AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

ANNEE : 2011

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990 qui tient lieu de

**THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

DIPLOME D'ETAT

**SATISFACTION DES PATIENTS ET DES SOIGNANTS VIS-A-VIS DES
DIFFERENTES FORMES PHARMACEUTIQUES DE FENTANYL
TRANSMUQUEUX DANS LE TRAITEMENT DES ACCES
DOULOUREUX PAROXYSTIQUES EN CANCEROLOGIE :
ETUDE OBSERVATIONELLE, COMPARATIVE AU CHU DE GRENOBLE**

Par

Melle Sophie BARBOU des COURIERES

Née le 7 Octobre 1984 à Paris XIVème

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 28 Octobre 2011

Devant le jury composé de :

Président du Jury : Mr le Docteur Benoît ALLENET

Membres : Mme le Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA, Directrice de thèse.
Mr le Docteur Nicolas BEZIAUD
Mme le Docteur Caroline MAINDET-DOMINICI
Mr le Docteur Michel MALLARET
Mr le Docteur Pascal MAIRE

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **Christophe RIBUOT**
 Vice-Doyenne : Mme **Delphine ALDEBERT**

ANNEE 2011-2012
MAITRES DE CONFÉRENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie-Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie moléculaire / Biochimie (L.A.N)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie santé (Lyon)
DEMEILLERS	Christine	Biochimie (N.VM.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.M.S / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (N.V.M.C)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie Mycologie médicale GIN/MCU-PH
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU /CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VPM Form Adjoint UJF, DPM)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît Biochimie	(IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia Biochimie	(HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1er novembre)

ENSEIGNANTS ANGLAIS :

FITE Andrée	Professeur certifié
GOURBIER Laurence	Professeur certifié

POSTES D'ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2,LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée Grillot**
Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

PROFESSEURS À L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique et industrielle, formulation et procédés pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie organique (D.P.M)
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie- Mycologie médicale (LAPM,PU-PH)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique (D.P.M)
DROUET	Christian	Immunologie médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (I.V.M.S)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie- Mycologie médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean-Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapie (THEREX, TIMC)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M)
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
SEVE	Michel	Biochimie-Biotechnologie (IAB, PU-PH)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie et vectorisation (D.P.M)

PROFESSEUR ASSOCIÉ (PAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie
TROUILLER	Patric	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Mr le Docteur Benoit ALLENET,

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Merci pour la formation que nous recevons à Grenoble pour laquelle j'ai la plus grande estime. Je me ferai le porte-parole de vos enseignements partout où j'exercerai.

A Mme le Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA,

Pour m'avoir encadrée dans ce travail de thèse. Merci de ta disponibilité malgré tous tes autres projets, de ton expertise de pharmacien clinicien, de ta rigueur, de ton dynamisme infini, de ton optimisme sans faille. Trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

A Mr le Docteur Nicolas BEZIAUD,

Pour avoir accepté si spontanément d'être membre de mon jury et de participer au projet. Je te remercie de contribuer à l'alliance des médecins et des pharmaciens au service des patients.

A Mme le Dr Caroline MAINDET-DOMINICI,

Je te remercie pour ta motivation, ta disponibilité et ton soutien dans ce projet. Merci également d'avoir accepté de juger mon travail.

A Mr le Docteur Michel MALLARET,

Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail sous un angle différent mais tout à fait complémentaire : celui de la dépendance et de l'addictologie.

A Mr. le Docteur Pascal MAIRE,

Pour avoir accepté de juger ce travail avec attention.

A Mathieu ROUSTIT

Le partenaire officiel des étudiants en détresse. Merci pour tes conseils avisés en méthodologie et ta disponibilité envers les plus jeunes. J'étais ravie de travailler avec toi.

A ma famille :

A mes parents à qui je dédie publiquement ce travail et sans qui ce projet n'aurait pu aboutir. Merci d'avoir cru en moi, d'avoir supporté mes nombreux états d'âmes, soutenu mes projets les plus fous, et d'accepter que ma vie ne soit pas un « long fleuve tranquille ».

A maman pour ta gentillesse, ta disponibilité, ta bienveillance et ta générosité.

A papa pour ta sérénité, ta sagesse, ton ouverture d'esprit et ton humour.

Je vous AIME.

A mes frères, Titoune et Sousoune : merci d'avoir supporté de la même manière, mes après-midi « silence, je bosse ».

Merci pour votre calme, votre maturité et votre gentillesse. Votre vision de la vie est une aide précieuse.

Malgré nos futures vies chargées, tant sur le plan professionnel que personnel, j'espère que nous saurons garder de nombreux moments pour se retrouver.

A Mamie chérie, Merci pour ta proximité depuis 27 ans durant. Ta sagesse et ta bienveillance sont une chance inespérée. A bientôt à Saint Briac, dans le nord, ou à Paris.

A mes grands parents : Bonne maman et Grand Père. Merci d'être venus m'écouter en ce grand jour. Désormais nous serons voisins...

A ma famille du Nord, de Haute Savoie, de Paris ou encore Outre Atlantique : ma marraine qui m'a donné de si bons conseils en cette période de transition, mes oncles, mes tantes, mes cousins.....

A mes amis

A mes amis chéris de fac :

Caro, mon binôme, sans qui, aussi, je n'aurai pas pu aller si loin...

Merci pour toutes ces années de complicité et d'entraide...

A tes cotés, le mot « amitié » prend tout son sens....

A bientôt pour de nouvelles aventures si tu vois ce que je veux dire ;-)

Nelly, Jojo, Néness, Matéo. Merci pour toutes ces années de bonheur à vos cotés. Nos rires, nos larmes, nos soirées tisanes à refaire le monde comme nos soirées folles, nos WE et nos blagues sont gravées en moi. Je vous AIME.

Canichou, Chacha, Bonus, Pierrot, Pierre Alex, Marjo, Marion, Flavie, Roseline, Floflo, etc...

Merci pour tous ces fous rires, ces soirées déguisées, vos imaginations au service de farces les plus inattendues les unes après les autres...

Grâce à vous, les années fac ont été un vrai plaisir. **BMLCE.**

A la Pink Ladies Team

Soph', Claire, Leila, Caro : merci pour nos retrouvailles sportives ou gustatives. A très bientôt pour un semi marathon ou bien un diner « explosion ».

A la CTM Team :

Dom, Gary, Clairette, Cécile, Lolo, Bizou, Delph, Giloo. Merci pour ces semaines de randos à la découverte des Alpes, pour ces soirées chamalows au coin du feu, ces diners internationaux à la cuisine du 1er ou encore à la grange.

A nos futurs voyages....

A **Marion**, ma cagole préférée, avec qui j'ai vécu de nombreuses aventures mais grâce à qui **la vie reste une farce** en toute circonstance. Merci pour ta philosophie de vie... De nombreuses personnes en sont fans.... moi la première !

A mes collègues

A tous mes co-internes de pharmacie et de médecine :

De Grenoble : à tous les anciens internes, les actuels et les futurs.

De Lyon: Steph, Karen, Nico, Baptiste, Delphine, Fred.

De Polynésie : Yannick, Aurel, Martin, Jeanne, Cécile, Servane etc... et tout le Fenua !

Merci à Steph et Amélie qui m'ont précédé dans ce type d'étude et qui m'ont aidé....

A tous mes externes....

Merci pour toutes ces collaborations. Je vous souhaite de très belles carrières.

Aux équipes des pharmacies de l'hôpital Saint Joseph-Saint Luc, Antoine Charial, Lyon Sud, Pharmacie Centrale des Hospices civils de Lyon, Centre Hospitalier de Polynésie française, du CHU de Grenoble, à l'équipe du centre de Pharmacovigilance de Grenoble avec qui j'ai aimé travailler.

A tous mes amis d'ici et d'ailleurs, à tous ceux que j'oublie.....

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
Partie 1- Les traitements de la douleur cancéreuse	21
1-Généralités	22
2- Médicaments de la douleur par excès de nociception	25
2-1 Principes généraux.....	25
2-2 Les antalgiques de palier III utilisés dans la douleur par excès de nociception	26
2-2-1 Chlorhydrate ou Sulfate de Morphine	26
2-2-2 Hydromorphone	27
2-2-3 Oxycodone.....	28
2-2-4 Citrate de fentanyl.....	28
2-3 Effet indésirable des opioïdes	35
2-4 La rotation des opioïdes	40
3- Médicaments des douleurs neuropathiques	41
4-Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques adjuvants	42
Partie 2-Les Accès Douloureux Paroxystiques (ADP)	43
1-Les Accès douloureux paroxystiques.....	44
1-1 Définition	44
1-2 Prévalence	46
1-3 Fréquence	46
1-4 Facteur déclenchant	47
1-5 Physiopathologie des ADP	48
2-Prise en charge des Accès douloureux paroxystiques.....	50
2-1 Recommandations d'un groupe d'expert européen en soins palliatifs. EAPC 2002....	51
2-1-1 Evaluation de la physiopathologie de la douleur aiguë.....	51
2-1-2 Evaluation de la douleur de fond	51
2-1-3 Traitement.....	51
2-2 Recommandations de Davies en 2009	53
2-3 Intérêt de la voie transmuqueuse	55
2-3-1 Voie transmuqueuse buccale	55
2-3-2 Voie transmuqueuse nasale	56
3-Le Citrate de Fentanyl par voie transmuqueuse.....	58
3-1 Actiq® comprimé avec applicateur buccal	60

3-2 Abstral® comprimé sublingual	63
3-3 Effentora®, comprimé oravescent.....	67
3-4 Instanyl® solution pour pulvérisation nasale.....	72
3-5 Données de comparaison des formes de fentanyl transmuqueux.....	77
3-5-1-Efficacité	77
3-5-2-Pharmacocinétique.....	78
3-6 Potentiel de dépendance des différentes formes de fentanyl transmuqueux.....	79
3-6-1 Abstral®	81
3-6-2 Actiq®	81
3-6-3 Effentora®	82
3-6-4 Instanyl®	82
3-7 Conclusion sur les nouvelles formes de fentanyl transmuqueux	83
Partie 3 - Etude observationnelle de satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des ADP au CHU de Grenoble.....	84
1-Rationnel de l'étude	85
2-Patients et Méthode	86
2-1 Population de l'étude	86
2-2 Objectif principal.....	87
2-3 Objectifs secondaires	88
2-3-1 Maniabilité perçue par les patients	89
2-3-2 Satisfaction des soignants.....	90
2-4 Déroulement de l'étude.....	90
2-5 Estimation du nombre de patients nécessaires	92
3- Résultats.....	93
3-1 Résultats descriptifs des patients	96
3-1-1 Critère principal : score de satisfaction des patients.....	96
3-1-2 Critères secondaires des patients	96
3-1-2 a) Ouverture du conditionnement primaire.....	96
3-1-2-b) Caractères organoleptiques.....	97
3-1-2-c) Autonomie de l'administration	97
3-1-2-d) Praticité globale	98
3-1-3 Verbatim patients	99
3-1-3 a) A propos d'Effentora®	99

3-1-3 b) A propos d'Abstral®	100
3-1-3-c) A propos d'Instanyl®	101
3-1-4 Comparaison de 2 formes pour un même patient.	103
3-2 Résultats analytiques patients.....	104
3-3 Résultats des soignants	104
3-3-1 Critères de choix des prescripteurs	105
3-3-2 Résultats analytiques des soignants	106
3-3-3 Verbatim soignants	107
3-3-3 a) A propos d'Effentora®	107
3-3-3 b) A propos d'Abstral®	108
3-3-3 c) A propos d'Instanyl®	110
3-3-3 d) A propos d'Actiq®	113
DISCUSSION.....	114
1-Résumé des principaux résultats de l'étude.....	115
1-1 Généralités.....	115
1-2 Résultats patients	117
1-3 Résultats des soignants	119
2-Limites de l'étude.....	123
3-Perspectives	126
CONCLUSION	127
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	130

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Comparaison des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la morphine et du fentanyl	38
Tableau 2- Antalgiques de palier III disponibles pour traiter les douleurs cancéreuses par excès de nociception de l'adulte et de l'enfant.	39
Tableau 3- Prévalence, fréquence par jour et facteur déclenchant des ADP.	47
Tableau 4- Physiopathologie des ADP	48
Tableau 5- Comparaison voie buccale transmuqueuse et nasale transmuqueuse.....	57
Tableau 6- Nouvelles formes galéniques de fentanyl transmuqueux	58
Tableau 7- Etudes d'efficacité d'Actiq®.....	62
Tableau 8- Propriétés pharmacocinétiques d'Actiq®.....	63
Tableau 9- Etudes d'efficacité d'Abstral®	66
Tableau 10- Propriétés pharmacocinétiques d'Abstral®.....	67
Tableau 11- Etudes d'efficacité d'Effentora®.....	70
Tableau 12- Propriétés pharmacocinétiques d'Effentora®.....	71
Tableau 13- Etudes d'efficacité d'Instanyl®.....	75
Tableau 14- Propriétés pharmacocinétiques d'Instanyl®.....	77
Tableau 15- Résumé des principales données de pharmacocinétiques pour chaque molécule..	78
Tableau 16- Caractéristiques démographiques des patients inclus.....	94
Tableau 17- Moyenne et écart type des scores de satisfaction de chaque groupe de traitement.	96
Tableau 18- Résumé des patients qui ont expérimenté deux formes pharmaceutiques.....	103
Tableau 19- Résultats analytiques des critères principaux et secondaires des patients.	104
Tableau 20- Résultats des scores de satisfaction des soignants	106
Tableau 21- Résumés des critères identifiés au cours de l'étude	122

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Echelle thérapeutique de l'OMS à 3 paliers.....	26
Figure 2- Formule chimique du citrate de fentanyl	29
Figure 3- Organigramme de définition des accès douloureux paroxystiques.	45
Figure 4- Typologie des ADP	46
Figure 5- Impact des ADP sur les activités de la vie quotidienne	50
Figure 6- Pharmacocinétique de la morphine orale vis à vis du traitement des ADP	54
Figure 7- Schéma de titration d'Actiq®	61
Figure 8- Schéma de titration d'Abstral®	65
Figure 9- Schéma de titration d'Effentora®	69
Figure 10- Schéma de titration d'Instanyl®	74
Figure 11- Flow Chart des patients examinés et inclus	93
Figure 12- Opinion des patients vis à vis de l'ouverture du conditionnement primaire	96
Figure 13- Opinion des patients vis à vis des caractères organoleptiques de chaque forme.....	97
Figure 14- Opinion des patients sur leur autonomie à utiliser seul chaque forme	97
Figure 15- Opinion des patients sur la praticité globale de chaque forme	98
Figure 16- Analyse de la puissance en fonction du nombre de sujets inclus	124

LISTE DES ABBREVIATIONS

IASP:	International Association for the Study of Pain
ADP:	Accès Douloureux Paroxystiques
SPID:	Somme des différences des intensités douloureuses
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
Ki :	Constante d'inhibition
CEIP-A :	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance
CRPV:	Centre Régional de Pharmacovigilance
CIOMS:	Council for International Organizations of Medical Science
PSUR:	Post Safety Update Report
PGR :	Plan de Gestion des Risques
RCP :	Résumé des Caractéristiques Produit
PCA :	Pompe Auto-Contrôlée
PTSS:	Pain Treatment Satisfaction Scale
OTFC:	Oral Transmucosal Fentanyl Citrate

INTRODUCTION

La douleur est définie selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) comme étant « une sensation désagréable ou une expérience émotionnelle associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en de tels termes » [1]. La douleur associée au cancer peut survenir à tous les stades de la maladie. Sa prévalence est difficile à estimer mais globalement elle augmente avec la gravité de la maladie passant d'environ 50% au moment du diagnostic à 75 % à un stade avancé. On estime que chaque année, l'incidence du nombre de cancer dans le monde est de 12.7 millions. Le traitement de la douleur liée au cancer représente donc un enjeu de santé publique. Dès 1986, l'OMS publie un 1^{er} rapport sur le traitement de la douleur d'origine cancéreuse, complété en 1997 d'une deuxième édition [2] [3] :

- Les mécanismes physiopathologiques de la douleur néoplasique sont complexes : causés par le processus tumoral lui-même, liés aux traitements anticancéreux ou à une affection concomitante.
- La douleur peut être nociceptive, neuropathique, somatique, mixte et/ou anxiogène.
- Les traitements pharmacologiques sont la clé de voûte de la prise en charge de cette douleur : les antalgiques, les anticonvulsivants, les antidépresseurs et les corticoïdes.
- Les antalgiques sont prescrits préférentiellement par voie orale, à intervalles réguliers, selon une échelle d'intensité douloureuse croissante (les 3 paliers de l'OMS).

A cette époque, le concept de l'accès douloureux paroxystique n'existait pas et une recrudescence algique et intense justifiait que soit prescrite une dose de secours de morphine.

En 1990, Russel K. Portenoy, médecin au Centre de la douleur et des Soins Palliatifs de l'hôpital universitaire Beth Israël et Professeur de neurologie à l'université Albert

Einstein College of Medicine à New York est le premier à décrire le phénomène de l'accès douloureux paroxystique (ADP) défini comme étant « une exacerbation transitoire d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond à un niveau d'intensité sévère ou intolérable ». Ces ADP sont décrits comme ayant un délai d'apparition bref (3 à 5 min), une durée d'action courte (30 min) et une fréquence relativement constante. [4]

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations pour le traitement des ADP. Les opioïdes à libération immédiate ont représenté longtemps le traitement de référence. Cependant, leur cinétique d'action (délai d'action : 45 min ; durée d'action : 3 à 4h) ne se superpose pas à celle de l'ADP.

Le fentanyl, molécule lipophile, administrée par voie transmuqueuse, agit en quelques minutes et possède une cinétique superposable à celle de l'ADP.

Les études qui comparent l'efficacité de chaque forme versus le placebo ont toutes mis en évidence un soulagement significativement plus important du fentanyl transmuqueux par rapport au placebo. Le critère de jugement principal retenu pour chaque étude est la somme des différences des intensités douloureuses (SPID) sur les 11 points de l'échelle visuelle analogique aux temps T0 et T30 min. [5] [6]

Le fentanyl transmuqueux a donc prouvé son efficacité dans le traitement des ADP.

Actuellement, 4 formes pharmaceutiques sont commercialisées en France : Actiq® comprimé avec applicateur (AMM en 2002), Abstral® comprimé gingival (AMM en 2009), Effentora® comprimé oralescent (AMM en Février 2010) et Instanyl® spray nasal (AMM en Avril 2010).

Une seule étude de phase III [7] a comparé l'efficacité d'Instanyl® et d'Actiq®, au cours d'une étude ouverte en cross-over, chaque patient recevant l'un puis l'autre produit. Le critère de jugement principal était le délai d'apparition d'un soulagement significatif. Sur les 139 patients inclus, 66% ont un délai de soulagement plus rapide après Instanyl® (10,6 minutes) qu'après

Actiq® (15,7 minutes). Le caractère ouvert de l'étude et les nombreuses exclusions (effets indésirables, retrait de consentement, titration incomplète) rendent difficile l'interprétation des résultats.

Récemment, une méta-analyse a comparé Effentora®, Actiq®, Instanyl® avec la morphine orale et le placebo. [8] Cette méta-analyse conclut que la morphine orale ne fait pas mieux qu'un placebo en terme de traitement d'un ADP dans les 45 premières minutes. En revanche, toutes les formes galéniques analysées de fentanyl sont plus efficaces que le placebo. La diminution de la douleur à 15 minutes (PID t15min) serait significativement plus nette avec la forme nasale : 1,7 (IC : 1,4-1,9 ; $p \leq 0,05$) pour Instanyl® versus 1,2 pour Effentora® (IC : 0,8-1,5 ; $p \leq 0,05$) versus 1,3 pour Actiq® (IC : 0,9-1,6 ; $p \leq 0,05$). Abstral® n'a pas été pris en compte dans cette étude. Ces résultats très indirects demanderaient à être confirmés dans une étude de comparaison directe des différentes formes.

Pour résumer, toutes ces formes témoignent d'une efficacité supérieure au placebo et à la morphine à libération immédiate dans les 45 premières minutes de l'accès douloureux avec une rapidité d'action plus grande pour la forme intra nasale. Ces résultats proviennent d'études dont la méthodologie présente des lacunes : petits effectifs, nombreuses sorties d'études, moyens de comparaisons indirects. Il n'existe aucun outil intégrant des critères de choix (maniabilité, satisfaction des patients, tolérance etc...) sur lequel puisse se baser le clinicien pour choisir une forme plutôt qu'une autre.

Actuellement en pratique clinique, le choix repose sur un accord entre le médecin et le patient sans critères bien définis. L'objectif de ce travail est donc de comparer la satisfaction des patients et des soignants pour chacune des formes afin de définir des critères de choix utilisables en pratique clinique.

Après une première partie consacrée aux traitements de la douleur néoplasique, nous nous intéresserons à la physiopathologie des ADP et aux nouvelles formes de fentanyl transmuqueux disponibles pour les prendre en charge : caractéristiques de chaque forme, avantages, inconvénients, effets indésirables et potentiel de dépendance. Ceci nous amènera à expliciter la problématique actuelle qui est de définir des critères de choix d'une forme par rapport à une autre et à présenter l'étude menée au CHU de Grenoble durant 4 mois ½ comparant la satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes disponibles. A partir des résultats obtenus, des critères de distinction de chacune des formes pharmaceutiques seront identifiés et proposés comme critères de choix utilisables en pratique courante par les prescripteurs.

Partie 1- Les traitements de la douleur cancéreuse

1-Généralités

La douleur est définie selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain) comme étant « une sensation désagréable ou une expérience émotionnelle associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en de tels termes » [1].

Aux stades avancés, 75% des patients atteints de cancer sont concernés par la douleur néoplasique.

La limite entre douleur aiguë et douleur chronique se définit après 3 à 6 mois d'évolution.

Dans la pratique clinique, toute douleur cancéreuse est considérée comme une douleur potentiellement durable.

De nombreuses études menées dans les années 1990 ont permis de mieux connaître l'ensemble des mécanismes physiopathologiques de la douleur néoplasique : liée à la tumeur elle-même (dans 70% des cas dont des douleurs osseuses ou encore des douleurs viscérales liées à un envahissement), liée aux traitements (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie etc...).

La nature de la douleur est donc variable : douleur par excès de nociception, neuropathique, psychique ou encore mixte.

Douleur par excès de nociception :

Il s'agit du mécanisme le plus fréquent. Ces douleurs sont dues à une stimulation excessive des fibres nerveuses périphériques. Elles se traduisent par un syndrome aigu ou chronique.

Les manifestations peuvent être viscérales, artérielles, ostéo-articulaires ou musculaires.

Généralement, elles sont sensibles aux analgésiques classiques.

Douleurs neuropathiques :

Il s'agit d'une douleur créée par une lésion du système nerveux périphérique ou central.

Ce type est plus rare que par nociception.

Elles s'expriment par des picotements, brûlures, sensation de broiement.

Elles sont habituellement insensibles aux antalgiques classiques.

Douleurs viscérales :

Ces douleurs sont transmises par les nerfs du système nerveux autonome sympathique dans la moëlle épinière.

-les viscères pleins (foie, rate) sont douloureux lorsqu'il existe une distension par une tumeur ou lorsqu'il y a une inflammation du parenchyme.

-les viscères creux (tube digestif) sont douloureux lorsqu'ils sont soumis à une traction, une distension et/ou une inflammation.

Douleurs mixtes :

Lorsque plusieurs mécanismes sévissent en même temps.

Douleur psychogène :

Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion (c'est-à-dire lorsque aucun des syndromes précédemment cités n'est retrouvé). Il repose également sur la présence d'un trouble psychopathologique : hypochondrie, hystérie etc...

On comprend aisément qu'une simple prise en charge par des antalgiques seuls ne sera pas suffisante pour répondre à cette composante multifactorielle de la douleur mais qu'une stratégie multimodale associant différentes techniques pharmacologiques et non pharmacologiques par une équipe pluridisciplinaire paraît incontournable. [9]

Une meilleure connaissance du syndrome douloureux dans son ensemble a permis de découvrir entre autre, le rôle fondamental de molécules déjà connues dans de nouvelles indications (ex : les anticonvulsivants dans le traitement des neuropathies liés au cancer) ou encore des voies d'administration spécifiques (ex : voie péridurale, voie transmuqueuse, voie intrathécale).

Les recommandations de l'OMS de 1986, reprises dans une seconde version en 1997 qui intègre ces nouvelles recherches, proposent une méthode de traitement universelle de la douleur cancéreuse dans lequel le traitement pharmacologique est la clé de voûte. [2] [3]

Les Standards Options et Recommandations (SOR) de 2002 « traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte et l'enfant » publiés par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer synthétisent l'ensemble des meilleures preuves scientifiques disponibles sur le sujet entre 1994 et 1999 (méta-analyses, essais randomisés). La recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données *Medline*® et élargie à *Embase*® pour certaines questions. Le but de cette recherche était de réaliser un document pratico-pratique et exhaustif pour les médecins. [10]

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'OMS de 1986. Les autres types de douleurs, notamment de type neuropathique, font appel à d'autres recommandations en cours d'élaboration à partir du SOR de 1996. [11]

On distingue les traitements de la douleur par excès de nociception (échelle à 3 paliers de l'OMS), les traitements des douleurs neuropathiques et les traitements de support.

2- Médicaments de la douleur par excès de nociception

2-1 Principes généraux

Les traitements antalgiques doivent être en permanence adaptés aux situations cliniques.

- Parmi les critères de choix (âge, étiologie, état général, antécédents, effets indésirables potentiels etc...), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels.
- Les principes généraux du traitement de la douleur par excès de nociception chez l'adulte sont les suivants :
 - prescription par voie orale
 - prescription à intervalles réguliers
 - prescription en respectant l'échelle de l'OMS à 3 niveaux.
 - prescription personnalisée avec réévaluation régulière de l'adéquation du traitement à l'état clinique du patient.

La prescription doit être écrite et expliquée, doit anticiper les accès douloureux spontanés ou provoqués et les effets indésirables et être réévaluée régulièrement.

- Le délai d'évaluation de la prescription et sa remise en cause potentielle doit être absolument adapté à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur.
- Ne pas utiliser deux produits de la même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple deux opioïdes à libération prolongée.
- L'utilisation de co-antalgiques doit être envisagée à chaque niveau de l'échelle OMS.
- La prescription d'opioïdes forts est une possibilité en cas de douleur très intense.

Figure 1- Echelle thérapeutique de l'OMS à 3 paliers SOR 2002 [10]

2-2 Les antalgiques de palier III utilisés dans la douleur par excès de nociception

2-2-1 Chlorhydrate ou Sulfate de Morphine

Sauf situation particulière, la morphine représente l'opioïde de palier 3 de référence dans le traitement de la douleur néoplasique [12]. La Morphine est un alcaloïde du pavot, dérivé de l'opium. Agoniste pur et sélectif des récepteurs μ (situés dans la corne postérieure de la moëlle épinière), elle diminue la libération de la substance P au niveau périphérique et central et bloque l'influx douloureux. Elle a l'avantage d'avoir une biodisponibilité importante au niveau gastro-intestinal qui est de l'ordre de 30 à 50% par rapport à la voie parentérale.

La morphine est commercialisée sous différentes formes : voie orale à libération immédiate ou prolongée (gélules, comprimés et solution buvable), ou encore par voie parentérale.

La voie orale est la voie d'administration de référence.

Place dans la stratégie thérapeutique :

La morphine orale est l'opioïde de niveau 3 OMS de première intention.

L'utilisation de la morphine orale doit être précoce en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux 1 et 2.

Cette molécule doit être prescrite sous forme orale, soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération immédiate (LI), soit en comprimés ou gélules de sulfate de morphine à libération prolongée (LP), soit en solution de chlorhydrate de morphine (préparations magistrales ou commercialisées).

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les malades ayant un traitement de fond par opioïdes.

[13]

Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée (fentanyl) ou parentérale continue (morphine) avec antalgie autocontrôlée est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives.

Un traitement par opioïdes (notamment par la morphine orale) ne doit jamais être interrompu brutalement. Aucun protocole précis pour diminuer le traitement n'a été validé : une diminution progressive par paliers de 30 à 50 % en une semaine environ en se basant sur la clinique (réapparition de la douleur, apparition d'un syndrome de sevrage) est proposée pour arrêter un traitement par morphine. [3]

2-2-2 L'hydromorphone

L'hydromorphone est un dérivé semi synthétique de la Morphine. Il est 7.5 fois plus puissant que celle-ci. En France, il n'est commercialisé que sous une forme per os à libération prolongée sur 12h. Son délai d'action est de 30 à 60 min.

Place dans la stratégie thérapeutique :

L'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

2-2-3 Oxycodone

L'oxycodone est un dérivé semi synthétique de la morphine dont la puissance analgésique par voie orale est deux fois celle de la morphine par voie orale.

L'oxycontin® LP (oxycodone à libération prolongée) a un délai d'action de 2 à 3h et une durée d'action de 12h.

L'oxynorm® (oxycodone à libération immédiate) a un délai d'action de 20 à 30 min et une durée d'action de 1 à 2h.

Place dans la stratégie thérapeutique :

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.

Les dernières recommandations de l'European Association of Palliative Care (EAPC) de 2011 [14], précisent qu'au vu des études comparant la morphine, l'oxycodone et l'hydromorphone, ces trois molécules sont interchangeables en 1^{ère} intention dans le traitement de la douleur intense d'origine cancéreuse.

2-2-4 Le citrate de fentanyl

Le fentanyl est un dérivé morphinique semi-synthétique qui a été découvert dans les années 1960 par le Docteur Paul Janssen. Sa première utilisation fut comme anesthésique par voie parentérale dans les années 1970 sous le nom de Sublimaze®.

Depuis, 3 autres dérivés ont été commercialisés : Alfentanyl (rapifen®) anesthésique dont la durée d'action est très courte (5 à 10 min), rémifentanyl (Ultiva®) et sufentanyl (Sufenta®), 7 à 10 fois plus puissant que le fentanyl utilisé comme anesthésique et antalgique en réanimation.

Formule chimique : $C_{22}H_{28}N_2O$

Nom chimique : *N*-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny)-*N*-phenyl-propanamide

Figure 2- Formule chimique du citrate de fentanyl

La commercialisation en 1998, d'une forme transdermique de fentanyl sous forme de patch (Durogesic® 12, 25, 50, 75, 100 µg), a introduit cette molécule dans la prise en charge des douleurs chroniques stables d'origine cancéreuse, intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques.

Depuis, de nouvelles formes galéniques de fentanyl transmuqueux ont été commercialisées dans l'indication des accès douloureux paroxystiques : Actiq® comprimé avec applicateur (AMM en Mars 2002), Abstral® comprimé gingival (AMM en Février 2009), Effentora® comprimé oravescent (AMM en Février 2010) et Instanyl® spray nasal (AMM en Avril 2010).

Place dans la stratégie thérapeutique : [10]

L'utilisation des **patchs de fentanyl** à 25 µg/h est une option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde en cas de douleurs stables, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes :

- Voie orale impossible dont nausées et vomissements rebelles au traitement.
- Risque occlusif.
- Malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhée profuse, etc.
- Insuffisance rénale chronique modérée (excrétion rénale prédominante essentiellement sous forme de métabolites inactifs).
- Polymédication orale gênante pour le malade.

Le **fentanyl transmuqueux** est uniquement un traitement des ADP, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Les avantages des dispositifs transdermiques par rapport à la voie orale sont la facilité d'application, une délivrance bien contrôlée et une meilleure biodisponibilité en évitant l'effet de 1^{er} passage hépatique. Cela permet l'utilisation de doses d'administration moins fortes pour une même efficacité avec moins d'effets indésirables.

L'avantage des formes transmuqueuses par rapport aux formes à libération immédiate de morphine dans le traitement des ADP, repose sur leur cinétique d'action (délai d'action : 10 min ; durée d'action : 45 min) qui correspond mieux à celle des ADP. [15]

Propriétés pharmacodynamiques :

Le citrate de fentanyl est un morphinique de synthèse possédant des propriétés analgésiques et sédatives. C'est un agoniste morphinique pur qui agit essentiellement sur les récepteurs μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. L'effet thérapeutique s'exerce essentiellement au niveau du système nerveux central (SNC), en diminuant la libération des neurotransmetteurs impliqués dans le phénomène douloureux. Sa liposolubilité facilite son transfert à travers la barrière hémato-encéphalique. Le potentiel relatif de pénétration du fentanyl dans le SNC est 156 fois plus élevé que celui de la morphine.

Le fentanyl possède une affinité pour le récepteur μ hautement spécifique.

Pour les morphinomimétiques, la constante d'affinité est appelée K_i (constante d'inhibition) : plus la valeur du K_i est faible, plus la molécule est affine.

Le fentanyl possède un K_i de 1.6 pour le récepteur μ alors que la morphine un K_i de 5.7. Le fentanyl est 3.5 fois plus affine que la morphine pour le récepteur μ .

Système nerveux central :

Le fentanyl provoque des effets hypnotiques à très forte dose et il stimule le centre du vomissement : cet effet est moindre que celui de la morphine.

Système respiratoire :

Le fentanyl provoque une bronchoconstriction (supérieure à celle provoquée par la morphine) par une action directe sur la commande respiratoire au niveau bulbaire ainsi qu'une augmentation de la rigidité thoracique et un effet antitussif. Ceci entraîne une dépression des fonctions respiratoires.

En pratique, la surveillance de la fréquence respiratoire doit être rapprochée lors d'une première utilisation en intraveineux ou lors d'une majoration de dose.

Système digestif :

Comme tous les opioïdes, le fentanyl peut être responsable d'une constipation liée à une augmentation du tonus intestinal et une diminution du péristaltisme.

Cet effet semblerait moins marqué avec le fentanyl qu'avec la morphine mais les essais sont controversés. En pratique, une constipation difficile à gérer sous morphine serait une indication d'une rotation d'opioïdes en faveur du fentanyl transdermique. En revanche, dans les accès douloureux paroxystiques, il n'y a pas d'argument bibliographique permettant d'argumenter un changement de la morphine vers le fentanyl sous prétexte des troubles digestifs.

Système cardiovasculaire :

Le fentanyl a des effets parasympathomimétiques sur le système cardiovasculaire (bradycardie, hypotension) mais ces effets sont inférieurs à ceux de la morphine. Il n'induit en général pas de chute tensionnelle lors de l'induction en raison de l'absence d'histamino-libération. Le fentanyl respecte la stabilité hémodynamique, ce qui explique son utilisation courante, à fortes doses, en chirurgie cardiaque.

Propriétés pharmacocinétiques :

Le fentanyl est beaucoup plus liposoluble que la morphine, ce qui entraîne plusieurs différences pharmacocinétiques.

Diffusion du fentanyl

Après administration intraveineuse, l'action rapide du fentanyl est liée à sa courte demi-vie de distribution (1,7 minutes). La diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique se fait de façon passive, fonction des concentrations de part et d'autre de la barrière. Quand la molécule est liposoluble, l'équilibre des deux côtés de la barrière est atteint rapidement.

Avec le sufentanil, le fentanyl est le plus liposoluble des opioïdes: son coefficient octanol/eau est 800 fois supérieur à celui de la morphine, molécule très peu liposoluble.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 85% (principalement α 1 glycoprotéine) sous forme non ionisé.

Des variations de PH physiologiques peuvent faire varier l'ionisation du principe actif et augmenter par conséquent la fraction libre diffusible. (ex : acidose).

Métabolisation du fentanyl :

Le fentanyl subit un métabolisme hépatique via l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs éliminés par voie urinaire.

Les inducteurs enzymatiques peuvent diminuer l'efficacité du fentanyl (rifampicine) alors que les inhibiteurs peuvent augmenter son action avec un risque accru de dépression respiratoire (antifongique azolés etc...).

La cinétique du fentanyl n'est pas modifiée chez le patient insuffisant rénal ou cirrhotique, ce qui en fait un analgésique de choix dans ces circonstances.

Elimination du fentanyl

Après administration intraveineuse de fentanyl, plus de 90% de la dose administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs. La clairance plasmatique totale du fentanyl est d'environ 0,5 l/h/kg. Elle pourrait être réduite chez les patients âgés, cachectiques, ce qui pourrait entraîner la prolongation de la demi-vie terminale du produit.

La demi-vie terminale du produit est de 18h par voie intraveineuse : la molécule est stockée dans les tissus musculaires et adipocytaires et diffuse progressivement dans la circulation générale.

Ce relargage est un phénomène décrit depuis longtemps au réveil d'une anesthésie, source de somnolence avec risque de dépression respiratoire retardée.

Dépendance au fentanyl :

L'abus, le détournement et le mésusage de fentanyl sont largement décrits dans la littérature internationale. [16] [17]

Les cas signalés d'abus, de détournement et de mésusage de fentanyl en France sont moins nombreux qu'aux Etats-Unis, mais ne sont pas pour autant insignifiants. Ainsi, les Centre d'évaluation et d'information sur les Pharmacodépendances et d'Addictovigilance (CEIP-A) ont répertorié 22 cas d'abus en France, de dépendance ou de mésusage de fentanyl entre 2002 et 2009.

En plus du potentiel de dépendance de la molécule en elle même, le fentanyl transdermique possède un risque accru inhérent à la forme galénique.

Les principales causes de détournements identifiées pour les formes transdermiques sont : [18] [19] [20]

- Prescription hors AMM
- Mauvaise utilisation de la forme galénique : la forme « patch » possède un réservoir de principe actif présent à l'état liquide et qui diffuse sur 72h ; L'injection ou l'inhalation du contenu du réservoir du patch est possible. Des cas dans lesquels les patchs étaient utilisés comme une cigarette, en infusion ou encore mâchés ont été rapportés.
- Falsification d'ordonnance
- Vols de médicaments dans les pharmacies.
- Fabrication illégale.

La multiplication des formes galéniques augmente la disponibilité du fentanyl en ville. En effet, ces nouvelles formes sont disponibles en officine et il n'existe pour l'instant aucune restriction concernant les prescripteurs. De plus, certaines formes galéniques peuvent présenter des risques accrus de détournement, de mauvaise manipulation ou attirer l'attention des enfants par leur présentation (exemple de la présentation en forme de sucette de la spécialité Actiq®). Il est donc nécessaire de surveiller et de prévenir les risques de mésusage, abus et détournement ainsi que les risques d'accidents liés à l'utilisation du fentanyl sous toutes ses formes.

Ceci explique que l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) organise des plans de gestion des risques pour toutes les nouvelles formes de fentanyl transmuqueux. [21] [22] [23]

2-3 Effet indésirable des opioïdes : [10]

Système nerveux central :

Le **myosis** n'est pas un signe de surdosage mais d'imprégnation morphinique.

Les risques de surdosage sont faibles chez un malade atteint de douleurs cancéreuses, régulièrement suivi et évalué.

La dépendance physique nécessite d'assurer la continuité de la prescription et d'éviter la co-prescription agoniste - antagoniste des récepteurs opioïdes.

La **somnolence et l'état de confusion** surviennent essentiellement lors de la phase de titration du traitement et disparaissent en quelques jours.

Si le traitement par morphine semble en cause, les options sont une diminution de la posologie de la morphine orale ou un changement d'opioïde (rotation).

Une diminution de la posologie de la morphine orale sera privilégiée en cas de bon contrôle de la douleur.

Système respiratoire :

L'action agoniste sur les récepteurs morphiniques μ entraîne une dépression de la fonction respiratoire (modérée aux doses thérapeutiques mais sévère en cas de surdosage).

Système digestif :

Les opiacées sont responsables d'une **constipation** dose dépendante par augmentation du tonus de l'intestin et diminution du péristaltisme. Ils agissent également sur le centre du **vomissement** en favorisant les nausées et vomissements.

Système urinaire :

Les opiacées entraînent des **dysuries, troubles mictionnelles, des besoins impérieux d'uriner.**

Système cardiovasculaire :

Hypotension par histamino-libération.

Dépendance :

Les opiacés (morphine, fentanyl...) ont tous une propriété commune qui est d'augmenter la libération de dopamine dans le cerveau, ce qui génère du plaisir.

Ces substances psychoactives sollicitent anormalement le circuit naturel de récompense et entraînent, à terme, son déséquilibre. La prise répétée de ces produits débouche sur un processus addictif (besoin irrépressible de réitérer en permanence le comportement de consommation). C'est le phénomène de dépendance.

	<u>Morphine</u>	<u>Fentanyl</u>
<u>1-Pharmacodynamie</u>		
Système nerveux central	Agonistes purs et sélectifs des récepteurs μ au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière : diminution de la libération des neurotransmetteurs impliqués dans la douleur.	
	Effet analgésique.	Effet analgésique 100 fois supérieur à celui de la morphine.
	Effet hypnotique.	
	Myosis.	
	Nausées, vomissements.	Effet sur le centre du vomissement moindre qu'avec la morphine.
Système cardiovasculaire	Hypotension par histamino-libération.	Hypotension moins fréquente et respect de la stabilité hémodynamique.
Système respiratoire	Dépression respiratoire.	Dépression respiratoire supérieure à celle provoquée par la morphine.
	-Augmentation de la rigidité thoracique. -Effet antitussif.	
Système digestif et urinaire	Augmentation du tonus et diminution des contractions péristaltiques des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Allongement de la durée du transit intestinal et constipation.	Constipation moindre qu'avec la morphine mais donnée controversée.
	Dysurie, troubles mictionnelles, besoin impérieux d'uriner.	

<u>2-Pharmacocinétique</u>		
Coefficient Octanol/eau = liposolubilité	1.4	813
Biodisponibilité	100% en IV	92% en transdermique
Taux de liaison aux protéines plasmatiques	30 %	85%
Affinité pour le récepteur μ	Ki = 5.7	Ki = 1.6
Métabolisation	Par conjugaison en métabolites inactifs.	90% par le foie en métabolites inactifs.
T _{1/2}	3h	4h
Elimination	Par le rein sous forme inchangé + métabolites inactifs.	Par le rein sous forme de métabolites inactifs.
Adaptation en cas d'insuffisance hépatique et rénale	oui	Non
<u>3-Dans l'indication de la douleur de fond cancéreuse</u>		
Voie d'administration	Per os forme à libération prolongée	Transdermique
Avantage dans le traitement de la douleur de fond	- facilité de titration - T _{1/2} plus courte.	- facilité d'application, - meilleure biodisponibilité - utilisation de doses moins fortes - moins d'effets indésirables - pas d'adaptation de doses en cas d'insuffisance rénale et hépatique.
<u>4-Dans l'indication de l'accès douloureux paroxystique</u>		
Voie d'administration	Per os libération immédiate	transmuqueuse
Avantages de l'une par rapport à l'autre dans le traitement de l' ADP	Durée d'action plus longue si douleur progressive.	Cinétique superposable à celle de l'ADP.

Tableau 1-Comparaison des paramètres pharmacodynamiques

et pharmacocinétiques de la morphine et du fentanyl

En résumé: antalgiques de palier III disponibles pour traiter les douleurs cancéreuses par excès de nociception de l'adulte et de l'enfant.

Opioïdes palier III	Place dans la stratégie thérapeutique	Voies d'administration disponibles	Pharmacocinétique
Morphine	Antalgique de palier III de 1 ^{ère} intention en cas de résistance aux opioïdes de palier 1 et 2. Les formes à libération immédiate ont l'indication dans les accès douloureux paroxystiques.	-Cp à libération prolongée	Délai d'action 2 à 3 h Durée d'action : 12h
		-Cp à libération immédiate -Solution buvable	Délai d'action : 20 à 30 min Durée d'action : 4h
		Voies parentérales (IV, IM, SC)	Délai d'action: immédiat.
Hydromorphone	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.	Cp à libération prolongée	Délai d'action : 30 à 60 min. Durée d'action : 12h.
Oxycodone	Alternative à la morphine orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. Les formes à libération immédiate ont l'indication dans les accès douloureux paroxystiques.	-Cp à libération prolongée	Délai d'action 2 à 3 h Durée d'action : 12h
		-Cp à libération immédiate -Solution buvable	Délai d'action : 20 à 30 min Durée d'action : 4h
		Voies parentérales (IV, SC)	Délai d'action (IV) : 5 à 8 min Délai d'action (SC) : 10 min Durée d'action (IV, SC) : 4h.
Fentanyl	Option thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde en cas de douleurs stables.	Voie transdermique	Délai d'action : 12h Durée d'action : 72h
	Accès douloureux paroxystiques.	Voies transmuqueuses	Délai d'action : 10 min Durée d'action : 2 à 4h

Tableau 2- Antalgiques de palier III disponibles pour traiter les douleurs cancéreuses par excès de nociception de l'adulte et de l'enfant.

2-4 La rotation des opioïdes :[10]

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un opioïde par un autre et se justifie lorsqu'il survient une diminution du ratio bénéfice / risque.

L'indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d'effets indésirables rebelles (en particulier: troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies et nausées), malgré un traitement symptomatique adéquat (le plus souvent lors de fortes doses d'opioïdes).

L'autre indication de la rotation est la survenue, heureusement exceptionnelle, d'un phénomène de résistance aux opioïdes, définit par, non seulement une absence d'efficacité de l'opioïde, mais également par une absence d'effet indésirable malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde.

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone.

Pour réaliser une rotation, il n'existe pas de critères de choix validés permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes en dehors des précautions d'emploi et contre-indications de chacun.

La survenue d'effets indésirables lors de l'augmentation des doses chez un malade n'implique pas systématiquement une rotation des opioïdes.

La rotation doit tenir compte des doses équi-antalgiques, mais il est toujours conseillé de privilégier la sécurité à la rapidité d'action en prenant la valeur la plus faible des indices de conversion.

Objectif du traitement [10]:

Pour les douleurs par excès de nociception liées au cancer, un traitement efficace se définit par:

- ✓ une douleur de fond absente ou d'intensité faible,
- ✓ le respect du sommeil,
- ✓ moins de 4 accès douloureux par jour,
- ✓ une efficacité des traitements prévus pour les accès douloureux supérieure à 50 %,
- ✓ les activités habituelles, qui peuvent être limitées par l'évolution du cancer, sont possibles ou peu limitées par la douleur.
- ✓ les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.
- ✓ Pour l'enfant : les activités de base (manger, bouger, jouer) sont respectées.

3- Médicaments des douleurs neuropathiques :

Tout comme la douleur par excès de nociception, les traitements pharmacologiques sont la base de la prise en charge de la douleur neuropathique.

- Les antidépresseurs tricycliques qui ont l'AMM dans la douleur neuropathique : Amytriptyline, Imipramine, Clomipramine etc... [24]
- Les anticonvulsivants : Carbamazépine, acide Valproïque (hors AMM) [25]
- Les anesthésiques locaux : la lidocaïne en IV [26], ainsi que la flécaïnide (hors AMM) [27] et la Melixetine (hors AMM) [28] PO sont efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques.

4-Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques adjuvants :

-laxatifs

-antiémétiques

-Corticostéroïdes : douleurs associées aux compressions nerveuses ou médullaires.

- Radiothérapie sur les lésions osseuses.

-Thérapeutiques non pharmacologiques comme les massages antalgiques, les techniques de relaxation, l'hypnose etc....

Partie 2- Les Accès Douloureux Paroxystiques (ADP):

Description, enjeux thérapeutiques

1-Les Accès douloureux paroxystiques

1-1 Définition :

Depuis une vingtaine d'années, l'accès douloureux paroxystique (ADP) en cancérologie représente une entité clinique à part entière définie comme une exacerbation transitoire d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond à un niveau d'intensité sévère ou intolérable. [4] Les ADP sont des douleurs aiguës. [29]

Depuis la proposition de définition de Portenoy et al [4], on définit la douleur de fond comme étant une douleur chronique qui survient plus de 12h par jour. Elle est considérée comme contrôlée par un traitement de fond lorsque la douleur est nulle ou d'intensité modérée pendant 50% du temps au cours des dernières semaines.

Figure 3- Organigramme de définition des accès douloureux paroxystiques. [4]

On caractérise les ADP comme ayant :

- un délai d'apparition très bref : environ 3 à 5 minutes.
- une courte durée : environ 30 minutes.
- une fréquence relativement constante : environ 4 épisodes journaliers.

Figure 4 -Typologie des ADP [30]

1-2 Prévalence :

La prévalence de survenue chez le patient cancéreux est variable selon les auteurs (Cf tableau 1). Elle est estimée à plus de 40%.

Elle augmente avec l'évolution de la maladie. L'étude internationale de Caraceni et al [31] menée chez 1095 sujets suggère que cette incidence reste sous estimée et serait plus élevée dans les pays d'Europe du Nord ou de l'Ouest et dans les pays anglo-saxons que dans le reste du monde (70% versus 40%). Les différences dans la définition de la douleur et dans les méthodes d'évaluation de celle-ci, peuvent expliquer ces variations dans l'incidence de survenue.

Enfin, la définition de l'ADP est différente d'un auteur à un autre : par exemple, selon Portenoy et al, les ADP sont définis comme une exacerbation transitoire du syndrome douloureux lorsque la douleur de fond est contrôlée alors que dans l'étude de Petzke et al [32], l'ADP est retenu même si la douleur de fond n'est pas contrôlée.

1-3 Fréquence :

En moyenne, l'accès douloureux paroxystique survient 4 fois par jour. Cette occurrence est très variable d'un patient à un autre. (cf tableau 3) Si le patient présente plus de 4 accès par jour, la douleur de fond n'est pas suffisamment équilibrée. [29] [33]

1-4 Facteur déclenchant :

L'ADP peut être spontané (sans cause identifiée ; 40% des cas) ou encore provoqué (= incident pain ; 60 % des cas). [34] Parmi les accès douloureux provoqués, on distingue :

- les accès douloureux provoqués et volontaires : ex : la marche.
- les accès douloureux provoqués non volontaires : ex : la toux, la miction.
- les accès douloureux provoqués par un acte diagnostique ou thérapeutique : ex ponction lombaire ou la réfection d'un pansement.

Certains auteurs considèrent que cette dernière catégorie ne fait pas partie des ADP [10].

	Nombre de patients.	Prévalence des ADP (%).	Fréquence par jour (médiane).	Facteur déclenchant (%).
Portenoy et al 1990. [4]	63	64	4	55
Portenoy et al 1999. [34]	164	51	6	62
Fine et al 1999. [35]	22	86	2 (2,9)	-
Zepetella 2000. [33]	218	89	7	41
Hwang et al 2003. [36]	74	70	4	80
Gomez-Batiste et al. [37]	397	41	1.5	52

Tableau 3- Prévalence, fréquence par jour et facteur déclenchant des ADP.

Il est important de noter qu'il existe encore des incertitudes quand à la nosologie exacte des ADP : peut-on parler d'ADP pour des exacerbations de douleurs survenant sans traitement de fond ? Les douleurs de fin de dose sont t'elles des ADP ? Les douleurs aiguës liées à un acte diagnostique ou thérapeutique font t'elles partie de la définition des ADP ? Doit-on les traiter de la même manière ?

Les données de la littérature actuelle [38] [39], s'accordent à dire qu'il faut différencier les ADP :

- des douleurs aiguës sans douleur de fond.
- des douleurs aiguës sans traitement de la douleur de fond.
- des douleurs aiguës avec une analgésie de la douleur de fond en cours de titration.
- des douleurs aiguës de fin de dose qui surviennent en fin de dose du traitement de fond et qui nécessitent de réévaluer celui ci.

1-5 Physiopathologie des ADP :

Il existe une hétérogénéité de la nature de ces douleurs entre chaque patient : on parle de variabilité interindividuelle

Si l'on considère les principales études épidémiologiques [4] [33] [34], on constate que la douleur par excès de nociception représente la physiopathologie prédominante. Cependant, un pourcentage non négligeable de patients présentent des douleurs neuropathiques qui ne répondent pas aux antalgiques classiques. Ceci souligne l'importance d'une évaluation minutieuse du mécanisme engagé pour chaque patient afin de proposer une thérapeutique adaptée le plus rapidement possible.

	Effectif	Douleurs somatiques (%)	Douleurs neuropathiques (%)	Douleurs viscérales (%)	Douleurs mixtes (%)
Portenoy 1990 [4]	63	33	27	20	20
Portenoy 1999 [34]	178	38	10	-	-
Zepetella 2000 [33]	245	46	10	30	16

Tableau 4- Physiopathologie des ADP

Enfin pour un même patient, la douleur est fluctuante en fonction du moment de la journée, de ces activités et de l'évolution de sa maladie : on parle de variabilité intra-individuelle.

Impact des accès douloureux paroxystiques dans la vie quotidienne des patients :

L'étude de Portenoy et al. [34] menée au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York auprès de patients atteints d'un cancer et traités par opioïdes pour la douleur de fond a mis en évidence un impact des ADP sur les activités quotidiennes, l'humeur et l'anxiété.

Cet impact a été évalué à partir des auto-questionnaires suivants :

- un questionnaire permettant d'évaluer si il y a présence ou non d'ADP « **Breakthrough Pain Questionnaire** », permettant d'obtenir des informations complémentaires sur le syndrome douloureux et un historique médicamenteux des antalgiques déjà reçus par le patient.
- un questionnaire permettant d'évaluer l'impact de la douleur sur les activités de la vie quotidienne (marche, sommeil, humeur...) « **Brief Pain Inventory** ». (BPI)
- un questionnaire permettant de déceler d'éventuels symptômes dépressifs « the **Beck Depression Inventory** ». (BDI)
- un questionnaire permettant d'évaluer l'anxiété des patients « **Beck Anxiety Inventory** » (BAI).

164 patients ont été inclus. 51.2% présentent des ADP dont le nombre médian par jour est de 6 et 61.2% sont des ADP provoqués.

Les scores de l'échelle d'interférence de la douleur sur les activités quotidiennes (BPI-SF) sont significativement plus élevés pour les patients qui présentent des ADP contrairement à ceux qui n'en présentent pas. (Total score : 24.8 vs 16.7) ($p < 0.001$).

De façon similaire, les patients qui présentent des ADP sont plus anxieux et plus facilement déprimés (BDI 12.8 vs 18.2) ($p < 0.001$) (BAI 9.9 vs 17.9) ($p < 0.001$).

La mise en exergue des interférences des ADP avec les activités de la vie quotidienne renforce l'idée que la prise en charge de ces accès représente un challenge thérapeutique.

Figure 5- Impact des ADP sur les activités de la vie quotidienne selon Portenoy et al. 1999 [34]

2-Prise en charge des Accès douloureux paroxystiques

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de recommandations de bon niveau de preuve scientifique de la prise en charge des accès douloureux paroxystiques. Les seules recommandations disponibles sont basées sur des opinions d'experts. D'une manière générale, l'OMS définie en 1986 le concept des doses de secours « une recrudescence algique soudaine et intense justifie que soit donné immédiatement une dose d'appoint de morphine et une deuxième dose au bout d'une heure si nécessaire. »

2-1 Recommandations d'un groupe d'expert européen en soins palliatifs.

EAPC 2002. [40]

Il s'agit de la réflexion d'un groupe d'expert de la société Européenne des soins palliatifs.

2-1-1 Evaluation de la physiopathologie de la douleur aiguë

Une évaluation minutieuse de la physiopathologie des douleurs aiguës pour chaque patient est requise : intensité, fréquence, délai d'apparition, durée des ADP, facteurs déclenchant, localisation, symptômes (sensations de brûlures, de picotements...).

2-1-2 Une évaluation de la douleur de fond est requise : est ce que celle-ci est équilibrée ?

Est-ce que la douleur aiguë ne correspond pas à une douleur de fin de dose ? Si cela est le cas, la réponse est une diminution de l'intervalle entre deux doses du traitement de fond ou bien une augmentation de la dose de celui-ci.

2-1-3 Traitement :

- Des douleurs pour lesquelles on retrouve un facteur déclenchant seront calmées par l'éviction de ce facteur.
- Les douleurs neuropathiques se soigneront avec un traitement préventif quotidien plutôt que par des doses à la demande. Les anticonvulsivants, les antidépresseurs ainsi que les anesthésiques ont fait la preuve d'une efficacité dans le traitement de celles-ci. [24] [25] [26]
- Autres traitements : ex : Les spasmolytiques sont efficaces dans le traitement des douleurs abdominales ou coliques secondaires à une occlusion. Les biphosphonates ont une action sur la douleur osseuse et réduirait les accès douloureux de ce type. [41]

- Les antalgiques opioïdes sont utilisés pour des accès douloureux d'intensité modérée à sévère par excès de nociception et sont appelés « doses de secours » (morphine, oxycodone, fentanyl etc...). [3]
- Les caractéristiques requises sont : court délai d'action, facilité d'utilisation.
- La voie d'administration est généralement la même que celle utilisée pour traiter la douleur de fond.
- Différentes voies d'administrations sont possibles :
 - voie orale : titration totalement indépendante de la dose de fond.
 - voie transmuqueuse : intéressante pour les molécules lipophiles comme le fentanyl.
 - voies parentérales (IV, SC) : intéressantes lorsque le patient possède une voie d'abord, et que la douleur survient spontanément et très rapidement. Les pompes permettant une analgésie autocontrôlée par le patient (PCA) permettent une autonomie de la gestion de la douleur par le patient.

Ce qu'il faut retenir :

- Il n'existe pas de traitement spécifique des ADP.
- L'enjeu devant ce type de situation est de réussir à diagnostiquer l'ADP, de s'assurer que la douleur de fond est correctement soulagée, pour pouvoir proposer une thérapeutique ciblée à chaque patient.
- Des études prospectives destinées à formaliser l'efficacité des thérapeutiques conventionnelles [2] (palier I et II, opiacées, antidépresseurs, anticonvulsivants) en fonction du type d'ADP sont indispensables.

2-2 Recommandations de Davies en 2009 [38] :

Un groupe d'experts appartenant au comité scientifique de l'association de médecine palliative de Grande Bretagne et d'Irlande a publié un ensemble de 12 recommandations sur la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez l'adulte afin de produire un guide clinique des bonnes pratiques dans une démarche d'Evidence Based Medicine.

1. Les patients douloureux doivent être systématiquement évalués quant à la présence d'Accès Douloureux Paroxystiques.
2. Les patients présentant des Accès Douloureux Paroxystiques doivent bénéficier d'une évaluation spécifique (étiologie, physiopathologie, présence d'un facteur déclenchant ou pas etc...). [42]
3. La prise en charge des Accès Douloureux Paroxystiques doit être individuelle. [43]
4. Une considération toute particulière doit être portée au traitement de la cause de la douleur. [44]
5. Une considération toute particulière doit être donnée au traitement ou au contournement des facteurs déclenchant de la douleur.
6. Une considération toute particulière doit être donnée à l'évaluation de la douleur de fond: titration, ajout de traitement adjuvants...
7. Les opioïdes sont les « doses-secours » de choix dans la prise en charge des Accès Douloureux Paroxystiques. [5]
8. La dose en opioïdes des « doses-secours » doit être déterminée par une titration indépendante. [45]
9. Les méthodes non-médicamenteuses sont vraisemblablement utiles dans la prise en charge des Accès Douloureux Paroxystiques (Massage, froid, relaxation). [46]
10. Les antalgiques non opioïdes sont vraisemblablement utiles dans la prise en charge des Accès Douloureux Paroxystiques. [37]

11. Les techniques interventionnelles sont vraisemblablement utiles dans la prise en charge des Accès Douloureux Paroxystiques (administration par voie neuraxiale, intrarachidienne...). [47]
12. Les patients présentant des Accès Douloureux Paroxystiques doivent bénéficier d'une réévaluation régulière. [42]

Dans la même démarche d'institutionnaliser les recommandations quant à la prise en charge des ADP, Davies et al ont produit un document pratique à visée des cliniciens. Il est important de souligner que ces 12 recommandations proviennent d'avis d'experts.

Les molécules de référence utilisées comme doses de secours sont les opioïdes à libération immédiate (Actiskénan®, Oxynorm®, Sevredol®).

Au vu de leur délai d'action (30 à 45 min), ces molécules ne semblent pas être le traitement de choix d'une majorité d'ADP pour lequel le délai d'apparition est de 3 à 5 min et le délai de disparition moyen est de 30 min.

La cinétique d'action des formes de morphine à libération immédiate n'est pas superposable avec celle des ADP.

La plupart du temps, la morphine à libération immédiate commence à agir alors que l'accès est terminé.

Figure 6- Pharmacocinétique de la morphine orale vis à vis du traitement des ADP.

L'observation d'un décalage entre le délai d'action des formes rapides et la durée du pic plasmatique a conduit les cliniciens et industrielles à réfléchir sur le choix d'une autre molécule et/ou de voies d'administrations différentes. Ces recherches ont abouti à la forme transmuqueuse du Fentanyl. [15] [48]

Il est important de noter, que certains ADP sont d'installation progressive. Dans ce cas, les opioïdes à libération immédiate sont intéressants :

- Pour les douleurs d'apparition brutale, le fentanyl transmuqueux est la molécule à privilégier.
- Pour les exacerbations d'installation progressive, la morphine à libération progressive paraît plus appropriée.

C'est donc bien la cinétique de la douleur qui guide la prescription.

Ceci est repris dans les dernières recommandations de l'EAPC 2011 [14] :

- ✓ Les exacerbations de douleurs liées à un traitement de fond inadéquat doivent être traitées par des doses d'opioïdes à libération immédiate.
- ✓ Les ADP doivent être traités par une forme buccale ou nasale de fentanyl transmuqueux car ces formes ont un délai d'action beaucoup plus court.

2-3 Intérêt de la voie transmuqueuse [49] :

2-3-1 Voie transmuqueuse buccale :

La muqueuse buccale est très fortement vascularisée et perméable.

Le passage des médicaments à travers la muqueuse se fait par diffusion passive selon un gradient de concentration.

Une membrane biologique se définit comme une bicouche lipidique fluide où s'insère des pores protéiques. [50]

Il existe deux types de mécanisme de passage à travers la muqueuse buccale : la voie trans-cellulaire et la voie para-cellulaire.

Les composés hydrophiles utilisant préférentiellement la voie para-cellulaire tandis que les composés lipophiles, comme le fentanyl, empruntent la voie transcellulaire. Le mécanisme transcellulaire est plus rapide de part sa surface ou du fait du faible nombre d'espaces intercellulaires favorisant les composés hydrophiles.

Facteurs influençant l'absorption buccale

- Propriétés biologiques de la muqueuse : surface, épaisseur, flux salivaire, structure et composition.
- Propriétés du principe actif : liposolubilité, coefficient de partage, taille, demi-vie d'élimination, stabilité, goût et potentiel allergisant ou irritant pour la muqueuse.
- Propriétés de la forme galénique : libération aisée du principe actif, choix judicieux des excipients, taille, texture, forme et potentiel allergisant ou irritant pour la muqueuse.

2-3-2 Voie transmuqueuse nasale :

La muqueuse nasale est un site privilégié de l'absorption tant par sa surface (120 à 150 cm²) que par la richesse de la vascularisation de son chorion.

La biodisponibilité des médicaments administrés par voie intranasale est dépendante des propriétés physico-chimiques notamment la lipophilie et le poids moléculaire (< 300 Da). Les médicaments lipophiles traversent facilement l'épithélium par diffusion passive transcellulaire.

Facteurs influençant l'absorption nasale :

Propriétés de la molécule : lipophile, poids moléculaire, état d'ionisation, temps de dissolution.

Etat de la muqueuse nasale : Les rhinites et les traitements par vasoconstricteurs sont susceptibles de diminuer l'absorption des molécules.

	Voie buccale transmuqueuse	Voie nasale transmuqueuse
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Structure de la muqueuse buccale : membrane fine, très perméable, température uniforme, forte vascularisation. - Absorption directe : passage direct du principe actif dans la circulation sanguine, ce qui court-circuite le tractus gastro-intestinal et évite l'effet de premier passage hépatique. - Voie d'administration non invasive : simple et pratique: intérêt dans les traitements ambulatoires. - Délai d'action rapide. - Dose inférieure : évitement du tractus gastro-intestinal et de l'effet de premier passage hépatique. Une quantité inférieure de substance peut être administrée pour produire le même effet. 	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption élevée pour les molécules de petits poids moléculaire (< kDa). - Pas d'effet de 1^{er} passage hépatique. - Profil pharmacocinétique proche de l'injection intraveineuse : passage systémique rapide. - Mode d'administration simple, non invasif : auto administration facilitée.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Faible surface de la muqueuse buccale. 	<ul style="list-style-type: none"> -Faible perméabilité pour les molécules de gros poids moléculaires (peptides). -Temps d'absorption limitée par le drainage muco-ciliaire. -Surface d'absorption limitée en comparaison à la muqueuse intestinale. -Variabilité de l'absorption en cas de pathologies chroniques de la muqueuse nasale (rhinorrhées et/ou traitement par vasoconstricteur). -Tolérance locale de la muqueuse.

Tableau 5- Comparaison voie buccale transmuqueuse et nasale transmuqueuse.

3-Le Citrate de Fentanyl par voie transmuqueuse (Oral Transmucosal

Fentanyl Citrate (OTFC)

Le fentanyl de par ses propriétés physico-chimiques (faible poids moléculaire et forte lipophilie) est un candidat idéal à l'absorption par voie transmuqueuse. Il possède une lipophilie 800 fois supérieure à celle de la morphine, est 3 fois plus affine pour les récepteurs μ et 100 fois plus puissante.

La 1^{ère} spécialité à base de fentanyl transmuqueuse qui a été commercialisée correspond au comprimé avec applicateur buccal Actiq® par le laboratoire Cephalon en 1998. Les études de développement clinique ont prouvé que l'OTFC est un traitement efficace des ADP [6] [45].

Nom commercial	Galénique	Dosage (µg)	Prix en ville (euros/unités)
Actiq® (Cephalon)	Comprimé avec applicateur buccal	200, 400, 600, 800, 1200, 1600	9.30
Abstral®(Prostakan)	Comprimé sublingual	100, 200, 300, 400, 600, 800.	7.03
Effentora® (Janssen-Cilag)	Comprimé oravescent	100, 200, 400, 600, 800	7.10
Instanyl® (Nycomed)	Spray nasal	50, 100, 200	7.70
En attente de prix			
Pecfent® (Archimedes)	Spray nasal	50, 100, 200	

Tableau 6- Nouvelles formes galéniques de fentanyl transmuqueux

Indication thérapeutique :

« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond par morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse »

Ces traitements sont réservés aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond c'est-à-dire les patients recevant depuis plus d'une semaine un traitement bien toléré par au moins :

- 60 mg/24h de Morphine
- 25µg/h de fentanyl transdermique
- 30 mg/ 24h d'oxycodone
- 8mg/24h d'hydromorphone

Ces spécialités sont soumises aux règles de prescription des stupéfiants:

- ✓ Prescription limitée à 28 jours.
- ✓ Délivrance fractionnée de 7 jours maximum, sauf mention « Délivrance en une fois ».
- ✓ Prescription sur ordonnances sécurisées.

Dans le chapitre suivant, chaque forme galénique de fentanyl transmuqueux sera décrite selon le plan suivant :

- Modalités d'utilisation
- Modalités de titration
- Etude d'efficacité
- Avis de la commission de transparence
- Propriétés pharmacocinétiques

3-1 Actiq® 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg comprimé avec applicateur

buccal [51]

Commercialisé par les laboratoires Cephalon : obtention de l'AMM en Mars 2002. Boîtes de 3 plaquettes thermoformées contenant chacune un comprimé avec applicateur buccal.

Modalités d'utilisation :

Ce médicament est destiné à l'administration par voie buccale transmuqueuse. Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. Il faut laisser fondre le comprimé au contact de la muqueuse buccale sans le sucer, mâcher ou croquer. Le comprimé doit être consommé en 15 minutes. Cependant si des effets toxiques apparaissent, avant que le comprimé d'Actiq® soit dissous, le patient devra immédiatement le retirer de la bouche.

« Frottez activement l'applicateur contre la face interne de la joue. Tournez souvent l'applicateur. »

Titration :

La dose initiale de ce médicament doit être de 200 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 microgrammes). Les patients doivent être surveillés avec attention jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace et des effets indésirables acceptables, avec une seule unité de ce médicament par accès douloureux paroxystique. Cette dose est définie comme étant la dose efficace.

Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 15 minutes suivant la fin de la dissolution d'une unité d'Actiq®, une seconde unité du même dosage pourra être utilisée.

Figure 7- Schéma de titration de l'Actiq®

Etudes d'efficacité : [6] [45]

Nom de l'étude	Design	Comparateur/ effectif	Critère principal d'efficacité	Résultats
<u>AC 200/013</u> Farrar et al, 1998.	Phase III, étude randomisée, double aveugle, croisée, multicentrique.	Actiq® versus placebo ; N=92.	Intensité de la douleur et soulagement de la douleur à t0, t15, t30, t45, t60 min.	Variation de l'intensité douloureuse, du soulagement de la douleur et de la performance globale des unités utilisées significativement plus importante pour Actiq® que pour le placebo.
<u>AC 200/01</u> Coluzzi et al, 2001.	Phase III, étude randomisée, croisée, en double aveugle.	Actiq® versus morphine à libération immédiate ; N=134.	Différence d'intensité de la douleur entre t 0 et t 15 min.	Variation de l'intensité douloureuse significativement plus importante pour Actiq® versus la morphine à libération immédiate.

Tableau 7- Etudes d'efficacité d'Actiq®

Avis de la commission de transparence

Service médical rendu :

Actiq® est un traitement efficace des accès douloureux paroxystiques des patients cancéreux en complément d'un traitement de fond équilibré par opioïde.

Le service médical rendu pour cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu :

L'amélioration du service médical rendu est de niveau III versus la prise en charge actuelle des accès douloureux paroxystiques (morphine à libération immédiate) chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Propriétés pharmacocinétiques [52] :

Paramètres pharmacocinétiques	200 µg	400 µg	800 µg	1600 µg
Biodisponibilité absolue	52%			
C _{max} (ng/ml)	0.4 ± 0.1	0.8 ± 0.2	1.6 ± 0.5	2.5 ± 0.6
AUC (ng.min/ml)	172 ± 96	400 ± 363	887 ± 859	1508 ± 1360
T _{1/2} (min)	193 ± 93	386 ± 443	381 ± 211	358 ± 162
MedianT _{max} (min)	40	25	25	20

Tableau 8- Propriétés pharmacocinétiques d'Actiq®

3-2 Abstral® comprimé sublingual: 100µg, 200µg, 300µg, 400 µg, 600 µg et

800 µg. boîte de 30 comprimés. [53]

Spécialité commercialisée par le laboratoire Cephalon. Date d'obtention de l'AMM : février 2009.

L'emballage est de couleur différente et les comprimés sont de formes différentes en fonction des dosages pour les rendre facilement identifiables.

Modalités d'utilisation :

Les comprimés seront pris dès le début de l'accès douloureux paroxystique et placés directement sous la langue, le plus loin possible. Les comprimés sublinguaux d'Abstral® ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être ni mâchés ni sucés. Les patients ne peuvent pas ni manger ni boire avant la dissolution complète du comprimé sublingual. Les patients souffrant de sécheresse buccale ont la possibilité d'utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise d'Abstral®.

Le patient doit séparer une des alvéoles de la plaquette en la pliant et en la détachant en suivant les perforations.

Il doit ensuite plier l'angle de l'alvéole afin de faciliter la séparation de la feuille d'aluminium puis retirer délicatement le comprimé.

Il ne faut pas essayer de pousser les comprimés d'Abstral® à travers l'opercule comme s'il s'agissait de comprimés habituels.

Titration :

La dose initiale pour tous les patients correspond à un seul comprimé de 100 µg.

- Si le patient est soulagé, cette dose correspond à la dose efficace : le patient prendra ce dosage pour les prochains épisodes.
- Si, après 15 à 30 minutes, le patient n'est pas soulagé, prendre un 2ème comprimé selon le tableau ci-dessus.
- Au prochain épisode, prendre un comprimé au dosage immédiatement supérieur à celui du 1er comprimé.

Figure 8- Schéma de titration d'Abstral®

Etude d'efficacité [54] [55]:

Nom de l'étude	Design	Comparateur/ effectif	Critère principal d'efficacité	Résultats
<u>SUF 002 : Lennernas et al. 2009</u>	Phase II, randomisée, multicentrique, en double aveugle, croisée en 4 périodes.	Abstral® 100, 200, 400 µg versus placebo ; N=27.	Différence d'intensité douloureuse (PID) à t5, 10, 15, 20, 30 min pour chaque traitement mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique.	Différence d'intensité douloureuse significativement plus importante pour Abstral® pour les dosages 100, 200 µg versus placebo à partir de t15 min.
<u>EN 3267-005</u>	Phase III, contrôlée, versus placebo, randomisée, multicentrique. 1-phase ouverte de titration 2-phase aveugle d'efficacité	Abstral, 100, 200, 400, 600, 800µg versus placebo ; N=66.	Somme des différences d'intensité douloureuse (SPID) entre t0 et t30 min pour chaque traitement mesurée à l'aide de l'échelle visuelle analogique.	Amélioration significative de la somme des différences d'intensité douloureuse à t30 min comparativement au placebo.

Tableau 9- Etudes d'efficacité d'Abstral®

Limite des études :

Pour l'étude SUF 002, il n'y a pas eu de période de titration préalable, chaque patient recevant 1 dose de placebo, une dose de 100, 200 et 400µg dans un ordre randomisé.

L'efficacité du traitement en est donc faussée.

Pour l'étude EN 3267-005, le critère principal d'efficacité est la somme des différences d'intensité douloureuse à T=30 min. Or à 30 min, l'ADP est le plus souvent terminé.

Enfin, il n'y a pas eu de comparaison de l'Abstral® versus comparateur actif.

Avis de la commission de transparence :

Abstral® est un traitement efficace des accès douloureux paroxystiques des patients cancéreux en complément d'un traitement de fond équilibré par opioïde.

Le service médical rendu pour cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu :

La spécialité Abstral® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu comparativement aux morphiniques d'action rapide dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter la douleur de fond.

La commission de transparence estime que les conditionnements ne sont pas adaptés aux conditions de prescription.

Pharmacocinétique [56] :

Paramètres pharmacocinétiques	100 µg	200 µg	400 µg
Biodisponibilité absolue	70%		
Cmax (ng/ml)	0.24 ± 0.14	0.41 ± 0.16	0.91 ± 0.3
AUC (ng/ml /min)	74.3 ± 31	159.1 ± 39.2	290.8 ± 92.5
T _{1/2} (min)	366 ± 120	378 ± 96	324 ± 102
Tmax	39.7 ± 17.4	48.7 ± 26.3	56.7 ± 24.6

Tableau 10- Propriétés pharmacocinétiques d'Abstral®

3-3 Effentora® comprimé oralescent de citrate de fentanyl transmuqueux

100, 200, 400, 600, 800µg. [57]

Spécialité commercialisée par le laboratoire Janssen Cilag. Date d'obtention de l'AMM : Février 2010.

Modalités d'utilisation :

« Détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations. »

« Une fois le comprimé retiré de la plaquette, le placer immédiatement dans la partie supérieure de la cavité buccale, entre la joue et la gencive près d'une molaire. »

« -Temps estimé de désintégration: 14 à 25 min.
-Pendant la désintégration du comprimé, ne pas boire ni manger.
-S'il reste des morceaux de comprimés après 30 min vous pouvez les avaler avec un verre d'eau. »

Titration :

Le traitement sera initié pour tous les patients à la dose de 100 µg.

- Si le patient est soulagé, cette dose correspond à la dose efficace : le patient prendra ce dosage pour les prochains épisodes.
- Si, après 15 à 30 minutes, le patient n'est pas soulagé, prendre un 2ème comprimé du même dosage.
- Au prochain épisode, prendre un comprimé au dosage immédiatement supérieur à celui du 1er comprimé.

Figure 9- Schéma de titration d'Effentora®

Etudes d'efficacité [58] [59] :

Nom de l'étude	Design	Comparateur/ effectif	Critère principal d'efficacité	Résultats
<u>3039 Slatkin et al. 2007</u>	Phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo. 1-phase ouverte de titration 2-phase d'efficacité en double aveugle	Effentora® versus placebo ; N = 87	Somme des différences d'intensité douloureuse à t60 min pour Effentora® versus placebo.	Sommes des différences d'intensité douloureuse significativement plus importante pour Effentora ® versus placebo à t60 min.
<u>099/14 : Portenoy et al. 2006</u>	Phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo. 1-phase ouverte de titration 2-phase d'efficacité en double aveugle	Effentora® versus placebo ; N = 77	Somme des différences d'intensité douloureuse à t30 min	Sommes des différences d'intensité douloureuse significativement plus importante pour Effentora ® versus placebo à t30 min.

Tableau 11- Etudes d'efficacité d'Effentora®

Remarque :

Les deux études comprennent de faibles effectifs et de nombreuses exclusions en cours d'étude (effets indésirables, manque d'efficacité, retrait de consentement, perdus de vue).

Le critère principal d'évaluation ne permet pas de connaître le délai d'action du principe actif.

Aucune étude n'a évalué Effentora® versus comparateur actif.

Avis de la commission de transparence :

Service médical rendu :

Effentora® représente une alternative aux autres présentations de fentanyl transmuqueux sans avoir démontré d'avantages cliniques.

Le service médical rendu est important.

Amélioration du service médical rendu :

En l'absence d'étude versus comparateur actif, Effentora® n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux morphiniques d'action immédiate indiqués dans la prise en charge des ADP chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Pharmacocinétique [60]:

NB : Seule l'étude de pharmacocinétique comprenant le dosage à 400µg a été validée.

Paramètres pharmacocinétiques	Effentora® 400 µg
Biodisponibilité absolue	65 % (± 20 %)
Tmax (minutes)*	46,8 (20-240)
Cmax (ng/ml)	1,02 (± 0,42)
ASC _{0-inf} (ng.hr/ml)	6,48 (± 2,98)
T1/2 terminale	22h

Tableau 12- Propriétés pharmacocinétiques d'Effentora®

3-4 Instanyl® solution pour pulvérisation nasale de citrate de fentanyl
transmuqueux. 50µg, 100µg, 200µg. [61]

Spécialité commercialisée par le laboratoire Nycomed. Date d'obtention de l'AMM : Avril 2010.

Modalités d'utilisation de l'Instanyl® :

Retirer le capuchon de protection.

« Avant d'utiliser la pompe pour la première fois, amorcer 3 ou 4 fois jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse afin de vider l'air de la pompe. Tenir le flacon pulvérisateur » avec le pouce en bas puis l'index et le majeur de part et d'autre de l'embout du flacon. »

Être en position assise bien droite ou debout avant d'utiliser Instanyl®.

« Tenir le flacon en position verticale et pencher la tête

légèrement vers l'avant »

« Fermer une narine en plaçant un doigt sur le côté du nez et insérer l'embout du flacon dans l'autre narine (1 cm approximativement). Appuyer une fois sur la pompe rapidement en inspirant par le nez. »

Titration :

Il est nécessaire de commencer par la dose la plus faible possible soit 50µg.

- Si le patient est soulagé, cette dose correspond à la dose efficace : le patient prendra ce dosage pour les prochains épisodes.
- Si, après 10 minutes, le patient n'est pas soulagé, ré-administrer le même dosage.
- Au prochain épisode, prendre l'équivalent de la dose totale utilisée à l'épisode précédent.

Figure 10- Schéma de titration d'Instanyl®

Etudes d'efficacité [7] [62] :

Nom de l'étude	Design	Comparateur / effectif	Critère principal d'efficacité	Résultats
FT-017-IM	Phase III – multicentrique, contrôlée, randomisée, croisée, double-aveugle.	Instanyl® versus placebo ; N=152	Différence d'intensité douloureuse à T=10 minutes (PID10) suivant l'administration par rapport à l'intensité de la douleur initiale.	L'analyse du score PID10 après la première pulvérisation du traitement démontre que toutes les doses d'Instanyl® ont été significativement plus efficaces sur le soulagement de la douleur que le placebo.
FT-018-IM	Phase III – multicentrique, contrôlée, randomisée, croisée, double-aveugle.	Instanyl® versus placebo ; N=120	Différence d'intensité douloureuse à t10 min (PID10) suivant l'administration par rapport à l'intensité de la douleur initiale.	Toutes les doses d'Instanyl® ont mené à des scores de PID 10 min significativement plus élevés que ceux du placebo.
FT-019-IM Mercadante et al. 2009.	Phase III – multicentrique, contrôlée, randomisée, croisée, en ouvert.	Instanyl® versus Actiq® ; N=139	Délai de soulagement par Instanyl® et par Actiq®.	65,7% des patients ont un soulagement plus rapide après traitement par Instanyl® qu'avec Actiq®.

Tableau 13- Etudes d'efficacité d'Instanyl®

Les limites méthodologiques : nombreuses exclusions en cours d'étude (effets indésirables, inefficacité, retrait de consentement), étude réalisée en ouvert pour des raisons de différences galéniques etc, rendent l'interprétation de la dernière étude difficile.

Avis de la commission de transparence :

Le service médical rendu par Instanyl® au même titre que les spécialités à base de fentanyl transmuqueux (Effentora®, Actiq® et Abstral®) est important.

Amélioration du service médical rendu :

Les données comparatives du fentanyl nasal versus le fentanyl administré par voie orale transmuqueuse n'ont pas permis de démontrer la supériorité d'Instanyl®.

Instanyl® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), Instanyl® constitue une alternative aux spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale. Il est notamment intéressant en cas de contre indication à l'administration orale :

- mucite et lésions bucco-gingivales
- état général altéré avec vomissements, asthénie, invalidité, troubles cognitifs...symptômes fréquents dans les pathologies cancéreuses.

En revanche, l'utilisation d'Instanyl® en cas de congestion nasale est déconseillée. En effet, en cas d'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal il peut se produire une modification du profil d'absorption pouvant retarder et diminuer l'action analgésique. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie du visage.

Pharmacocinétique [63] :

Paramètres pharmacocinétiques	Instanyl® 50 µg	Instanyl® 100 µg	Instanyl® 200 µg
Biodisponibilité absolue	89%		
Tmax (minutes)	15	11.4 (±1.5)	13.8 (± 1.6)
Cmax (ng/ml)	0.5 (±0.226)	1 (±0.1)	1.7 (±0.9)
ASC _{0-inf} (ng.min/ml)	33.18 (± 15.1)	89.3 (± 38.4)	115.7 (± 39.2)

Tableau 14- Propriétés pharmacocinétiques d'Instanyl®

3-5 Données de comparaison des formes de fentanyl transmuqueux:

3-5-1 Efficacité :

Visser et al [8] fournissent une évaluation indirecte en réalisant une méta analyse dont l'objectif était de comparer Instanyl® aux autres traitements disponibles (sauf Abstral®) pour soulager les ADP liés au cancer de l'adulte recevant déjà un traitement de fond par opiacés. Celle-ci a été conduite pour évaluer la quantité d'effet d'Instanyl® par rapport aux autres traitements des ADP (Effentora®, Actiq®, et morphine à libération immédiate, par voie orale). Les bases de données interrogées ont été *Medline*, *Embase*, *BIOSIS*. Les études randomisées, contrôlées en langues anglaise, suédoise, allemande, française, néerlandaise, danoise ayant étudiées Instanyl® ont été incluses. La qualité des études a été évaluée à l'aide du questionnaire de Jadad (score destiné à évaluer la qualité méthodologique uniquement des essais contrôlés et randomisés). Les résultats de ces études ont fait l'objet d'une comparaison mixte (« mixed treatment comparison», MTC), la comparaison a été effectuée avec une méthode statistique de type Bayésien.

En plus des deux études FT-018-IM et FT-019-IM, 4 études contrôlées randomisées [6] [45] [58] [59] ont pu être incluses dans cette comparaison. Toutes les études présentaient une méthodologie et des critères d'inclusions comparables, les caractéristiques des patients étaient également similaires. Cependant, la différence d'intensité de la douleur (PID) a été étudiée à des temps d'évaluation différents selon les études.

Cette analyse a montré que de tous les traitements étudiés, Instanyl® entraînait la plus importante réduction de la douleur par rapport au placebo. En effet La PID t15min est de 1,7 (IC : 1,4-1,9 ; $p \leq 0,05$) pour Instanyl® versus 1,2 pour Effentora® (IC : 0,8-1,5 ; $p \leq 0,05$) versus 1,3 pour Actiq® (IC : 0,9-1,6 ; $p \leq 0,05$).

Si les techniques statistiques de cette comparaison indirecte sont recevables, l'analyse de la qualité des essais inclus et du niveau de preuve de leurs résultats est incomplète. En particulier, l'utilisation du seul score de Jadad ne permet pas d'apprécier le niveau de preuve des résultats d'un essai en cross-over.

Enfin, la comparaison entre les formes n'est pas exhaustive puisque la spécialité Abstral® n'a pas été pris en compte.

3-5-2 Pharmacocinétique

	<u>Actiq 200</u>	<u>Abstral 200</u>	<u>Effentora 400</u>	<u>Instanyl 200</u>
Biodisponibilité absolue %	52	70	65	89
Tmax (minutes)	40	48.7± 26.3	46,8	13.8 (± 1.6)
Cmax (ng/ml)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.16	1.2 ± 0.42	1.7± 0.9
ASC _{0-inf} (ng.hr/ml)	2.86 ± 1.6	1.24 ± 0.5	6.48 ± 3.0	1.93 ± 0.6

Tableau 15- Résumé des principales données de pharmacocinétiques pour chaque molécule

A posologie égale, Instanyl possède une Cmax (et donc une biodisponibilité) plus importante que les 3 autres traitements. Ces données confirment celles des études d'efficacité.

On constate que la biodisponibilité absolue varie d'un traitement à l'autre à dosages égaux. Il n'y a pas de bioéquivalence entre toutes ces formes. **Il est donc indispensable de re-titrer de façon indépendante lorsqu'on passe d'une forme à une autre.**

3-6 Potentiel de dépendance des différentes formes de fentanyl transmuqueux [64]

Le fentanyl présente un potentiel d'abus et de dépendance très important, démontré au préalable par des études expérimentales chez l'Animal et confirmé depuis plus de 20 ans par des observations cliniques chez l'Homme.

Récemment, Turock et al, et Wong et al ont montré une augmentation des décès liés au fentanyl. [65] [66]

Des données d'addictovigilance concernant Actiq® et Effentora® sont disponibles et ont déjà été présentées aux cours de séances de la Commission nationale de surveillance des prescriptions (CNSP).

Concernant l'Actiq® (CNSP du 21 février 2008), un usage détourné a été documenté aux Etats-Unis avec le signalement de 3 décès en 2005. En France, 3 décès ont été notifiés chez des enfants. Des niveaux importants de prescriptions hors AMM ont d'autre part été mis en évidence dans ces deux pays (plus de 30 % en France).

Pour Effentora® (CNSP du 8 janvier 2009), des prescriptions hors AMM ont été très fréquemment rapportées aux Etats-Unis et ont été à l'origine de 3 décès. Un remaniement du Plan de Gestion de Risques (PGR) relatif à ce produit s'en est suivi tout comme une modification de l'information relative à celui-ci et un renforcement de son programme éducationnel.

Un PGR concernant les 3 spécialités Abstral®, Effentora® et Instanyl® a été mis en place entre Septembre 2009 et Mai 2010.

Les risques potentiels communs concernent en particulier le mésusage éventuel :

- ✓ utilisation en dehors de l'AMM,
- ✓ non respect des règles de titration,
- ✓ usage abusif, détourné
- ✓ toxicomanie et/ou injection
- ✓ usage criminel
- ✓ soumission chimique.

D'autres risques ont également été mis en avant : la pharmacodépendance, le surdosage (accidentel ou intentionnel) et le « *switch* » direct entre 2 formes de fentanyl transmuqueux.

Les mesures communes aux PGR nationaux de ces 3 spécialités reposent sur deux volets :

- un plan de pharmacovigilance renforcé intégrant des études d'utilisation visant à évaluer les conditions réelles d'utilisation de ces produits.
- un plan de minimisation des risques intégrant une restriction du cadre de prescription et de délivrance et une mise à disposition de matériel d'éducation et d'information pour les professionnels de santé et les patients.

Résultats de ce suivi national pour les nouvelles formes de fentanyl : [67]

Les documents permettant le rapport sont les suivants : PSURS, revues semestrielles, PGR, fiches CIOMS du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance, la base nationale de pharmacovigilance, le réseau des CEIP et enfin par la recherche bibliographique.

3-6-1 Abstral®

11 cas d'effets indésirables provenant du suivi national et 112 cas dont 43 graves provenant des PSURS ont été détectés. Peu de cas de mésusage ont été observés.

Les principaux effets indésirables sont ceux des opioïdes (somnolence, détresse respiratoire etc.). Néanmoins, il est décrit 14 cas d'effets indésirables au niveau du site d'administration : sensation de brûlures, augmentation du volume de la langue, exacerbation de mucites etc...

Les atteintes locales en lien avec l'administration par voie sublinguale sont très peu décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), une mise à jour du libellé de ce dernier semble nécessaire afin d'informer plus précisément à ce sujet.

3-6-2 Actiq®

Sur les 9 années de commercialisation, 116 cas ont été rapportés par le suivi national et 5330 par les PSURS. 90% des cas du suivi national étaient des mésusages.

Les principaux effets indésirables sont ceux des opioïdes (dépression respiratoire). Cependant, 8 patients ont présenté une réaction au site d'administration (ulcération, irritation, sensation de bouche sèche, caries, perte de l'émail, fragilité dentaire). Une mise à jour du libellé du RCP d'Actiq® serait nécessaire ainsi qu'une information ciblée auprès des dentistes et des prescripteurs afin de les avertir de prescrire préférentiellement une forme de fentanyl à administration nasale si les patients sont à risque d'atteinte dentaire.

3-6-3 Effentora®

86 cas d'effets indésirables par le suivi national et 1550 cas par les PSURS dont 129 cas de décès. (16 décès ont un lien de causalité avec la prise d'Effentora®).

Parmi les 86 cas d'effets indésirables issus du suivi national, 84% sont en rapport avec un mésusage (patients non cancéreux ou traités pour des douleurs non cancéreuses, sans traitement de fond opioïdes).

41 patients (2.5%) ont présentés une réaction au site d'administration (ulcération buccale, brûlures, douleurs buccales...).

De la même façon que pour Actiq®, il serait envisageable de faire une information auprès des dentistes et des prescripteurs sur le risque d'atteinte dentaire.

3-6-4 : Instanyl®

50 cas d'effets indésirables issus du suivi national dont 48% liés à un mésusage et 111 issus des PSURS.

Les cas les plus remarquables sont des cas de dépression respiratoire et des cas de réaction au site d'administration (épistaxis, douleurs nasales, picotements nasaux, sensation de brûlures nasales).

Un dernier cas remarquable est celui de l'apparition d'un syndrome sérotoninergique chez un patient traité par l'association : oxycodone (120 mg/jour), Instanyl® en spray nasal (200 µg/pulvérisation) et escitalopram (5 mg/jour).

La littérature décrit plusieurs cas de syndromes sérotoninergiques lors de l'administration concomitante des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'antalgiques opioïdes (notamment le fentanyl) mais il s'agit du 1^{er} cas décrivant ce syndrome lors de la triple association : oxycodone, fentanyl spray et escitalopram.

Au vue du nombre d'atteintes locales, une information pourrait être envisagée vers les prescripteurs afin de les avertir d'utiliser plutôt une forme transmuqueuse orale en cas d'atteinte nasale. Le nombre de mésusage est important avec une part importante de dépendance (20%) et d'abus (16% des cas). Le rapport souligne la nécessité absolue de proposer des actions de communication et d'accompagnement de la prescription.

Les profils de sécurité de ces nouvelles spécialités correspondent à la toxicité habituelle des morphiniques avec des particularités en lien avec la voie d'administration (toxicité buccale pour les comprimés sublinguaux d'Abstral®, toxicité buccale, gingivale et dentaire pour les comprimés avec applicateur Actiq® et les comprimés gingivaux d'Effentora® et toxicité nasale pour l'Instanyl®).

3-7 Conclusion sur les nouvelles formes de fentanyl transmuqueux :

4 nouvelles formes galéniques de fentanyl transmuqueux sont actuellement commercialisées avec la même autorisation de mise sur le marché : « Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond par morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

Toutes ces formes témoignent d'une efficacité supérieure au placebo et à la morphine à libération immédiate dans les 45 premières minutes de l'accès douloureux avec une rapidité d'action plus grande pour la forme intranasale. Les résultats actuellement disponibles proviennent d'études comportant des biais méthodologiques (petits effectifs, nombreuses sorties d'études et utilisant des moyens de comparaisons indirects). Aucune n'a démontré d'avantages cliniques par rapport aux autres.

Il n'existe aucun outil, ni proposition de critères (de maniabilité, de satisfaction des patients, de tolérance etc...) sur lesquels puisse se baser le clinicien pour choisir une forme plutôt qu'une autre.

Partie 3 - Etude observationnelle de satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des ADP au CHU de Grenoble.

1-Rationnel de l'étude :

Comme nous venons de l'introduire dans la deuxième partie, quatre formes pharmaceutiques de citrate de fentanyl transmuqueux sont actuellement commercialisées en France.

Toutes ces formes ont fait la preuve d'une efficacité supérieure par rapport au placebo et à la morphine à libération immédiate dans les 45 premières minutes de l'accès douloureux.

Aucune n'a démontré d'avantages cliniques.

Actuellement en pratique clinique, le choix de la forme utilisée repose sur un accord entre le médecin et le patient sans critères de choix bien définis (préférence du patient, expériences antérieures du médecin et/ou du patient, présence ou non d'affections associées susceptibles de modifier la prise ou l'utilisation d'une des formes...).

L'objectif de cette étude observationnelle est de comparer la satisfaction des patients et des soignants pour chaque forme galénique de fentanyl transmuqueux dans l'ADP en cancérologie dans le but d'identifier des critères de choix pour ces différentes formes utilisables en pratique clinique.

2-Patients et Méthode :

2-1 Population de l'étude :

Il s'agit de patients adultes, francophones, sans troubles psychiques qui altèreraient la compréhension du protocole, atteints d'une pathologie cancéreuse pour lesquels un traitement antalgique avec l'une des 4 formes pharmaceutiques étudiées a été mis en route (depuis au moins 72h) dans l'indication de l'accès douloureux paroxystique. La douleur de fond devant être équilibrée et traitée depuis une semaine par au moins :

- ✓ 60 mg/24h de Morphine ou
- ✓ 25µg/h de fentanyl transdermique ou
- ✓ 30 mg/ 24h d'oxycodone ou
- ✓ 8mg/24h d'hydromorphone

Les critères d'exclusions sont :

- Une douleur de fond non contrôlée.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.
- Patient ayant subi une radiothérapie de la face.
- Un traitement par fentanyl transmuqueux hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Population de soignants : L'ensemble des infirmières et prescripteurs (internes, médecins) des 6 services concernés par l'étude ont également été « interviewés » sur leur satisfaction de chaque forme. L'entretien des différents corps de métier a permis d'obtenir des informations qui ont attrait aux prescripteurs (facilité de titration, critères de choix d'une forme plutôt qu'une autre etc...) et des informations propres aux soins infirmiers et à l'organisation au sein du service : identification du dosage sur les boîtes, ouverture de l'emballage, etc...

2-2 Objectif principal

Evaluation de la satisfaction des patients pour chaque forme galénique de fentanyl transmuqueux dans l'ADP en cancérologie.

Critère de jugement principal :

Comparaison des moyennes de chaque groupe du score de satisfaction du questionnaire « Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS) » au moins 72 h après l'instauration d'un traitement par fentanyl transmuqueux (annexe 1).

L'outil de mesure du critère principal, le PTSS, est un questionnaire de satisfaction des patients ciblant la prise en charge d'une douleur aiguë ou chronique. Ce questionnaire a été rédigé par un groupe d'experts américain (médecins, infirmières et patients) et a fait la preuve de sa robustesse pour les critères qu'il évalue dans une étude prospective de validation portant sur 208 patients. [68] Ce questionnaire a été traduit en français.

Le PTSS évalue plusieurs sous-critères de satisfaction :

- **La satisfaction provoquée par les médicaments anti-douleur actuels.**
- Information du patient sur sa douleur et son traitement.
- Soins médicaux actuels.
- Impact des médicaments anti-douleurs actuels sur les activités de la vie quotidienne.
- Satisfaction sur les modes d'administrations (patches, IV, orale...).
- Tolérance du traitement.

Chaque sous-critère est indépendant et peut être calculé selon un score qui lui est propre.

Notre critère de jugement principal était **le critère de satisfaction provoqué par les médicaments anti-douleur actuels.**

Ce score de satisfaction comprend 6 items (49 à 54, cf annexe 1) côtés de 1 à 5, 1 étant le meilleur score possible.

Il sera calculé selon les recommandations de l'auteur et est donné par la formule :

$(5 - \text{moyenne}) * 100 / 4 (\%)$

Exemple pour un patient X : moyenne de l'ensemble des 6 items : $(1+2+1+3+5+2) / 6 = 2.33$

Score de satisfaction = 66.7%.

Analyse des données de satisfaction :

La comparaison des moyennes de satisfaction entre les groupes (groupe Instanyl®, groupe Actiq®, groupe Effentora®, groupe Abstral®) a été analysée par une ANOVA à un facteur. L'analyse statistique a été réalisée avec SPSS 13.0 pour Windows, SPSS Inc, Chicago IL, USA.

2-3 Objectifs secondaires :

-Evaluer la maniabilité perçue par les patients pour chaque forme galénique qui comprend les items suivants : - praticité globale, ouverture de l'emballage, caractères organoleptiques, autonomie de l'administration et tolérance.

-Evaluer la satisfaction des soignants pour chaque forme galénique qui comprend les items suivants: praticité globale, ouverture de l'emballage, facilité de titration, caractères organoleptiques, temps à agir, autonomie de l'administration, sécurité d'emploi au sein d'un service de soin, gain de temps infirmier.

Critères de jugement secondaires :

2-3-1 Maniabilité perçue par les patients:

Le questionnaire évaluant les paramètres de maniabilité cités précédemment a été créé pour l'étude du fait de l'absence d'outil disponible dans la littérature évaluant les critères de maniabilité des formes de fentanyl transmuqueux. Chaque paramètre évalué a été présenté sous forme d'une échelle de Likert à 5 niveaux (annexe 2).

En ce qui concerne la variable tolérance, une comparaison pour chaque forme pharmaceutique du score de tolérance du questionnaire « pain treatment satisfaction scale (PTSS) » (annexe 3) a été réalisé. Le score sera calculé selon les recommandations de l'auteur donné par la formule :

$$\mathbf{(5\text{-moyenne}) * 100 / 5.}$$

La comparaison des moyennes de chaque item de maniabilité et du score de tolérance entre les groupes a été analysée par une ANOVA à un facteur. Le seuil de significativité retenu pour le risque alpha est de 0,05. L'analyse statistique a été réalisée avec SPSS 13.0 pour Windows, SPSS Inc, Chicago IL, USA.

Une analyse des verbatims a été envisagée afin d'approfondir la compréhension des critères de satisfaction ou non des patients et des soignants vis-à-vis de ces formes.

Deux personnes différentes ont relu indépendamment les questionnaires, classé les réponses en différentes catégories puis ont validé les thématiques identifiées lors d'une réunion de « brainstorming ».

2-3-2 Satisfaction des soignants :

Le questionnaire évaluant la satisfaction des soignants sur les paramètres de maniabilité cités précédemment a été créé pour l'étude du fait de l'absence d'outil regroupant l'ensemble de ces critères dans la littérature. Chaque paramètre évalué a été présenté sous forme d'une échelle de Likert à 4 niveaux (annexe 4).

La comparaison entre les variables a été effectuée grâce à une analyse de variance à deux facteurs de Friedman (logiciel XLSTATS 2009. 2.02.).

2-4 Déroulement de l'étude :

Durée de l'étude : 4 mois et demi (15/04/11 au 31/08/11).

Le protocole de l'étude a été soumis au CECIC (Comité d'Ethique des Centres d'Investigations Cliniques) qui a donné un avis favorable le 28/03/2011 (CECIC Rhône-Alpes ; n° IRB : 5891).

Six unités d'hospitalisation ont été retenues pour l'étude. Elles correspondent aux unités les plus « consommatrices » de fentanyl transmuqueux dans l'indication de l'AMM. Ce choix a été réalisé à partir d'une requête des consommations de fentanyl transmuqueux sur les deux années précédentes, 2009 et 2010. Il s'agit de :

- l'ORL,
- l'oncologie médicale,
- l'hématologie,
- les soins palliatifs,
- l'oncologie digestive
- l'oncologie thoracique.

Afin de recueillir des informations sur la gestion de ces traitements en ambulatoire, des patients seront également recrutés en hôpital de jour (HDJ) de cancérologie. Etant donné qu'il n'existe pas de requête informatisée des prescriptions des patients d'HDJ, leur inclusion a nécessité une visite à l'HDJ et une consultation régulière des dossiers médicaux afin d'identifier les patients sous traitements par fentanyl transmuqueux.

Pour la population de patients hospitalisés :

Les quatre formes de fentanyl transmuqueux ont été mises à disposition au sein des 6 unités. Chaque médecin était libre de prescrire la forme pharmaceutique de son choix. Afin d'identifier les patients éligibles, une requête informatique des prescriptions de fentanyl transmuqueux a été réalisée 3 fois par jour (8h, 12h et 16h) via le logiciel de prescriptions du CHU (OPIUM). Pour les patients identifiés et éligibles, un entretien individuel a été envisagé au sein de leurs unités d'hospitalisation. Après accord du patient pour participer à l'étude, l'entretien a été réalisé par le même enquêteur et cible 3 dimensions : la satisfaction du patient sur la forme pharmaceutique via le questionnaire de satisfaction PTSS (annexe 1), sa perception de la maniabilité de la forme galénique utilisée via le questionnaire de maniabilité (annexe 2) et sa tolérance via le questionnaire PTSS (annexe 3).

En parallèle, 2 mois après le début des inclusions des patients (15/06/11), l'ensemble des infirmières et prescripteurs de chaque service concerné ont été interviewés sur leur satisfaction de chaque forme galénique (annexe 4).

Pour la population de patients en hôpital de jour :

Tous les patients hospitalisés en hôpital de jour qui recevaient du fentanyl transmuqueux à domicile depuis au moins 72h ont été interviewés sur leur satisfaction de la forme pharmaceutique via le questionnaire de satisfaction (annexe 1), sur leur perception de la maniabilité de la forme galénique (annexe 2) et de la tolérance du traitement par fentanyl (annexe 3).

2-5 Estimation du nombre de patients nécessaires :

Pour démontrer une différence de 15% entre le score de satisfaction le plus haut et le plus bas parmi les quatre groupes, avec une ANOVA à un facteur, un risque alpha à 0.05 et une puissance de 80%, **27 sujets par groupe étaient nécessaires** (nQueryAdvisor v7.0).

En estimant à 5-10% le taux de questionnaires incomplets et donc inexploitable, nous estimons à **35 le nombre de sujets nécessaires par groupe.**

3- Résultats :

Sur la période considérée et dans les 6 services précédemment définis, 101 patients ont été traités par une des quatre formes de fentanyl transmuqueux tous dosages confondus à savoir : 53 patients sous Effentora®, 30 patients sous Abstral®, 18 patients sous Instanyl® et aucun patient sous Actiq®.

71 patients ont été inclus : 29 sous Abstral®, 27 sous Effentora® et enfin 15 sous Instanyl®.

Conformément au protocole, ont été exclus les patients traités par fentanyl transmuqueux hors AMM ; Les patients sans traitements de la douleur de fond ; Les patients avec une douleur de fond non contrôlée ; Les patients traités par fentanyl transmuqueux sur une durée inférieure à 72h.

Figure11- Flow Chart des patients examinés et inclus

		N=71
Age en années		58 (13)
Sexe	Masculin	52 (73.2)
	Féminin	19 (26.8)
Niveau d'éducation	Brevet d'études	38 (53.5)
	Baccalauréat	8 (12.5)
	Etudes supérieures	18 (28.1)
Statut marital	Marié / en concubinage	42 (59.2)
	Seul	29 (40.8)
Ambulatoire	Non	59 (83.1)
	Oui	12 (16.9)
Type de cancer	Digestif	23 (34.2)
	Appareil uro-génital	16 (22.5)
	Poumon	15 (21.1)
	ORL	7 (9.9)
	Hémopathie	3 (4.2)
	Autres	5 (7.0)
Localisations secondaires	Non	14 (19.7)
	Oui	57 (80.3)
Traitement initial (radiothérapie, chirurgie, chimiothérapie)	Chimiothérapie	47 (66.2)
	Chirurgie	26 (36.6)
	Radiothérapie	14 (19.7)
	Hormonothérapie	5 (7.0)
	Palliatif	5 (7.0)
Traitement de la douleur initiale	Palier 1	44 (64.7)
	Palier 2	11 (16.2)
	Palier 3	13 (19.1)
Traitement de la douleur de fond	Durogesic $\leq 50 \mu\text{g}$ ou Morphine $\leq 120 \text{ mg}$	39 (54.9)
	$50 \leq \text{Durogesic} \leq 100 \mu\text{g}$ ou $120 \leq \text{Morphine} \leq 240 \text{ mg}$	18 (25.4)
	$100 \leq \text{Durogesic} \leq 150 \mu\text{g}$ ou $240 \leq \text{Morphine} \leq 360 \text{ mg}$	14 (19.7)
Traitement de l'ADP	Effentora	27 (38.0)
	Abstral	29 (40.8)
	Instanyl	15 (21.1)
OMS	0	3 (4.2)
	1	28 (39.4)
	2	17 (23.9)
	3	23 (32.4)

Tableau 16- Caractéristiques démographiques des patients inclus

L'âge est exprimé en moyenne (écart-type). Les autres variables sont exprimées en nombre (pourcentage).

D'une manière générale, 69% sont satisfaits de l'information qu'ils ont reçue sur leur douleur et son traitement, 76% sont satisfaits du temps que leur consacrent les médecins pour discuter de leur douleur et son traitement et 84.5% sont satisfaits des soins donnés par les infirmières pour la douleur et son traitement.

79% ne se disent pas inquiets à l'idée de devoir prendre un médicament contre la douleur pendant une courte période. Par contre si le traitement contre la douleur devait se prolonger sur une plus longue période, 50 % des patients se déclarent inquiets.

En regard des prescriptions (N= 71), il existe une hétérogénéité sur le nombre de doses journalières :

- 26 prescriptions comportent la dose unitaire prescrite 4 fois par jour,
- 21 prescriptions pour lesquelles la dose unitaire est prescrite 6 fois par jour,
- 12 avec une dose unitaire prescrite 12 fois par jour,
- 2 avec une dose unitaire prescrite 8 fois par jour,
- 2 dont la dose unitaire est prescrite 24 fois par jour
- 1 dont la dose unitaire est prescrite 2 fois, 3 fois et 10 fois par jour

5 prescriptions ne précisent pas de fréquence journalière.

3-1 Résultats descriptifs des patients

3-1-1 Critère principal : score de satisfaction des patients pour chacune des formes galéniques

	<u>Effentora® (N=27)</u>	<u>Abstral® (N=29)</u>	<u>Instanyl® (N=15)</u>
<u>Moyenne (écart type)</u>	62,79 (19,41)	70,67 (14,33)	68,05 (14,58)

Tableau 17- Moyenne et écart type des scores de satisfaction de chaque groupe de traitement.

On constate qu'entre le meilleur score (groupe Abstral®) et le plus faible (groupe Effentora®) il n'y a que 8% de différence.

3-1-2 Critères secondaires des patients

3-1-2 a) Ouverture du conditionnement primaire

Figure 12- Opinion des patients vis à vis de l'ouverture du conditionnement primaire de chaque forme galénique

Pour chaque groupe de traitement, la majorité des patients trouvent que le conditionnement primaire est difficile à ouvrir.

3-1-2-b) Caractères organoleptiques

Figure 13- Opinion des patients vis à vis des caractères organoleptiques de chaque forme

Une majorité de patients trouve que l'Instanyl® possède des caractères organoleptiques agréables, ce qui le distingue des deux autres formes.

3-1-2-c) Autonomie de l'administration

Figure 14- Opinion des patients sur leur autonomie à utiliser seul chaque forme

Les 3 traitements semblent équivalents en regard de l'autonomie d'utilisation. Cependant, on peut remarquer que pour les formes « comprimé » certains patients pensent qu'ils ne pourront pas l'utiliser seuls du fait de difficultés d'ouverture des blisters.

3-1-2-d) Praticité globale

Figure 15- Opinion des patients sur la praticité globale de chaque forme

Les 3 traitements semblent équivalents en regard de la praticité globale. Seulement 3% des patients sous Abstral® trouvent que le traitement n'est pas pratique versus 18 et 20% pour Effentora® et Instanyl®.

3-1-3 Verbatim patients

3-1-3 a) A propos d'Effentora®

* Effentora® est **apprécié** car :

1) Douze patients trouvent que cette forme est pratique pour des **raisons d'ergonomie** :

- 6 car les « comprimés fondent bien »
- 2 car le comprimé est « discret »
- 1 seul car le comprimé « colle bien »
- 1 car le comprimé est « facile à transporter »
- 1 car la forme est « simple à mettre »
- 1 car « c'est rassurant de l'avoir sur la gencive ; si je vomis je le garderai »

2) Trois patients constatent sa **rapidité d'action**

3) Trois patients expliquent que la praticité de la forme est **relative à la forme orale sublinguale par rapport à une forme orale classique ou parentérale** : « si problème de déglutition, la vois sublinguale est intéressante »

Cependant, 2 autres patients disent que cette forme sublinguale gingivale est surprenante et qu'elle nécessite que l'on s'y habitue.

4) Un patient l'apprécie pour son **efficacité**

* Parmi ce qui est **reproché** à cette forme :

1) Douze patients trouvent que **l'ergonomie de cette forme n'est pas optimale** car :

- 9 patients trouvent que les comprimés mettent trop de temps à fondre « Ils traînent dans la bouche, long à fondre *5, long à se désagréger, ne fond pas, long à se déliter »

- 3 patients décrivent que « le comprimé sur la gencive glisse », « il s'en va en buvant »
un patient l'a avalé

2) Un patient constate que **l'ouverture** est un obstacle à l'utilisation de cette forme :

« Très difficile ; le comprimé arrive en miettes dans la bouche »

3) **Caractères organoleptiques :**

- 7 patients décrivent une « sensation de picotement ou de brûlure lors de la prise »
- 5 patients décrivent que « les comprimés sont amers (*2), acide, acre, goût de sel »
- 2 pondèrent ces résultats en concluant que le goût est acceptable ou qu'il n'y a pas de goût

3-1-3 b) A propos d'Abstral®

* Abstral® est **apprécié** car :

1) Six patients trouvent que c'est une forme **efficace**.

2) Dix-sept parlent de sa **rapidité d'action**.

3) Dix-sept expliquent que la praticité de la forme est **relative à la forme orale sublinguale par rapport à une forme orale classique ou parentérale** :

- 4 « parce qu'il n'y a pas besoin d'eau »
- 2 car « cette forme peut se prendre n'importe où »
- 6 car « pas besoin d'avalé »
- 1 car « pas besoin de perfusion »
- 4 car « sous la langue c'est bien »

4) Dix-sept trouvent que cette forme est **ergonomique pour les raisons suivantes** :

- **facile à fondre** pour 7 personnes

- **discrète** pour 5 personnes
- « **Pas encombrante ni gênante** » dans la bouche pour 2 personnes
- « **Facile à mettre** » pour 1 personne
- « **Petit comprimé** » pour 1 personne
- « **facilement transportable** » pour 1 personne

Enfin, 3 patients pensent que c'est une forme pratique à l'hôpital car les infirmières « leur laissent une réserve, ils sont donc **autonomes** dans la gestion de la douleur »

* En revanche, les obstacles à l'utilisation de ce produit par les patients sont :

- Les **difficultés d'ouverture** pour 7 personnes
- 3 personnes ne se sentent pas capable de l'utiliser seules dont 2 « **pour des soucis d'ouverture** »
- Une **perception d'un effet qui s'amenuise trop rapidement** pour 8 personnes

3-1-3-c) A propos d'Instanyl®

* Instanyl® est apprécié pour :

1) Sept personnes trouvent que **l'administration est facile** :

- « Rapide à mettre en œuvre »
- « Compatible avec une bouche sèche »
- « Se prend n'importe où et n'importe quand »
- « Bonne sensation lors de la prise »
- « Pas besoin d'un verre d'eau (*2) »
- « Pour un patient qui a des problèmes de déglutition, cette forme est facile »

Enfin 3 personnes rapportent le fait que la voie intranasale est difficile à concevoir et qu'il faut s'habituer « voie intrusive »

2) Sept personnes trouvent que c'est une **forme ergonomique** pour les raisons suivantes :

- « Forme transportable dans son étui partout, qui ne prend pas de place » pour 4 personnes
- « Ressemble aux sprays nasaux que l'on met en cas de rhume » pour 2 patients
- « L'ouverture difficile est normale pour la sécurité enfant »

* En revanche, les obstacles à l'utilisation de ce produit par les patients sont :

1) Trois patients trouvent que le traitement est désagréable :

« Irritation des narines » « ça pique » « Pas compatible avec le Sutent® »

2) Huit personnes pensent que c'est une **forme peu ergonomique** :

- « La fiole ça casse » « peur que cela se renverse »
- Difficultés d'ouverture pour 5 personnes : « on se fait mal » « c'est un coffre fort », « il faut un marteau pour l'ouvrir » « il faut le jeter contre les murs »
- Forme spray n'est pas appréciée par 2 patients qui préféreraient des comprimés à avaler

3) Quatorze personnes trouvent que **l'administration est difficile** :

- « Difficile d'armer la pompe »
- Prises non matérialisables pour 3 patients : « pas toujours sûr d'avoir fait la dose »
- « Pas assez de doses dans un flacon »
- « Difficile d'attraper les doses de la fin du flacon »
- Difficile à mettre en œuvre : « faut se tenir bien droit » « position assise » « position

difficile à tenir » « la nuit c'est difficile » « faut se boucher une narine et inspirer avec l'autre en

même temps. » « Il faut s’asseoir quand on a mal au bassin ce n’est pas évident » « Lorsqu’on a le nez bouché et/ou le nez qui coule cela ne sert à rien »

3-1-4 Comparaison de 2 formes pour un même patient.

18 patients de l’étude (25%) ont déjà expérimenté une autre forme de fentanyl transmuqueux que celle pour laquelle ils ont été interrogés: 9 patients sous Effentora® (33%), 5 patients sous Abstral® (17%) et 4 (27%) sous Instanyl®.

F 2 \ F 1	<u>Abstral</u>	<u>Effentora</u>	<u>Instanyl</u>	<u>Actiq</u>
<u>Abstral</u>		<u>0</u>	<u>3</u>	<u>2</u>
<u>Effentora</u>	<u>4</u>		<u>4</u>	<u>1</u>
<u>Instanyl</u>	<u>1</u>	<u>3</u>		

Tableau 18- Résumé des patients qui ont expérimenté deux formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux

F1 = traitement antérieur

F2= traitement pour lequel les patients sont interrogés.

- ✓ 3 des patients sous Effentora® (33%) l’ont préféré à la forme antérieure, 3 (33%) ont trouvé que les 2 traitements étaient identiques et 3 derniers (33 %) ont préféré l’ancien traitement (1 Abstral® et 2 Instanyl®).
- ✓ 4 des 5 patients sous Abstral® (80%) ont préféré celui-ci au précédent. 1 seul a préféré Instanyl®.
- ✓ Enfin 2 des 4 patients sous Instanyl® (50%) ont préféré celui-ci au précédent. 1 seul a préféré Effentora®.

3-2 Résultats analytiques patients :

Test d'Anova à un facteur sur les critères de jugements principal et secondaires

	<u>1 (N=27)</u>	<u>2 (N=29)</u>	<u>3 (N=15)</u>	<u>P-value</u>
<u>Satisfaction</u>	62,79 (19,41)	70,67 (14,33)	68,05 (14,58)	<u>0,205</u>
<u>Tolérance</u>	93,96 (7,07)	92,49 (9,19)	91,66 (11,00)	<u>0,69</u>
<u>Praticité globale</u>	2,15 (0,72)	1,86 (0,44)	2,07 (0,61)	<u>0,19</u>
<u>Ouverture de l'emballage</u>	3,20(0,71)	2,93 (0,73)	3,23 (1,01)	<u>0,36</u>
<u>Caractères organoleptiques</u>	2,46 (0,58)	2,43 (0,50)	2,23 (0,44)	<u>0,41</u>
<u>Autonomie</u>	<u>1,40 (0,96)</u>	<u>1,46 (1,00)</u>	<u>1,00 (0,00)</u>	<u>0,28</u>

Tableau 19- Résultats analytiques des critères principaux et secondaires des patients.

1=Effentora 2=Abstral 3= Instanyl

Les variables sont exprimées en moyenne (écart type).

Résultats : Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes de traitements sur le critère de jugement principal et sur les critères secondaires de jugements pour la population de patients.

3-3 Résultats des soignants

29 soignants ont répondu au questionnaire (annexe 4) dont 13 infirmières et 16 médecins (7 internes et 9 médecins). 23 soignants ont donné leur avis sur Effentora®, 25 sur Abstral®, 23 sur Instanyl® et 10 sur Actiq®.

3-3-1 Critères de choix des prescripteurs d'une forme plutôt que d'une

autre :

- « Le choix du patient est primordial » (* 4 prescripteurs)
- « Les deux formes « comprimé » sont faciles d'utilisation, et peuvent être prescrites au tout venant. » (*2)
- « Parmi les 2 formes « comprimé », Abstral® en 1^{ère} intention car cette forme est plus pratique à utiliser. » (*1) « Administration sous la langue, plus conventionnelle qu'à la racine d'une dent. » « Abstral fond très vite dans la bouche, y compris si hyposialie. »
- « Si mauvais état bucco-dentaire (mucite) : Pas d'Effentora®. »
- « Instanyl® chez des patients ayant des compétences physiques car difficile à administrer et intellectuelles car le patient doit être raisonnable et doit pouvoir comprendre le fonctionnement. Cette forme est difficile d'apprentissage. »
- « Instanyl®, forme qui peut être laissée à disposition du patient, lorsque celui-ci est apte. »
- « Actiq® trop compliqué » « Se frotter la gencive en public ou si la douleur est intense, cela n'est pas évident. »
- L'intensité de la douleur est un critère de choix : 3 prescripteurs disent qu'une douleur aiguë fulgurante les amèneraient à prescrire de l'Instanyl®.
- Enfin Instanyl® semble être une alternative intéressante à la voie orale lors de : cancers ORL, mycose, mucite, hyposialie (ex : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, radiothérapies cervico-faciales, diabète, déshydratations aiguës etc...), nausées, vomissements (*7 prescripteurs).
- « Pour les patients en soins palliatifs, Instanyl® peut provoquer un effet shoot qui est embêtant. »

3-3-2 Résultats analytiques des soignants

La forme Actiq® n'a pas été prise en compte du fait d'un nombre trop important de données manquantes. De même, les variables - **gain de temps, autonomie et sécurité d'emploi**- n'ont pas été retenues pour les mêmes raisons.

Les variables ont été soumises à une analyse de variance de Friedman via le logiciel XLSTATS 2009.2.02.

	Effentora®	Abstral®	Instanyl®
Praticité	2.82 (0.64)	1.65 (0.49)	2.12 (0.60)
Ouverture de l'emballage	2.85 (0.80)	2.00 (0.57)	2.46 (0.66)
Titration	2.36 (0.47)	2.29 (0.47)	2.43 (0.65)
Caractères organoleptiques	2.77 (0.72)	1.84 (0.38)	2.23 (0.43)
Temps à agir (min)	15 (5.94)	12.78 (5.21)	9.16 (3.54)

Tableau 20- Résultats des scores de satisfaction des soignants

Les variables sont exprimées en moyenne (écart type).

Les données de praticité, ouverture, titration, caractères organoleptiques ont été calculées grâce à des échelles de Likerts à 5 niveaux de 1 à 5, 1 étant le meilleur score possible. Le temps à agir s'exprime en minutes.

- ✓ **La différence de délai d'action perçue par les soignants est significative en faveur d'Instanyl® versus Effentora® (p=0.0167)**
- ✓ **La différence de praticité perçue par les soignants est significative en faveur d'Abstral® versus Effentora® (p=0.0167)**
- ✓ **La différence de caractères organoleptiques perçue par les soignants est significative en faveur d'Abstral® versus Effentora® (p=0.0167)**

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes sur la variable « titration ».

Il est intéressant de savoir sur quels critères les soignants se basent pour avoir ces opinions ;
L'analyse des verbatims permettra de répondre à cette question.

3-3-3 Verbatim soignants

3-3-3 a) A propos d'Effentora® :

* Effentora® est apprécié pour :

1) **sa facilité d'administration** pour quatre soignants :

« Avec la salive cela se dissout bien » « Le patient ne risque pas de l'avaler si le comprimé est collé contre la gencive » « Sous la langue, aussi pratique qu'Abstral® » « Simple d'utilisation ».

2) **Pour la facilité organisationnelle qu'il permet** pour 2 soignants :

«Autonomie du patient » «Utilisation sécurisée »

3) Pour son **efficacité** pour 2 soignants : « efficace » « soulage vite »

4) Enfin, le **conditionnement est un atout car il est plus gros** que celui d'Abstral® pour deux soignants : « le dosage est plus lisible (*2) »

* Les soignants n'apprécient pas cette forme car :

1) 13 soignants trouvent **que l'ergonomie de la forme administrée par voie gingivale** n'est pas satisfaisante : « Ne tient pas*5 » « ça se décolle » « tombe » « très peu pratique en gingival » « Ne tient pas ou au contraire reste bloqué » « les patients doivent les mettre en gingival » « Difficile à coller » « difficile à expliquer au patient comment coller le comprimé »
« comprimés sont beaucoup plus gros que Abstral ; l'administration gingivale est difficile. »

2) 16 patients trouvent que **le comprimé est long à se dissoudre** ce qui a un retentissement sur l'organisation au sein du service et sur la perception d'efficacité:

- « Long à se dissoudre (*10) »

- « les patients confus le recrachent »

- « Comme il y a une pellicule qui reste, on n'a pas l'impression d'avoir tout le produit »

- « Est ce qu'il n'a pas agit ou bien est ce que c'est parce qu'il n' pas encore fondu »

3) 12 soignants relatent que dans leurs expériences **les caractères organoleptiques ne conviennent pas aux patients :**

« Ça pique » « Ce n'est pas bon » « Pas bon goût » « Goût désagréable » « Bouche sèche »,
« Utilisation et goût désagréable » « Convient moins au gens » « Désagréable ça gêne »,
« Dépôt dans la bouche » « Impression de carton collé, ce n'est pas top » « C'est pâteux les gens n'aiment pas » « Pas agréable »

4) **11 soignants trouvent que l'ouverture est difficile :**

« Difficile (*9) : faut le plier, ça glisse. » « Quand on l'ouvre le comprimé se coupe en 2, cela n'est pas pratique. » « Plus difficile à ouvrir qu'Abstral® » « Les comprimés tombent dans le lit quand on essaye de les ouvrir » « C'est un savoir faire ; il faut des ciseaux »

3-3-3 b) A propos d'Abstral® :

* Abstral est apprécié pour :

1) 11 soignants l'apprécient pour **l'ergonomie de la voie sublinguale comparée à la voie orale ou injectable :**

« Pas besoin d'avaler, c'est pratique » « Discret » « petite taille » « Petit » « Positionnement dans la bouche facile » « Orodispersible : pas de comprimés à avaler si troubles de la déglutition, occlusion, subocclusion », « mieux que Effentora® car à la racine d'une dent cela n'est pas naturel » « Fond très vite dans la bouche » « Plus facile pour les gens qui ne peuvent

pas avaler » « On en laisse un d'avance sur la table » « Beaucoup plus simple : pas de risque de fausse route » « Pas invasif » « Plus pratique que de l'IV ».

2) 8 soignants évoquent qu'Abstral® permet une **facilité d'utilisation et d'apprentissage** :

«Très simple d'utilisation : on pose le comprimé sous la langue (plus facile à expliquer qu'Actiskenan®) » « Facile d'apprentissage pour les personnes âgées » « Gestion autonome du patient » « Facile de comprendre le fonctionnement » « Facile à manipuler » « Simple » « Toujours la même dose initiale » « Autonomie du patient une fois titré »

3) 3 soignants parlent de **son efficacité** :

« Efficace rapidement » « Fonctionne plus vite qu'en IV » « Soulagement 10 min plus tard » et

3 de sa rapidité d'action : « Rapide d'action » « Agit très vite » « Action rapide »

4) **La forme est commercialisée sous de nombreux dosages ce qui rend la titration aisée**:

« Nombreux dosages : pleins de possibilités d'augmentation »

*Parmi ce qui est reproché à cette forme :

1) Concernant **l'ouverture**, 5 personnes signalent :

« Mêmes contraintes qu'Effentora. » « Trop dur à ouvrir il faut être en forme. » « Ouverture facile après explication » « Difficile d'ouverture » « Difficile à ouvrir ».

2) La **titration** n'apparaît pas évidente à mettre en place :

« Pour la titration les gens ne redemandent pas : le suivi est difficile. » « Difficile pour les patients de se juger seul » « Trop difficile en ambulatoire » « Une fois qu'on a le coup de main de la titration c'est facile : intérêt d'une plaquette du laboratoire » « Titration contraignante », « Plus facile que de titrer la morphine IV » « Titration difficile : c'est aux IDE de noter le nombre d'interdoses ».

En communs avec ces deux formes , la difficulté de **tracer les administrations** avec l'outil informatique Cristalnet® est souvent évoquée : « Difficile de tracer sur l'informatique (tout dépend du délai entre les occurrences) » « Pb d'approvisionnement si on ne laisse pas un comprimé d'avance » « Difficile de matérialiser les prises » « Validation sur opium impossible » « Difficile à laisser au patient qui n'a pas été habitué » « Dosage moins visible (*2) » « On peut leur en laisser un d'avance (*3) » « Pas besoin d'attendre que le patient ai avalé »

3-3-3 c) A propos d'Instanyl® :

* Cette forme est appréciée pour :

1) Certains soignants soulignent que cette forme peut représenter **un gain de temps** dans certaines circonstances :

« Gain de temps si le patient est en forme » « Gain de temps par rapport à la préparation d'injectables » « Rapidement mis en action ; plus facile qu'un morphinique injectable » « Pratique chez les patients qui ont trop de comprimés à prendre. » « En ORL, l'administration est très facile, cela évite de mettre des gants, et d'écraser les comprimés dans la sonde nasogastrique ».

2) 3 soignants constatent que c'est une forme qui **agit très rapidement** : « Soulage très vite les patients » « Agit vite et tout de suite » « Rapide d'action ».

3) A propos des **caractères organoleptiques**, 2 soignants ont évoqué l'absence de goût :

« Pas de retour d'un gout désagréable (X2) ».

4) A propos de la perception, un soignant évoque que la forme nasale est appréciée :

« Préférence de la forme nasale des patients ».

* Cette forme n'est pas appréciée car :

1) **La titration** n'est pas évidente pour 8 personnes :

« Revenir 10 min plus tard c'est lourd (*4) » « Difficile à expliquer au patient le principe de la titration » « La mise en route et la titration sont difficiles » « On ne sait pas ce qu'ils ont consommé donc difficile de titrer : l'autonomie est un frein à la titration. » « Il est difficile de matérialiser les doses donc il est difficile de titrer » « Peu de dosage, pour titrer c'est facile (*2) » « Se vide trop rapidement et pas de place dans le coffre à stupéfiants. Nécessite de se réapprovisionner souvent à la pharmacie »

2) Les points négatifs évoqués concernant **l'administration d'Instanyl®** sont les suivants:

17 personnes évoquent l'absence de **matérialisation des doses**: « on ne sait pas si la dose a été donnée » « pas de matérialisation des doses » « doses pas quantifiables » « la dose est t'elle bien faite ? » « difficile à administrer : on est obligés de faire 3 ou 4 fois afin d'être à peu près sûr qu'une dose est partie » « du mal à savoir si c'est parti » « matérialisation de la dose difficile » « pas de contrôle sur la libération de la dose » « pas de matérialisation de la prise », « Inquiétant de ne pas savoir si la dose a été faite » « prises non matérialisables » « difficile de matérialiser la dose », « toujours en train de le réarmer » « ne sait pas vraiment si cela sort » « Instillation : difficile de savoir si cela a été absorbé ex : nez bouché » « difficile de savoir si la dose a été bien faite » « pas sûr d'avoir donné la dose » « Pas sécurisée car le patient ne sent pas l'administration » « Pas pratique si les patients ont une sonde naso-gastrique »

3) **La posture que doit adopter le patient au moment de l'administration** est aussi critiquée : « Si c'est le patient qui s'administre : positionnement pas évident pour tout le monde » « Difficile pour les personnes âgées de pousser la pulvérisation » « Difficile à administrer chez le patient alité » « Difficile à expliquer »

4) A propos de l'organisation au sein du service, **la traçabilité informatique** est aussi un problème évoqué avec cette forme :

« Pas possible de tracer chaque pulvérisation (5) » : « Ne pas oublier la mention « si besoin »
« pas de traçabilité de la pulvérisation » « moins tracé que les autres formes sublinguales »,
« Suivi du patient aléatoire ; trop compliqué de marquer les pulvérisations. » « Pas de gain de temps infirmiers car la gestion est complexe »

5) **Le stockage des boîtes** est aussi pointé comme problématique : « Boîte trop difficile à ouvrir ; trop de place dans le coffre à stupéfiants (X2) » « Si on colle une étiquette patient sur le flacon on ne voit plus le dosage » « Boîte volumineuse » « Pas remis dans le coffre : soucis d'hygiène (X3) » « Le conditionnement est gros ce qui est mieux que les petits comprimés : si on le fait tomber dans le lit on le rattrape plus facilement. »

6) La **forme multidose** pose quelques questions de **sécurité** :

« En autonomie : le patient peut se vider le flacon tout seul. » « on ne sait pas combien de dose s'est fait le patient » « Pas sécurisée car le flacon est sur la table de nuit » « Nécessite une éducation » « Pas très fiable »

7) Enfin certains soignants abordent leur ressenti sur **la perception du patient vis-à-vis de cette forme** : « Administration désagréable ; perception d'une voie invasive » « Connotation de toxicomanes » « Patients ont du mal à imaginer dans le nez »

3-3-3 d) A propos d'Actiq® : (Seulement 10 soignants ont donné leur avis)

La principale information identifiée repose sur le fait que le succès du traitement est ressenti comme dépendant **de la façon dont le patient s'administre son traitement** :

« Actiq trop contraignant : produit résorbé » « Pas naturelle comme voie d'administration »,
« Se frotter la gencive est difficile en public ou difficile si la douleur est intense » « Pas pratique si hyposialie » « Les patients ne frottent pas tout d'un coup » « Pas adapté si mucite » « Frotter fort : besoin de force » « Forme trop longue à manipuler » « Il faut que les patients soient en bon état général » « L'effet est dépendant de la capacité que le patient en a » « Biodisponibilité très dépendante de comment le patient s'administre le médicament » « Frotter longtemps » « Le fait de mâchouiller une sucette : gestion plus longue dans le temps, moins de sollicitation de l'équipe soignante par les patients. Les patients sont rendu actifs dans la gestion de leur douleur » « Mésusage »

DISCUSSION

1-Résumé des principaux résultats de l'étude:

1-1 Généralités :

Les patients ont été recrutés dans 6 services d'hospitalisation du CHU de Grenoble : oncologie médicale, oncologie thoracique, oncologie digestive, soins palliatifs, hématologie et ORL. Sur la période de l'étude, 101 patients hospitalisés dans l'un des services de l'étude ont eu, à un moment donné, une prescription par l'une des formes de fentanyl transmuqueux. Seulement 59 patients (58%) ont pu être inclus. Les principales causes d'exclusions (N= 42) correspondent à une durée de traitement par fentanyl transmuqueux trop courte (< 3jours) c'est-à-dire ne permettant pas d'estimer la dose efficace (74% des cas d'exclusion dont 38% n'ayant pas pris un seul comprimé du traitement), un mésusage (traitement ADP sans traitement de fond) (9.5%), des patients trop fatigués pour répondre (7%), l'existence d'une barrière de la langue (5%) et des échappements au système de surveillance des prescriptions (5%).

Tous les patients étaient atteints d'un cancer, soulagés de leur douleur de fond par un opioïde fort et recevaient l'une des quatre formes de fentanyl transmuqueux en cas d'accès douloureux paroxystiques : 29 par Abstral®, 27 par Effentora®, 15 par Instanyl® mais aucun par Actiq®. En effet, depuis la commercialisation de nouvelles formes transmuqueuses, fort est de constater que la forme bâtonnet d'Actiq® n'est plus utilisée au CHU de Grenoble ou de moins en moins en pratique (ce qui n'est pas le cas en ambulatoire ou dans d'autres centres hospitaliers). L'efficacité de cette forme dépend de la manière dont le patient s'administre le traitement. Une trop grande proportion de l'absorption se fait par résorption digestive avec comme résultat une

moindre biodisponibilité dans les 30 min post administration. De plus la gestuelle à employer est complexe notamment pour les patients fatigués.

Ces premiers résultats permettent de remettre en cause l'indication lorsque le traitement de l'ADP prescrit n'a jamais été consommé par le patient ou bien, que le traitement est arrêté moins de 72h après le début de la prescription au profit d'un autre opioïde.

On peut également souligner que la prescription hors du cadre de l'AMM (sans traitement de fond, ou bien traitement de fond équilibré par des antalgiques de palier 1 et/ou 2) intervient dans 10% des causes de non inclusions. Ce résultat montre l'intérêt perçu par les soignants de cette galénique face à des pics douloureux induisant des utilisations dans d'autres circonstances que la douleur cancéreuse (douleur liée aux pansements d'escarres en diabétologie, utilisation en équipe mobile d'urgence, douleur liée à la mobilisation en rhumatologie....).

L'hétérogénéité des prescriptions démontre la variété des pratiques : 66 % des prescriptions ont une occurrence entre 4 à 6 fois par jour. La Haute Autorité de Santé préconise, en Mars 2010, d'attendre 4h entre chaque doses d'OTFC et de ne pas traiter plus de quatre ADP par 24h sans réévaluer le traitement de fond. Dans la 1^{ère} partie, nous avons vu que la durée d'action de toutes ces formes était comprise entre 2 et 4h. Un intervalle de prescription supérieur à 4h expose certainement les patients à une période au cours de laquelle ils ne seront pas couverts.

En pratique et d'après les entretiens des patients, la durée de l'effet d'une dose efficace d'OTFC est plus courte que 4h (probablement entre 2 et 4h). Pour souligner cela, on constate que 37% des patients de l'étude sont insatisfaits de la durée du soulagement.

1-2 Résultats patients :

Les moyennes des scores de satisfaction pour Effentora®, Abstral® et Instanyl® (62.79, 70.66 et 68.04 respectivement) ne montrent pas de différence significative ($p = 0.205$).

Il n'existe pas non plus de différence significative sur les autres critères : praticité globale, caractères organoleptiques, ouverture de l'emballage, utilisation autonome et tolérance vis-à-vis du traitement. On peut tout de même remarquer, au vu des représentations graphiques des résultats, qu'il existe des difficultés d'ouverture pour toutes les formes et que les patients se sentent capables d'utiliser seuls le traitement pour leur ADP. Par contre, concernant les caractères organoleptiques, dans les groupes des formes « comprimé », il y a autant de patients qui les trouvent agréables ou au contraire désagréables contrairement à l'Instanyl® pour lequel il y a une majorité de patients satisfaits. Concernant la praticité globale, 97% des patients sous Abstral® trouvent que ce traitement est pratique à utiliser versus 83 et 73% pour Effentora® et Instanyl®. Ces derniers résultats restent non significatifs ($p = 0.192$).

L'analyse thématique des entretiens avec les patients permet d'approfondir les critères qui sous-tendent la satisfaction des patients et leur ressenti en terme de maniabilité. Certaines spécificités propres à chaque forme ont pu être mises en évidence. Les 2 formes « comprimé sublinguale » sont appréciées du fait de leur discrétion. Le shunt de la voie digestive ressort comme un avantage: « pas besoin d'avaler » « pas besoin d'eau » « on peut le prendre n'importe où, n'importe quand ». Par contre, les difficultés liées à l'ouverture du conditionnement primaire sont fortement exprimées pour les 3 formes.

Abstral® apparaît être une forme ergonomique car les comprimés fondent vite, l'efficacité et la rapidité d'action sont présentes. Aucun problème de tolérance n'a été identifié. En revanche, 8 personnes décrivent que l'effet s'amenuise rapidement à l'inverse d'Effentora®. La demi-vie d'élimination est plus longue pour Effentora® que pour Abstral® ce qui peut expliquer ce résultat ressenti. Néanmoins, cette hypothèse devra être vérifiée dans une étude spécifique dont l'objectif sera d'évaluer la durée de rémanence de l'effet.

Effentora® est décrit comme étant une forme moins ergonomique du fait des difficultés liées à l'administration en gingivale (comprimés qui ne collent pas, qui tombent). De plus, le temps de dissolution est vécu comme trop long pour 16 patients (« Cela traîne dans la bouche, long à se dissoudre etc... »).

En ce qui concerne Instanyl®, l'élément mis en valeur par les patients est la contrainte liée à l'administration. Le fait de devoir s'asseoir, boucher la narine opposée, tenir le flacon bien droit ... ne sont pas des gestes toujours évidents pour les patients. La voie intranasale est perçue comme une voie invasive et moins efficace par les patients.

18 patients (25%) ont eu l'expérience d'une autre forme de fentanyl transmuqueux précédant celle utilisée au moment de l'étude : 9 patients sous Effentora® (50%), 5 patients sous Abstral® (27%) et 4 (22%) sous Instanyl®. Quatre des 5 patients sous Abstral® (80%) ont préféré ce produit, 2 des 4 patients sous Instanyl® (50%) ont préféré ce produit, et seulement 3 des 9 patients sous Effentora® (33,3%) ont préféré ce produit. Ces chiffres sont en adéquation avec ce qui a été constaté précédemment à savoir une praticité globale qui semble meilleure pour Abstral®, et des atouts reconnus pour Instanyl® (notamment sa rapidité d'action et la forme nasale si la voie buccale est impossible).

1-3 Résultats des soignants :

Les informations recueillies pour la forme Actiq® étant insuffisantes dans cette étude, les données n'ont pas été prises en compte dans la synthèse des critères de choix des formes identifiées.

Au sein de la population de soignants, Abstral® est une **forme significativement plus pratique, plus rapide et plus agréable en goût** qu'Effentora® ($p= 0.0167$). Instanyl® est, quant à lui, une forme **significativement plus rapide à agir** qu'Effentora® ($p= 0.0167$). Par contre aucune différence significative concernant la facilité de titration. Que ce soit une forme comprimé ou nasale, la galénique ne semble pas plus aidante pour réaliser une titration

En effet, les soignants sont souvent soumis à des difficultés de titration :

-côté prescripteurs : la prescription informatisée ne permet pas de prescrire l'arborescence de titration (cf schéma de titration de chacune des formes dans la partie 2). Ces formes sont donc souvent prescrites de la sorte :

« 1 comprimé de 100 µg, toutes les 6h à partir de 8h ». Ce libellé ne permet pas l'administration conditionnelle par l'infirmière à la demande du patient.

Afin de libeller une prescription permettant la titration, le médecin devrait détailler toutes les possibilités d'adaptation posologique ce qui est fastidieux et qui pose la question de la faisabilité de cette titration par le patient lui-même et/ou via son entourage à domicile : combien de dosages faudrait t'il prescrire, dispenser? Comment expliquer au patient l'augmentation des dosages en fonction de sa douleur ?

-côté infirmiers : l'absence de prescription conditionnelle, est à l'origine d'un plan de prise infirmier à heure fixe : (ex 8h-14h-20h etc....) qui ne permet pas la souplesse requise pour s'adapter aux ADP.

En réalité, les infirmières le donnent au besoin en respectant plus ou moins un intervalle de 4h pour prendre en charge la douleur des patients mais sans pouvoir tracer les administrations informatiquement. Ceci pose un problème de responsabilité des actes infirmiers d'autant plus dans ce contexte réglementaire spécifique des stupéfiants.

Un autre point soulevé est la difficulté pour les infirmières de venir réévaluer 10 min (pour Instanyl®) ou 15 min pour les autres, l'efficacité du traitement.

L'analyse thématique des entretiens avec les soignants a permis d'obtenir des renseignements supplémentaires : critères de choix identifiés par les prescripteurs, place de chaque forme dans l'organisation des soins, perceptions des traitements par les soignants etc....

Abstral® possède des atouts dans la facilité de titration, la praticité globale : fond vite, discret, rapide d'action et bonne tolérance. De plus, les verbatims révèlent la facilité d'utilisation et d'apprentissage de cette forme.

Une étude prospective, multicentrique, de phase IV concernant l'efficacité et la tolérance d'Abstral® en ambulatoire a été menée par une équipe allemande [69]. Celle-ci prouve qu'Abstral® soulage 2/3 des épisodes paroxystiques en moins de 10 min. Le traitement est bien toléré en pratique courante et a un impact positif sur le score de qualité de vie. ($p < 0.001$).

Pour les soignants, Instanyl® semble posséder certaines « niches d'utilisation » comme par exemple les patients ayant une muqueuse buccale inaccessible (présence de mucite, de mycose, une bouche sèche, dans le cadre d'un cancer ORL etc...). Pour les patients, cette forme semble avoir un intérêt en termes d'autonomie mais pour les soignants cette autonomie est associée à un risque d'abus. De plus, l'absence de matérialisation des doses administrées complique la titration pour les soignants et peut être source d'erreurs pour les patients. Cette forme

nécessiterait un compteur de doses ou bien un support écrit destiné au patient lui permettant d'inscrire les doses réalisées. Des problématiques organisationnelles ont été, de plus, évoquées par les soignants comme le peu de doses contenues dans le flacon et le manque de place pour stocker cette forme dans le coffre des stupéfiants du service, obligeant les équipes de soins à se réapprovisionner trop souvent à la pharmacie de l'établissement.

Effentora®, possède les mêmes atouts que l'Abstral® en termes de rapidité d'action et d'efficacité. Cependant cette forme semble moins ergonomique : administré en gingivale, le comprimé se décolle et administré en sublinguale (biodisponibilité équivalente) le comprimé met du temps à fondre.

	<u>Atouts</u>	<u>Limites</u>
1-Critères identifiés par les patients		
Effentora®	<ul style="list-style-type: none"> - Discrétion - Rapidité d'action - Ergonomique 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés d'ouverture - Caractères organoleptiques désagréables -Fond trop doucement dans la bouche
Abstral®	<ul style="list-style-type: none"> -Efficace -Rapide à agir -Facile d'utilisation -Ergonomique : discrète, fond vite 	<ul style="list-style-type: none"> -Difficultés à l'ouverture -Effet qui s'amenuise trop vite -Caractères organoleptiques désagréables
Instanyl®	<ul style="list-style-type: none"> -Forme spray adaptée face à un problème de déglutition -Pas de goût 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraintes d'utilisation du spray - Difficulté d'ouverture - Irritation du nez - Perception négative d'une forme invasive, moins efficace - Connotation de « toxicomane »
2-Critères identifiés par les soignants		
Effentora®	<ul style="list-style-type: none"> -Efficacité -Sécurité au sein d'un service de soin versus la forme multidose -Conditionnement plus gros et plus lisible qu'Abstral® 	<ul style="list-style-type: none"> -Très peu pratique en gingivale -Comprimés long à dissoudre -Pas compatible en cas d'atteinte dentaire -Ouverture difficile -Titration difficile -Traçabilité informatique difficile
Abstral®	<ul style="list-style-type: none"> -Facile d'apprentissage -Rapide et efficace -Forme sécuritaire -Facile d'utilisation 	<ul style="list-style-type: none"> -Ouverture difficile -Titration difficile -Traçabilité informatique difficile
Instanyl®	<ul style="list-style-type: none"> - Pratique lorsque la muqueuse buccale n'est pas disponible. - Rapidité d'action versus les formes « comprimé ». 	<ul style="list-style-type: none"> -Absence de matérialisation de la prise -Forme peu sécuritaire -Difficulté de titration -Difficulté de traçabilité - Contraintes d'utilisation du spray -Difficulté d'ouverture -Effet shoot possible -Pas en cas d'épistaxis, ni irritation nasale, ni rhume. -Pas en association avec des vasoconstricteurs nasaux

Tableau 21- Résumés des critères identifiés au cours de l'étude

Les données en bleues représentent celles qui sont propres à chaque forme.

2-Limites de l'étude :

Les moyennes des scores de satisfaction pour Effentora®, Abstral® et Instanyl® (62.79, 70.66 et 68.04 respectivement) ne montrent pas de différence significative ($p= 0.205$).

Ceci s'explique par un manque de puissance ($p= 34\%$). Il n'y a que 15 patients dans le groupe traité par Instanyl® alors que l'objectif initial était de 27 pour démontrer une différence de 15% entre chaque groupe de traitement. La sous-représentativité d'un groupe de patients par rapport aux autres expose à un risque de biais dans cette étude. La difficulté de recrutement dans ce groupe de patients s'explique de plusieurs manières : la courte durée de l'étude avec notamment un changement d'internes au milieu de celle-ci n'a pas favorisé le recrutement (moindre connaissance de cette forme mise sur le marché plus récemment); Il existe aussi une sélection par les prescripteurs des patients candidats à la forme intranasale selon leurs représentations sur cette forme « patients en forme, en compétence pour comprendre le traitement, raisonnable ». Deux patients sous Instanyl® se sont administrés dans le nez un flacon complet en une fois ce qui a conduit pour l'un d'entre eux à l'arrêt du traitement.

Calcul de la puissance de l'étude :

Test significance level, α	0,050
Number of groups, G	3
Variance of means,	12,460
Common standard deviation, σ	16,107
Effect size, $\Delta^2 = V/\sigma^2$	0,0480
Power (%)	34
N as multiple of n_1 , $\Sigma r_i = \Sigma n_i/n_1$	2,630
Total sample size, N	71

Figure 16- Analyse de la puissance en fonction du nombre de sujets inclus

On constate que pour atteindre une puissance de 80 pourcents et démontrer une différence de 15% entre chaque groupe, il aurait fallu inclure 225 patients tous traitements confondus. Si un effet de la forme sur la satisfaction des patients existe, cet effet est faible. Ceci montre que le

critère de maniabilité entre les formes n'est pas forcément prépondérant pour les patients par rapport à l'efficacité à l'inverse des soignants qui prennent position entre les formes galéniques (résultat significatif).

Concernant les critères d'évaluation secondaires, il n'y a pas de différences significatives entre les groupes de traitement : le manque de puissance est aussi probablement le facteur principal en cause.

Concernant plus spécifiquement les scores de tolérance, l'absence de différence entre les groupes confirme les études déjà publiées.

Ceci permet de souligner aussi les limites d'utilisation d'un outil d'évaluation dont les items ont été créés pour l'étude sans validation psychométrique préalable. Il semble donc incontournable qu'un outil évaluant la satisfaction de la maniabilité des traitements partant éventuellement de ce premier essai soit testé et validé par une étude spécifique ceci dans le contexte actuel de mise à disposition de nombreuses formes de fentanyl transmuqueux.

3-Perspectives :

Au sein d'un établissement, afin de couvrir le plus grand nombre de situations, la mise à disposition d'une forme « comprimé » et d'une forme intranasale semble être la stratégie la plus exhaustive sans intérêt à disposer de deux formes « comprimé ».

Ces résultats préliminaires nécessitent cependant d'être validés par des essais comparatifs contrôlés de taille suffisante.

En parallèle de l'évaluation de la satisfaction des formes de fentanyl transmuqueux, cette étude a permis de mettre en lumière les difficultés de prescriptions rencontrées par les médecins visualisées par une hétérogénéité des schémas de prescriptions de ces formes. Dans une démarche d'harmonisation, de sécurisation et d'aide à la prescription, il pourrait être intéressant de créer un protocole de prescription informatisé spécifique intégrant une 1^{ère} phase de titration d'une durée de 72h dans lequel le choix du dosage à administrer par l'infirmière dépendra du soulagement obtenu lors de l'administration précédente. Puis, une fois la dose efficace déterminée, le protocole comporterait une seconde phase d'entretien intégrant une prescription conditionnelle :

Par exemple :

« Instanyl® 50 µg, toutes les 2h, uniquement si besoin, maximum 4 doses par jour. »

Si les 4 doses sont consommées en moins de 24h, le traitement de fond devra être réévalué.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : SOPHIE BARBOU DES COURIERES

TITRE : Satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie: étude observationnelle, comparative au CHU de Grenoble.

CONCLUSION

L'administration du citrate de fentanyl par voie transmuqueuse a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Actuellement, 4 formes galéniques buccales ou nasales ont été développées: Actiq®, Abstral®, Effentora® et Instanyl®. Les données issues des études cliniques ne permettent pas de mettre en évidence une efficacité supérieure et/ou une meilleure tolérance d'une forme par rapport à l'autre. C'est pourquoi le choix de la forme ne repose pas actuellement sur des critères objectifs.

Face à ce constat, une étude observationnelle a été envisagée afin d'évaluer la satisfaction des patients. L'objectif secondaire était d'identifier des critères de choix utilisables en pratique clinique. Concernant la méthode, une étude observationnelle, prospective, a été menée sur 4 mois et demi, dans 6 services d'hospitalisation de cancérologie du CHU de Grenoble.

Les patients éligibles étaient des patients atteints d'un cancer, présentant des ADP stabilisés par une des quatre formes de fentanyl transmuqueux.

Le critère de jugement principal - comparaison de la satisfaction des patients selon les différentes formes galéniques - a été évalué grâce au questionnaire « Pain Treatment Satisfaction Scale » (PTSS). Les critères secondaires - tolérance, ouverture de l'emballage, caractères organoleptiques, facilité à utiliser seul, praticité globale - ont été évalués sur base d'une approche semi-structurée auprès de patients et de soignants : échelles de Likert couplés à des entretiens libres.

Les résultats principaux sont les suivants : aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a pu être démontrée, ni en termes de satisfaction des patients, ni sur les critères secondaires évalués (sans doute par manque de puissance statistique).

L'analyse thématique des entretiens patients (N=71) a permis de dégager certaines spécificités : le shunt du système digestif et la discrétion des formes comprimés sont 2 critères de satisfaction des patients. L'Effentora® apparaît être une forme moins ergonomique car le comprimé met longtemps à se déliter et se décolle en gingivale. Il existe une appréhension à l'utilisation de la forme intranasale (forme invasive et ressenti d'une action moins rapide). L'analyse des entretiens soignants (N=30) a permis d'identifier que cette forme reste plus complexe à utiliser notamment chez le patient fatigué, du fait du manque de matérialisation claire de la prise et de difficultés organisationnelles (traçabilité, risque d'abus ...).

Ces premiers résultats semblent donc montrer que la forme comprimé sublinguale type Abstral® serait la plus polyvalente, alliant praticité, rapidité d'action et bonne tolérance. La forme nasale aurait un intérêt dès que la voie buccale est impossible (mucites, SNG...). Ces résultats préliminaires nécessitent d'être validés par des essais comparatifs contrôlés de taille suffisante.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14/10/11

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

A large, stylized handwritten signature in blue ink, which appears to be "B. Meunier".

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

- 1- Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain 1986;3:S1-226.
- 2- World Health Organisation. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organisation, 1986.
- 3- WHO. Traitement de la douleur cancéreuse. 2^{ème} édition. 1997.
- 4- PORTENOY R.K., HAGEN N.A. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990, **41**: 273-81.
- 5- BAILEY F, FARLEY A. Oral opioid drugs. In: Davies A, editor. Cancer-related breakthrough pain. Oxford: Oxford University Press; 2006 : 43–55.
- 6- FARRAR J.T, CLEARY J., RAUCK R. Oral transmucosal Fentanyl Citrate: Randomized double blind, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. Journal of the National Cancer Institute 1998, **90**: 611-616.
- 7- MERCADANTE S., RADBRUCH L., DAVIES A. et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open label, randomized, crossover trial. Current Medical Research & Opinion 2009, **25**: 2805–2815.
- 8 - VISSERS D., NOLTE T., LENRE M. et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Current Medical Research & Opinion, 2010, **26**: 1037–1045.
- 9- FOLEY M.K. Advances in cancer. Arch Neurol. 1999, **56**: 413-417.
- 10- Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer.
- 11- KRAKOWSKI I., FALCOFF H., GESTIN Y., et al. Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant. Bull Cancer 1996, **83**, Suppl 1: 9-79.

12-HANKS GW., CONNO F., CHERNY N. et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer 2001, **84** : 587-593.

13-LASSAUNIERE JM. Utilisation de l'entredose de morphine dans la douleur cancéreuse. Revue du Praticien. Médecine générale. 1997, **378**: 17-19.

14- CARACENI A., HANKS G., KAASA S. et al. Evidence based guidelines for the use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: The 2011 EAPC recommendations.

15-BRASSEUR L., CHAST F., LASSAUNIERE JM., et al. Caractéristiques et prise en charge médicale des accès douloureux transitoires. Douleur 2001, **2** : 226-231

16-Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT)

17-National institute on drug abuse. Fentanyl.
<http://www.drugabuse.gov/drugpages/fentanyl.html>

18-LIAPPAS IA., DIMOPOULOS NP., MELLOS E., GITSA OE., LIAPPAS AI., RABAVILLAS A.D. Oral transmucosal abuse of transdermal fentanyl. J Psychopharmacol 2004, **18**: p. 277-80.

19- BARRUETO F., HOWLAND M.A., HOFFMAN R.S., NELSON L.S. The fentanyl tea bag. Vet Hum Toxicol, 2004, **46**: p. 30-31.

20-van RIJSWIJK R., van GULDENER C. A delirious patient with opioid intoxication after chewing a fentanyl patch. J Am Geriatr Soc 2006, **54**: p. 1298-9.

21-AFSSAPS.

Plan de gestion des risques de la spécialité pharmaceutique Abstral® - Laboratoire Prostrakan. Septembre 2009

22- AFSSAPS.

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Effentora® - Laboratoire Cephalon. Février 2010

23-AFSSAPS.

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Instanyl® - Laboratoire Nycomed. Mai 2010

- 24-MISHRA S., BHATNAGAR S., GUPTA D. et al. Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study. *Am J of hospice and palliative care*, **25**: 447-451.
- 25-HARDY JR., REES EA., WILLIAM B., LING J., BROADLEY K., A'HERN R. A phase II study to establish the efficacy and toxicity of Sodium Valproate in patients with cancer related neuropathic pain. *Journal of pain and symptom management*. 2001, **21**: 204-209.
- 26-BUCHANAN DD., MACLVOR F. A role for intravenous Lidocaïne in severe cancer-related neuropathic pain at the end of life. *Supportive care cancer* 2010, **18**: 899-901.
- 27-SINNOTT C., EDMONDS P., CROPLEY I. et al. Flecaïnide in cancer nerve pain. *The Lancet* 1991, **337**: 1347.
- 28-KAMEI J., NOZAKI C., SAITOH A. Effect of Melixetine on vincristine induced painful neuropathy in mice. *European Journal of Pharmacology* 2006, **536**: 123-7.
- 29-Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer.
- 30-D'après la communication de Portenoy R.K. Histoire, définition et caractéristiques des ADP. *Douleurs Evaluation Diagnostic et Traitement* 2010, **11** : 1-4.
- 31-CARACENI A., MARTINI C., ZECCA E. et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliative Medicine* 2004; **18**: 177-183.
- 32-PETZKE F., RADBRUCH L., ZECH D., LOICK G., GROND S., Temporal Presentation of Chronic Cancer Pain: Transitory Pains on Admission to a Multidisciplinary Pain Clinic. *Journal of pain symptom management* 1999, **17**: 391-401.
- 33-ZEPPETELLA G. O' DOHERTY C. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a Hospice. *Journal of pain symptom management* 2000, **20**: 87-92.
- 34-PORTENOY RK., PAYNE D., JACOBSEN P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999, **81**: 129-134.
- 35-FINE G., MICKAEL A. Characterization of Breakthrough Pain by Hospice Patients and Their Caregivers. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1998, **16**: 179-183.
- 36-HWANG S., CHANG V., KASIMIS B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain*, 2003 **101**: 55-64.

- 37- GOMEZ- BASTISTE X., MADRID F., MORENO F. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002, **24** :45–52.
- 38-DAVIES A., DICKMAN A., REID C., STEVENS A.M., ZEPPETELLA G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain*. 2009, **13**: 331–338.
- 39-ZEPPETELLA G. Impact and management of breakthrough pain in cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2009, **3**: 1–6.
- 40-MERCADANTE S., RADBRUCH L., CARACENI A. et al. Episodic (Breakthrough) Pain Consensus Conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care .*Cancer*. 2002, **94**: 832-839
- 41-FULFARO F., CASUCCIO A., TICOZZI C., RIPAMONTI C. The role of biphosphonates in the treatment of painful metastatic disease: a review of phase III trials. *Pain*. 1998, **78**: 157–69.
- 42- LAVERTY D., DAVIES A. Assessment. In: Davies A, editor. *Cancer-related breakthrough pain*. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 23–30.
- 43-DAVIES A. General principles of management. In: Davies A, editor. *Cancer-related breakthrough pain*. Oxford: Oxford University Press; 2006b. p: 31–42.
- 44-DAVIES A. Introduction. In: Davies A, editor. *Cancer-related breakthrough pain*. Oxford: Oxford University Press; 2006a. p: 1–11.
- 45-COLUZZI PH., SCHARTZBERG L., CONROY J.D. et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001, **91**:123–30.
- 46-SWANWICK M., HAWORTH M. The prevalence of episodic pain in cancer: a survey of hospice patients on admission. *Palliative Medicine* 2001, **15** :9–18.
- 47-ZEPPETELLA G, RIBEIRO M.D., Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003, **4**: 493–502.
- 48-ZEPPETELLA G. Opioids for Cancer Breakthrough Pain: A Pilot Study Reporting Patient Assessment of Time to Meaningful Pain Relief. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008, **35**: 563-567.

49-NADER A. Thèse « PLACE DES NOUVELLES PRESENTATIONS BUCCALES DE FENTANYL DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CANCEREUSE » ; 2010.

50-CHIEN Y.W. Mucosal drug delivery: potential routes for noninvasive systemic administration. Novel drug delivery systems; Drugs and the pharmaceutical sciences, 2e éd.1992, 50 : 197.

51-Monographie Actiq. Laboratoire Cephalon.

52-STREISAND J.B., BUSCH M., EGAN P., et al. Absorption and Bioavailability of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. Anesthesiology. 1991, **75**: 223-229.

53-Monographie Abstral. Laboratoire Prostackan.

54- LENNERNAS B., LISSBRANT A., LENNERNAS H. KALKNER K.M., DERRICK R., HOWELL J. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. Palliative Medicine. 2009, **0**: 1-8.

55-RAUCK L., TARK M., REYES E. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. Current Medical Research Opinion. 2009, **25**:2877–2885.

56-CHWIEDUCK C. McKEAGE K. Fentanyl sublingual in breakthrough pain in opioids tolerant patients. Drugs 2010, **70**:2281-2288.

57-Monographie Effentora, Laboratoire Céphalon.

58-SLATKIN N.E., XIE F., MESSINA J., SEGAL T. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid tolerant patients with cancer related chronic pain. The Journal of Supportive Oncology. 2007, **5**: 327-334.

59-PORTENOY RK, TAYLOR D., MESSINA J., TREMMEL L. A randomized placebo controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid treated patient with cancer. Clinical Journal of Pain. 2006, **22**: 805-811.

60-DARWISH M, KIRBY M., ROBERTSON P., HELLRIEGEL E., JIANG J. Single dose and steady-state Pharmacokinetics of Fentanyl Buccal Tablet in Healthy Volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology. 2007, **47**: 56-63.

61-Monographie Instanyl. Laboratoire Nycomed.

62-KRESS G., ORONSKA A., KACZMARECK Z., KAASA S., COLDBERG T., NOLTE T. Efficacy and Tolerability of Intranasal Fentanyl spray 50 to 200µg for Breakthrough pain in patients with cancer: A phase III, multinational, randomized, double blind, placebo controlled,

crossover trial with a 10 month open label extension treatment period. *Clinical Therapeutics*, 2009, (31) 1177-1191.

63-KAASA S., MOKSNES K., NOLTE T., LEFEVBRE-KUNTZ D., POPPER L., KRESS H.G. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain. *Journal of opioïd management*. 2010, 6 :1 :17-21.

64-COMITÉ TECHNIQUE DES CENTRES D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODÉPENDANCE Compte-rendu de la 105ième réunion du 20 janvier 2011 BILAN DU SUIVI NATIONAL D'ADDICTOVIGILANCE DES SPÉCIALITES À BASE DE FENTANYL.

65-TUROCK M. K., WATTS D. J., MUDE H., PRESTOSH J., STOLTZFUS J., Fentanyl-laced heroin: a report from an unexpected place. *Am J Emerg Med*, 2009. 27(2): p. 237-9

66-.WONG S. C., MUNDY L., DRAKE R. et al The Prevalence of Fentanyl in Drug-Related Deaths in Philadelphia 2004-2006. *Journal of Medical Toxicology*. 2010, 6: 9-11.

67-Suivi National Pharmacovigilance et d'Addictovigilance-CRPV/CEIP Nancy à paraître dans CR de CNSP d'octobre 2011

68-EVANS C., TRUDEAU E., MERTZANIS P. et al. Development and validation of the pain treatment satisfaction scale (ptss): a patient satisfaction questionnaire for use in patients with chronic or acute pain. *Pain* 112 (2004) 254–266.

69-ÜBERALL M., MULLER-SCHWEFE G. Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. *Current Medical Research & Opinion*. 2011, 27 : 1385–1394.

**Annexe 1 Satisfaction procurée par vos médicaments anti-douleur
et vos soins médicaux actuels**

Les phrases suivantes portent sur la satisfaction que vous donnent **vos médicaments anti-douleur actuels et les soins médicaux que vous recevez en ce moment**. Veuillez répondre à chacune des questions *en cochant la case* qui correspond le mieux à votre niveau de satisfaction.

Ne cochez qu'une seule case par question.

Etes-vous satisfait(e) des points suivants ?		Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Ni satisfait(e) ni mécontent(e)	Mécontent(e)	Très mécontent(e)
46	L' <u>information</u> que vous avez eue sur votre douleur et son traitement.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
47	Le <u>temps</u> que vous ont consacré les médecins pendant leurs visites ou consultations.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
48	Les <u>soins</u> donnés par les infirmières pour votre douleur et son traitement.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
49	La <u>forme</u> de vos médicaments (par exemple comprimé, gélule, patch ou piqure...).	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
50	La <u>fréquence</u> avec laquelle vous devez prendre vos médicaments.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

Etes-vous satisfait(e) des points suivants ?		Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Ni satisfait(e) ni mécontent(e)	Mécontent(e)	Très mécontent(e)
51	La <u>quantité de médicaments</u> que vous devez prendre.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
52	Le <u>temps</u> que mettent vos médicaments à agir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
53	Le <u>degré de soulagement</u> procuré par vos médicaments.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
54	La <u>durée</u> du soulagement procuré par vos médicaments.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

55. **Dans l'ensemble**, êtes-vous satisfait(e) ou mécontent(e) de vos médicaments anti-douleur actuels ? (entourez la réponse de votre choix)

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
 Très satisfait(e) Satisfait(e) Ni satisfait(e) ni mécontent (e) Mécontent(e) Très mécontent(e)

56. **Dans l'ensemble, le degré de soulagement** procuré est-il à la hauteur de ce que vous attendiez ? (entourez la réponse de votre choix)

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅
 Dépasse largement ce que j'attendais Dépasse plutôt ce que j'attendais Correspond à ce que j'attendais N'est pas tout à fait ce que j'attendais N'est pas du tout ce que j'attendais

57. Pensez-vous que vos médicaments anti-douleur actuels **pourraient** être plus efficaces pour soulager votre douleur ? (*entourez la réponse de votre choix*)

☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
Oui, absolument	Oui, probablement	Je ne sais pas	Non, probablement pas	Non, absolument pas

58. Souhaiteriez-vous **continuer** à prendre vos médicaments anti-douleur actuels ? (*entourez la réponse de votre choix*)

☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
Oui, absolument	Oui, probablement	Je ne sais pas	Non, probablement pas	Non, absolument pas

59. Certaines personnes disent qu'elles sont inquiètes à l'idée de prendre un médicament anti-douleur pendant **une courte période**. Veuillez cocher la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez à l'idée de prendre votre médicament anti-douleur actuel pendant une courte période.

(*entourez la réponse de votre choix*)

☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
Pas du tout inquiet(e)	Un peu inquiet(e)	Moyennement inquiet(e)	Très inquiet(e)	Extrêmement inquiet(e)

60. Certaines personnes disent qu'elles sont inquiètes à l'idée de prendre un médicament anti-douleur pendant **une longue période**. Veuillez cocher la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez à l'idée de prendre votre médicament anti-douleur actuel pendant une longue période.

(*entourez la réponse de votre choix*)

☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
Pas du tout inquiet(e)	Un peu inquiet(e)	Moyennement inquiet(e)	Très inquiet(e)	Extrêmement inquiet(e)

61. Avez-vous déjà **pris** un autre médicament anti-douleur ? (*entourez la réponse de votre choix*)

☐	☐
Oui	Non

Si oui, dans l'ensemble, en comparant votre médicament anti-douleur actuel avec le précédent vous diriez que :

- ☐₁ le médicament actuel est beaucoup mieux que le précédent
- ☐₂ le médicament actuel est plutôt mieux que le précédent
- ☐₃ le médicament actuel est aussi bien que le précédent
- ☐₄ le médicament actuel est plutôt moins bien que le précédent
- ☐₅ le médicament actuel est beaucoup moins bien que le précédent

Merci de votre collaboration

Annexe 2 Questionnaire d'évaluation de la maniabilité de la forme pharmaceutique par les patients

- 1) A propos des médicaments anti douleurs que vous avez déjà expérimenté, s'agissait t'il de : *(entourez la réponse de votre choix)*

<u>Voie d'administration</u>	<u>oui</u>
Comprimés ou liquides (voie orale)	☐
Spray nasal	☐
Comprimés à faire fondre sous la langue	☐
Comprimés à dissoudre entre la gencive et la joue	☐
Bâtonnets à frotter contre la gencive	☐

- 2) Quel médicament anti douleur d'action immédiate utilisez-vous actuellement ?

1 Actiq® ☐	2 Abstral® ☐	3 Effentora® ☐	4 Instanyl® ☐
---	---	---	--

- 3) Concernant ce médicament anti douleur d'action immédiate, en combien de temps a t'il soulagé votre douleur ?

1. 5 min ☐	2. 10 min ☐	3. 15 min ☐	4. 30 min ☐
---	--	--	--

- 4) A propos de l'ouverture de l'emballage du médicament anti douleur d'action immédiate, trouvez-vous cela soit ? (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très facile ☐	2 Facile ☐	3 Difficile ☐	4 Très difficile ☐
--	---	--	---

- 5) Concernant le goût et les sensations lors de la prise de ce médicament anti douleur d'action immédiate trouvez vous cela soit ? (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très agréable ☐	2 Agréable ☐	3 Désagréable ☐	4 Très désagréable ☐
--	---	--	---

- 6) Dans l'ensemble trouvez-vous que ce médicament anti douleur d'action immédiate est pratique à utiliser ? (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très pratique ☐	2 Pratique ☐	3 Peu pratique ☐	4 Très peu pratique ☐
--	---	---	--

- 7) Vous me dites que ce médicament est « » (très pratique, pratique, peu pratique, très peu pratique)... Pouvez-vous me dire les raisons pour lesquelles vous trouvez ce médicament facile (pratique) ou non à utiliser ?

- 8) Vous sentez vous capable d'utiliser seul(e) ce médicament anti douleur d'action immédiate? (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Tout à fait capable. ☐	2 Vous n'êtes pas très rassuré. ☐	3 vous pensez qu'il vous manque des informations. ☐	4 Vous ne vous sentez pas capable. ☐
---	--	--	---

Merci de votre collaboration

Annexe 3 : Questionnaire d'évaluation de la tolérance de la forme pharmaceutique
par les patients

Les phrases suivantes portent sur les **effets secondaires** de vos médicaments anti-douleur actuels. Veuillez répondre à chacune des questions *en cochant la case* qui représente le mieux votre opinion (ne cochez qu'une seule case par question).

A cause de vos médicaments anti-douleur, avez-vous été gêné(e) par les effets secondaires suivants ?		Je n'ai pas eu cet effet secondaire	Pas gêné(e) du tout	Un peu gêné(e)	Moyennement gêné(e)	Très gêné(e)	Extrêmement gêné(e)
34.	Prise de poids non voulue.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
35.	Fatigue excessive.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
36.	Somnolence.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
37.	Incapacité à me concentrer.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
38.	Nausées.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
39.	Diarrhée.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
40.	Vertiges.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
41.	Constipation.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
42.	Eruption cutanée.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
43.	Maux de ventre.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
44.	Brûlures d'estomac.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
45.	Vomissements.	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

Annexe 4: Questionnaire de satisfaction destiné aux soignants relatif à la formulation pharmaceutique

Ce questionnaire porte sur le médicament à base de fentanyl transmuqueux que vous prescrivez ou administrez actuellement dans le service pour soulager les accès douloureux paroxystiques du cancer (Abstral®, Instanyl®, Actiq®, ou bien Effentora®).

- 1) Avez-vous une expérience de prescription ou d'administration des 4 formes galéniques disponibles de fentanyl transmuqueux ?

<u>Voie d'administration</u>	<u>oui</u>
Instanyl® Spray nasal	☐
Abstral® Comprimés à faire fondre sous la langue	☐
Effentora® Comprimés à dissoudre entre la gencive et la joue	☐
Actiq® Bâtonnets à frotter contre la gencive	☐

Pour prescripteur : Comment actuellement choisissez-vous une forme plutôt qu'une autre pour un patient ?

- 2) A propos de sa rapidité d'action, en combien de temps selon vous, il soulage la douleur des patients : *(entourez la réponse de votre choix)*

1. 5 min ☐	2. 10 min ☐	3. 15 min ☐	4. 30 min ☐
---	--	--	--

- 3) A propos de l'ouverture du conditionnement sécurisé, trouvez-vous cela : *(entourez la réponse de votre choix)*

1 Très facile ☐	2 Facile ☐	3 Difficile ☐	4 Très difficile ☐
--	---	--	---

4) A propos de l'identification du dosage, êtes-vous : (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très satisfait ☐	2 Satisfait ☐	3 Insatisfait ☐	4 Très insatisfait ☐
---	--	--	---

Pouvez-vous me dire les raisons de votre choix ?

5) Concernant les caractères organoleptiques du traitement (goût, sensation) ressenti par les patients vous diriez que les patients trouvent le traitement : (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très agréable ☐	2 Agréable ☐	3 Désagréable ☐	4 Très désagréable ☐
--	---	--	---

6) A propos de la recherche de la dose optimale (titration), comment trouvez-vous cela : (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très facile ☐	2 Facile ☐	3 Difficile ☐	4 Très difficile ☐
--	---	--	---

Pouvez-vous me ce que vous avez trouvé de aidant et au contraire gênant pour prescrire ou réaliser la titration ?

7) De façon générale, trouvez-vous que ce médicament anti douleur d'action immédiate est pratique à utiliser ? (*entourez la réponse de votre choix*)

1 Très pratique ☐	2 Pratique ☐	3 Peu pratique ☐	4 Très peu pratique ☐
--	---	---	--

Vous me dites que ce médicament est « » (très pratique, pratique, peu pratique, très peu pratique)... Pouvez-vous me dire les raisons pour lesquelles vous trouvez ce médicament facile (pratique) ou non à utiliser ?

- 8) A propos de l'utilisation de cette forme galénique au sein du service, vous diriez que cette forme :

<u>Forme galénique</u>	<u>oui</u>
Une utilisation sécurisée	☐
Une gestion autonome du patient	☐
Un gain de temps infirmier / réponse donnée au patient pour PEC sa douleur aigue	☐

- 9) Avez-vous d'autres points que vous souhaiteriez spécifier concernant cette forme ? (texte libre):

Serment des Apothicaïres

Je jure, en présence des 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 ; 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR : SOPHIE BARBOU DES COURIERES

TITRE : Satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie : étude observationnelle, comparative au CHU de Grenoble.

RESUME:

Le citrate de fentanyl administré en transmuqueux (OTFC) a prouvé son efficacité dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP). Quatre formes galéniques buccales ou nasales existent: Actiq®, Abstral®, Effentora® et Instanyl®. Aucune n'a témoigné d'une meilleure efficacité et/ou tolérance. Le choix d'une forme repose sur l'accord du patient.

Objectif de l'étude : comparer la satisfaction des patients et des soignants pour chaque forme galénique afin d'identifier des critères utilisables en pratique clinique. Etude observationnelle, prospective ; Durée : 4 mois et demi. Patients atteints d'un cancer et traités par OTFC dans l'ADP. Entretiens de patients au cours duquel ils remplissent « Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS) » et des items de maniabilité : efficacité, temps à agir, tolérance, ouverture de l'emballage, caractères organoleptiques, autonomie, praticité globale. Entretiens de soignants également.

Critère de jugement principal : Comparaison des scores de satisfaction pour chaque groupe de patients. **Critères secondaires** : Comparaison des scores de tolérance et de maniabilité.

Résultats : 71 patients inclus: 29 Abstral®, 27 Effentora®, 15 Instanyl®, aucun Actiq®. 1-Aucune différence significative sur les critères principaux et secondaires chez les patients par manque de puissance (p=34%). Différence significative chez les soignants : Abstral® plus pratique, plus facile à ouvrir et meilleur goût qu'Effentora®. Instanyl® plus rapide qu'Effentora®. 2-Entretiens patients : Les formes « comprimé » sont appréciées car elles sont petites et discrètes. Abstral® est une forme polyvalente : pratique, rapide d'action. Effentora® est long à faire fondre. Instanyl® est intéressant lorsque la voie orale est inaccessible. 3- Entretiens soignants : L'administration d'Instanyl® est complexe car absence de compteur de dose, pas de matérialisation de la prise, soucis organisationnels dans le service : traçabilité, abus...Le nombre de forme galénique est suffisant. Une expérience clinique est indispensable afin d'adapter la bonne forme à chaque patient.

MOTS CLES : Accès douloureux paroxystiques. Fentanyl transmuqueux. Satisfaction. Maniabilité.

COMPOSITION DU JURY : Mr le Docteur Benoit ALLENET (Président de thèse).
Mme le Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA, Directrice.
Mr le Docteur Nicolas BEZIAUD
Mme le Docteur Caroline MAINDET-DOMINICI
Mr le Docteur Michel MALLARET
Mr le Docteur Pascal MAIRE

Date de soutenance : 28 Octobre 2011

Coordonnées de l'auteur : 2 rue Ravier Piquet 38000 Grenoble. soph73@orange.fr