455-65.

[16] Dossiers ANSM sur les interactions médicamenteuses

Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#).

[17] Effect of variations in the amounts of P-glycoprotein (ABCB1), BCRP (ABCG2) and CYP3A4 along the human small intestine on PBPK models for predicting intestinal first pass. Bruyère A, Declèves X, Bouzom F et al. Mol Pharm 2010;

[18] A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:15665-70

[19] Correlation of gene expression of ten drug efflux proteins of the ATP-binding cassette transporter family in normal human jejunum and in human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayers. J Taipalensuu J, Törnblom H, Lindberg G et al. Pharmacol Exp Ther 2001;299:164-70

[20] Pharmacopée Européenne édition 8.0

[21] Atlas de poche de PHARMACOLOGIE, 4e édition , Heinz Lullmann, Klaus Mohr, Lutz Hein, édition Lavoisier]

[22] Alcohol-induced dose dumping intentional / accidental, Thomas P. Friebe, Amina Faham, Johanna Eisele, Yvonne Rosiaux, Kevin Hughes, Mahmud Yunis, Philipp Hebestreit, IPEC Europe Excipients Forum (2015).

[23] Ethanol Effects on Apparent Solubility of Poorly Soluble Drugs in Simulated Intestinal Fluid Jonas H. Fagerberg†, Yassir Al-Tikriti†, Gert Ragnarsson‡, and Christel A.S. Bergström\*†§ Mol. Pharmaceutics, 2012, 9 (7), pp 1942–1952 Publication Date (Web): May 31, 2012

[24] The Effect of Alcohol on Gastrointestinal Motility. Grad S, Abenavoli L, Dumitrascu DL Rev Recent Clin Trials. 2016;11(3):191-5.

[25] Effect of ethanol and some alcoholic beverages on gastric emptying in humans A. Franke, S. Teysen, H. Harder & M. V. Singer Pages 638-644 | 08 Jul 2009

[26] Clinical review The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract Luis Bujanda

[27] Action of Pure Ethanol and Some Alcoholic Beverages on the Gastric Mucosa in Healthy Humans: A Descriptive Endoscopic Study M. R. Knoll, C. B. Kölbl, S. Teysen, M. V. Singer.

[28] Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery Review Emma L. McConnell, Hala M. Fadda, Abdul W. Basit Article

International Journal of Pharmaceutics, Volume 364, Issue 2, 8 December 2008,

[29] Food-induced "dose-dumping" from a once-a-day theophylline product as a cause of theophylline toxicity, Hendeles L, Weinberger M, Milavetz G, Hill M 3rd, Vaughan L, Chest. 1985 Jun;87(6):758-65

[30] The Physiological perspective of alcohol consumption, C. G. Wilson, Webinar Evonik, September 2015

[31] Fiche pratique Pharmacocinétique de l'OMEDIT Poitou-Charentes

Disponible sur

[https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/gallery\\_files/site/136/5131/5135/5210.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/gallery_files/site/136/5131/5135/5210.pdf)

[32] Physiologie de la Vidange gastrique Philippe Ducrotte Département d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition (CHU Rouen), présentée lors de la Xème journée normande d'anesthésie-réanimation.

[33] Regional Postprandial Differences in pH Within the Stomach and Gastroesophageal Junction Hrair P. Simonian, Lien Vo, Siva Doma, Robert S. Fisher, Henry P. Parkman Digestive Diseases and Sciences, December 2005, Volume 50, Issue 12, p2276–2285

[34] Profiling and trend analysis of food effects on oral drug absorption considering micelle interaction and solubilization by bile micelles Drug Metab. Pharmacokinet. 2011, 26 ( 2) 180– 191

[35] Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis, Gälman C, Angelin B, Rudling M. Gastroenterology. 2005;129:1445–1453

[36] Médicaments et alimentation, fiche pratique Omédit Poitou Charentes,

Disponible sur le site :

[https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/gallery\\_files/site/136/5131/5135/5210.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/gallery_files/site/136/5131/5135/5210.pdf)

[37] Grapefruit-drug interactions: can interactions with drugs be avoided? Mertens-Talcott SU1, Zadezensky I, De Castro WV, Derendorf H, Butterweck V J Clin Pharmacol. 2006 Dec;46(12):1390-416.

[38] Grapefruit juice, a glass full of drug interactions? Kirby BJ, Unadkat JD. Clin Pharmacol Ther 2007. May;81(5):631-633 10.1038

[39] Abus, usage récréatifs, addiction dopage, les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens avril 2015

[40] Petit lexique de pharmacovigilance, Département Hospitalo-Universitaire de pharmacologie de Bordeaux

Disponible sur <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>

[41] Modification galénique des formes orales seiches, amélioration des pratiques en gériatrie, Vincent Grenouilleau , Thèse pour l'obtention du Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie Présentée et soutenue publiquement le 17 Juin 2014

[42] Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. SCHIER JG et al, Ann Pharmacother 2003 ; 37 (10) : 1420-1423.

[43] Écraser un comprimé ou ouvrir une gélule : beaucoup d'incertitudes, quelques dangers avérés Rev Prescrire 2014 ; 34 (366) : 267-273.

Disponible sur <http://www.prescrire.org/fr/3/31/49281/0/NewsDetails.aspx>

[44] Alcohol and medication interactions, Weathermon R., Crabb D.W., Alcohol Research and Health, Vol. 23, No. 1, 1999, 40-54

[45] The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping - A review, N. Jedinger, J. Khinast, E. Roblegg, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 87 (2014) 217–226

[46] Omédit Centre, Broyage Modules en e-learning de L'Omédit e-learning

Disponible sur [http://www.omedit-centre.fr/broyage/co/Des\\_incidents\\_sont\\_decrits.html](http://www.omedit-centre.fr/broyage/co/Des_incidents_sont_decrits.html)

[47] Difficulté à avaler les médicaments : gare au sulfate de Fer - Revue Prescrire, Novembre 2011, Tome 31 n°337 p.833

[48] Formulation Technology Protecting Intended Drug Action, Johannes Bartholomäus, Judy Ashworth, Hans-Jürgen Stahlberg, Eric Galia, Kai Strothmann, Drug Development and Delivery, Vol. 12, No. 8 (2012)

[49] Update on tamper-resistant drug formulations, M.K. Romach, K.A. Schoedel, E.M. Sellers, Drug and Alcohol Dependence 130 (2013) 13–23

[50] Comprimés résistants à l'écrasement destinés à éviter le mésusage involontaire et le détournement illicite patent CA 2643328 C

[51] Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III - Point d'information de l'ANSM

Disponible en ligne sur :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-de-l-oxycodone-antalgique-opioide-de-palier-III-Point-d-information>

[52] Pain and use of alcohol to manage pain: prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers., Brennan, Addiction. 2005; 100(6): 777-86

[53] Résultats de l'enquête 23, ANSM Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) , Octobre 2011

Disponible en ligne sur :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/220170fe1e36e383f0d0ce3c0c4c80a8.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/220170fe1e36e383f0d0ce3c0c4c80a8.pdf)

[54] La prise concomitante d'alcool avec des substances psychoactives quels produits par quels consommateurs ? Christophe Moracchini , Emilie Jouanjus , Quentin Boucherie , Despina Amaslidou , Xavier Thirion & Joëlle Micallef 7eme atelier d'addictovigilance de Biarritz, 24 octobre 2012

[55] Médicaments de substitution, co-consommations et mélanges, Autosupport des Usagers de drogues, dernières mise à jour du 15 Juillet 2013

Disponible sur [http://www.asud.org/substitution/co-consommations-et-melanges./](http://www.asud.org/substitution/co-consommations-et-melanges/)

[56] Forum de discussion d'usagers de drogue Psychoactif poste du 28 Avril 2014

Disponible sur <https://www.psychoactif.org/forum/t11824-p1-Purple-drunk-deja-teste.html>

[57] Regulatory Considerations for Alcohol-Induced Dose Dumping of Oral Modified-Release Formulations” Thomas P. Friebe, Firouz Asgarzadeh, Ann Gray. 38, no. 10 (October 2, 2015)

[58] The effects of ethanol on the bioavailability of oxymorphone extended-release tablets and oxymorphone crush-resistant extended-release tablets. J Pain. 2012 Jan;13(1):90-9. doi: 10.1016/j.jpain.2011.10.011. Fiske WD1, Jobes J, Xiang Q, Chang SC, Benedek IH.

[59] Ethanol does not alter the pharmacokinetic profile of the controlled-release formulation of carvedilol L.S. Henderson et al., J Clin Pharmacol. 47 (11) 1358–1365 (2007)

[60] In Vitro Alcohol Dose Dumping Testing Conditions: Is It the Main Cause of the Observed In Vitro/In Vivo Incongruence Found in Some Alcohol Induced Dose Dumping Studies? H. N. Shah, S. S. Sharp, J. Duan, P. Seo, W. Ye, Z. Gao, D. Keire U.S. Food and Drug Administration

[61] Pharma-Flash, Volume 29, n°5, 2002 Hôpitaux universitaires de Genève

<http://www.hug-ge.ch/>

[62] Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms 6, EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1 Draft XXIII

[63] Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice publié par Hong Wen, Kinam Park]

[64] Pharmacocinétique chez le sujet âgé F. Péhourcq, M. Molimard, Département de Pharmacologie, CHU Pellegrin-Carreire, Bordeaux.

[65] Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT, Clin Pharmacokinet 1998 ; 35 : 49-64.

[66] Systemic activity of orally administered L-dopa in the elderly Parkinson patient. Evans MA, Triggs EJ, Broe GA, Saines N : Eur J Clin Pharmacol 1980 ; 17 : 215-21

[67] Emptying rate and the systemic availability of levodopa in the elderly parkinsonian patient. Evans MA, Broe GA, Triggs EJ, Cheung M, Creasey H, Paull PD : Gastric Neurology 1981 ; 31 : 1288-94.].

[68] Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé, Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance Professeur, Sylvie Legrain HAS/SEP/SL/AD/CC 2/16 2005

[69] Interactions médicamenteuses liées à une inhibition de la P-glycoprotéine Drug-drug interactions linked to a P-glycoprotein inhibition D. Balayssac\*, N. Authier\*, F. Coudoré\*].

[70] rapport public d'évaluation Kétoprofène/Omeprazole Ethypharm® 100mg et Kétoprofène/Omeprazole Ethypharm® 200mg, gélule à libération modifiée, Afssaps – Septembre 2011

Disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3942891cf9d7ab5589295a8b3cb576fd.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3942891cf9d7ab5589295a8b3cb576fd.pdf)

[71] Alcohol-induced dose dumping intentional / accidental, Thomas P. Friebe, Amina Faham, Johanna Eisele, Yvonne Rosiaux, Kevin Hughes, Mahmud Yunis, Philipp Hebestreit, IPEC Europe Excipients Forum (2015)

[72] Brochure technique Aquacoat® ARC, FMC Biopolymer, 2012

[73] Ethanol-resistant ethylcellulose/guar gum coatings – Importance of formulation parameters, Y. Rosiaux, C. Velghe, S. Muschert, R. Chokshi, B. Leclercq, F. Siepman, J. Siepman, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (2013) 1250-1258] + [Ethanol-resistant polymeric film coatings for controlled drug delivery, Y. Rosiaux, S. Muschert, R. Chokshi, B. Leclercq, F. Siepman, J. Siepman, Journal of Controlled Release 169 (2013) 1–9

[74] Aqueous Ethyl Cellulose Coating with Alcohol Resistant Properties: Formulation and Process Considerations, R. Chokshi, B. Leclercq, M. Sestrick, J. Lee, M. Butt, abstract AAPS 2013

[75] Webinar Evonik, Strategies for alcohol resistant modified release formulations, F. Asgarzadeh, September 2015

[76] Alcohol-induced dose dumping of modified-release formulations, Evonik, Pharma Polymers News issue 1 (2015) 2-6

[77] Sustained release alcohol-resistant coated granules using EUDRAGIT® NM 30 D, Priyanka Haksar, Shraddha Joshi, Harsh Shah, Preeti Patil, AAPS 2015

[78] Alcohol dose dumping (ADD) of modified release oral solid dosage forms: an analysis of physiological and regulatory aspects and robust formulations with EUDRAGIT® polymers, Hans Frickel, Shraddha Joshi, Ashish Guha, Vinay Jain, Thomas P. Friebe, ExcipientFest (2014) Raleigh

[79] Protection against Intentional and Unintentional Dose-Dumping. CIMA LABS, 2014. <http://www.cimalabs.com/technology/oraguard.aspx>.

[80] Euragit® Based Matrix Formulations for Alcohol Resistance, A. Guha, S. Joshi, V. Jain, K. Gadilkar Evonik Industries

[81] A new extended released formulation (OROS®) of hydromorphone in the management of pain, Weinstein S.M., Ther.Clin. Risk Manag. (2009) 5 75–80

[82] Formulation Technology Protecting Intended Drug Action, Johannes Bartholomäus, Judy Ashworth, Hans-Jürgen Stahlberg, Eric Galia, Kai Strothmann, Drug Development and Delivery, Vol. 12, No. 8 (2012)

[83] Remoxy®: a novel formulation of extended-release oxycodone developed using Oradur® technology, M. Zamloot, W. Chao, L.L. Kang, J. Ross, R. Fu, The Journal of Applied Research, Vol.10, No.3, 2010

[84] Update on tamper-resistant drug formulations, M.K. Romach, K.A. Schoedel, E.M. Sellers, Drug and Alcohol Dependence 130 (2013) 13–23

[85] Guideline on the investigation of drug interactions, In vitro investigations of involvement of transporters in drug absorption and determinations of the apparent permeability constant. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2\*\* Page 41/59 Appendix II

[86] Sink Condition: Solely an in vitro (analytical chemistry) and not the in vivo or physiological requirement, Saeed Qureshi March 4th, 2012

[87] Services de l'ANSM, Répertoire des médicaments

Disponible en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>

[88] Base de données publique des médicaments, site officiel du ministère des solidarités et de la santé

Disponible en ligne sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

[89] Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments. Guide HAS, Mai 2013

Disponible en ligne sur :

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201401/3ebad\\_guide\\_adm\\_reduit\\_261113.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201401/3ebad_guide_adm_reduit_261113.pdf)

[90] Démarche de gestion des risque, fiche Outils, conseils et méthode de la HAS

Disponible en ligne sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1661166/fr/qu-est-ce-qu-une-demarche-de-gestion-des-risques](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1661166/fr/qu-est-ce-qu-une-demarche-de-gestion-des-risques)

[91] Liste régionale des médicaments per os concernant le broyage des comprimés et l'ouverture des gélules. OMEDIT Haute-Normandie, Décembre 2012

Disponible en ligne sur :

[http://www.omedithautenormandie.fr/Files/administration\\_formes\\_seches\\_per\\_os\\_omedit\\_haute\\_normandie\\_decembre\\_2012.xls](http://www.omedithautenormandie.fr/Files/administration_formes_seches_per_os_omedit_haute_normandie_decembre_2012.xls)

[92] Bonnes pratiques d'administration des médicaments par sonde de nutrition ou pour les patients ayant des difficultés à avaler les formes solides. OMEDIT Poitou-Charentes, Mai 2013

Disponible en ligne sur :

[https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/travauxomedit/gallery\\_files/site/80/532/993/1018/2093.pdf](https://omedit.esante-poitou-charentes.fr/portail/travauxomedit/gallery_files/site/80/532/993/1018/2093.pdf)

[93] Formes orales sèches et nutrition entérale par sonde nasogastrique. OMEDIT Centre, Janvier 2003

Disponible en ligne sur :

<http://www.omeditcentre.fr/fichiers/upload/Formes%20orales%20seches.pdf>

[94] Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code

[95] Considérations portant sur l'écrasement des comprimés en gériatrie. FODIL M et al, NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie 2013 ; 13 (73) : 35–40, Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments. Guide HAS, Mai 2013

Disponible en ligne sur :

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/3ebate\\_guide\\_adm\\_reduit\\_261113.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/3ebate_guide_adm_reduit_261113.pdf)

[96] Codéine, deux décès depuis janvier, Le figaro article du 9 Juin 2017

Disponible en ligne sur :

<http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2017/06/09/97001-20170609FILWWW00192-codeine-2-deces-depuis-janvier.php>

[97] JORF n°0165 du 16 juillet 2017 texte n° 5, Arrêté du 12 juillet 2017 portant sur la modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses

Disponible en ligne sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/7/12/SSAP1720470A/jo>

[98] Codéine, dextrométorphane, éthylmorphine et noscapine : prescription médicale obligatoire, liste des produits conçus Jean Philippe Rivière, Le VIDAL publié le 17 Juillet 2017

Disponible en ligne sur :

[https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine\\_dextrometorphane\\_ethylmorphine\\_et\\_noscapine\\_prescription\\_medicale\\_obligatoire\\_liste\\_des\\_produits\\_concernes/](https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine_dextrometorphane_ethylmorphine_et_noscapine_prescription_medicale_obligatoire_liste_des_produits_concernes/)

## ANNEXE 1 : Questionnaire à destination des pharmacies d'officine

Entourer votre profession :      Pharmacien      Préparateur en Pharmacie      Personnel soignant à domicile

### THESE DOSE DUMPING : PROBLEMATIQUE ET REPONSES INNOVANTES

**Question 1 : Connaissez-vous la signification du terme « Dose-Dumping » ?**

OUI précisément       OUI, mais vaguement       NON

**Question 2 : Donnez-vous des conseils généraux spécifiques aux formes orales à libération modifiée à vos patients concernés par ces formes (LP, gastro-résistant, retard) ?**

OUI       NON

Si oui, nature des conseils : .....

**Question 3 : Avez-vous à disposition une liste des comprimés à ne pas mâcher / écraser / couper / broyer et/ou des gélules à ne pas ouvrir**

OUI       NON

**Question 4 : Concernant vos patients sous antidouleurs pallier II et III et/ou sous traitement de substitution aux opiacés, et/ou antidépresseurs et/ou antihistaminiques, donnez-vous les recommandations**

**a. de ne pas détourner l'usage de ces médicaments ?**

Toujours       selon le patient       Jamais on n'y pense pas

Jamais c'est un terrain glissant

**b. d'éviter la prise concomitante d'alcool ?**

Toujours       selon le patient       Jamais on n'y pense pas

Jamais c'est un terrain glissant

**Commentaire éventuel** : .....

Merci de votre contribution  
Mathilde Guillemot, Pharmacienne en cours de rédaction de la thèse d'exercice

## ANNEXE 2 : Questionnaire à destination des patients

Initiales du Patient : ..... Age du Patient..... Pharmacie.....

### THESE DOSE DUMPING : PROBLEMATIQUE ET REPONSES INNOVANTES

**OBJECTIF** : Questionnaire pour connaître les habitudes de prises des médicaments administrés par voie orale des patients.

**Question 1 : Connaissez-vous la signification des termes « LP », « Gastro-résistants », « retard » présents sur certains médicaments ?**

OUI                       NON                       Je n'ai jamais remarqué ces sigles

**Question 2 : Rencontrez-vous des difficultés lors de la prise orale de vos médicaments ?**

OUI     NON

**Si oui :**  Comprimés trop gros                       Gélules qui collent

Etouffement                       Difficulté à déglutir                      Autre.....

**Si oui : En avez-vous parlé à votre médecin, pharmacien ou personnel soignant ?**

OUI     NON

**Question 3 : Vous arrive-t-il de modifier le médicament avant de le prendre pour en faciliter la prise (écraser/broyer/couper les comprimés, ouvrir les gélules) ?**

OUI     NON

**Si oui entourer la mention :** écraser / broyer / couper les comprimés / ouvrir les gélules

Autre.....

**Si oui : Cela concerne-t-il des médicaments contenant les mentions de la question 1**

OUI     NON      Je ne sais pas

**En avez-vous parlé à votre médecin, pharmacien ou personnel soignant ?**

OUI     NON

Merci de votre contribution  
Mathilde Guillemot, Pharmacienne en cours de rédaction de la thèse d'exercice

## SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couverte d'opprobre, méprisée de mes confrères, si j'y manque.*