



**HAL**  
open science

## Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014

Clothilde Anne, Marie-Neiges Hériard-Dubreuil Nollet

► **To cite this version:**

Clothilde Anne, Marie-Neiges Hériard-Dubreuil Nollet. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01121724

**HAL Id: dumas-01121724**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121724v1>**

Submitted on 2 Mar 2015

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 112

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Intégration des spécialités de fentanyl  
transmuqueux en pratique de médecine  
générale en 2014

Présentée et soutenue publiquement  
Le 1<sup>er</sup> octobre 2014

Par

***Hériard-Dubreuil Nollet, Clothilde***  
Née le 12 septembre 1987 à Paris

Dirigée par Mr le Professeur Viillard, Marcel-Louis

Jury :

M. Le Professeur Perrot, Serge ..... Président

Mme Le Professeur Attal, Nadine

M. Le Professeur Serrie, Alain



**Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique  
de médecine générale en 2014  
Résumé**

**Contexte.** Les spécialités de fentanyl transmuqueux (FTM) ont fait leur apparition sur le marché français à partir de 2002 pour le traitement des accès douloureux paroxystiques du cancer. Les médecins généralistes représentent la majorité des prescriptions du FTM, et l'ANSM rapporte un mésusage de ces médicaments. Nous avons cherché à comprendre l'intégration en pratique de médecine générale de ces nouvelles spécialités et les conditions de leur prescription.

**Méthodes.** Nous avons mené une enquête de pratiques descriptive, transversale, à l'aide d'un questionnaire en ligne diffusé par courriel entre mars et juin 2014. 220 médecins généralistes, ayant un exercice libéral partiel ou exclusif, ont été pris en compte dans l'analyse des réponses obtenues. Les répondants étaient interrogés sur leurs habitudes de prescription de traitements antalgiques, leurs connaissances du FTM et de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), leurs habitudes de prescription du FTM, et les raisons d'une éventuelle utilisation hors AMM.

**Résultats.** 92,3% ont déjà entendu parler d'au moins une des spécialités de FTM et 51% en connaissent moyennement ou bien les caractéristiques principales. Les médecins citaient dans 41,1% des cas, comme raison de prescription, l'aspect pratique du FTM comme alternative à la voie orale. La première indication du FTM citée était les douleurs du cancer mais 62,5% faisaient état de conditions de prescription hors AMM.

**Conclusion.** Le mésusage du fentanyl transmuqueux en médecine générale est réel et important. Certaines indications hors AMM mériteraient d'être évaluées. Sensibiliser les prescripteurs à la notion de mésusage, et aux pathologies qui ne relèvent pas des opioïdes, est indispensable.

**Mots clés :** fentanyl, fentanyl transmuqueux, opioïdes, médecine générale, accès douloureux paroxystiques, cancer, douleur

**Transmucosal fentanyl in French general practice.  
Abstract**

**Background.** Transmucosal fentanyl (TMF) became available in France starting in 2002, carrying an indication for breakthrough pain related to cancer. GPs constitute the main source of TMF prescription, and the ANSM (French national drug security agency) recently reported important misuse and off-label use of TMF. We tried to understand how TMF was integrated in GPs' pain management strategy and the conditions under which it was prescribed.

**Methods.** We conducted a cross-sectional survey by emailing the link to an online questionnaire to French GPs between March and June 2014. The answers of 220 GPs, working at least part-time in a private surgery, were analyzed. Respondents were questioned on their habits in pain management, knowledge of TMF characteristics and labeled indications, habits in TMF prescription and reasons for possible off-label prescription.

**Findings.** 92.3% of GPs had already heard of least one form of TMF. 51% had a medium or good knowledge of TMF characteristics. The first reason to prescribe TMF was the non-invasive, non-oral route of administration for 41.1% of respondents. Cancer pain was the first indication reported for TMF, but 62.5% of respondents reported an off-label prescription condition.

**Interpretation.** Off-label use of TMF is real and frequent in general practice. Some off-label indications of TMF should be evaluated. Making prescribers aware of opioid misuse risks, and of pathologies which should never be cared for with opioids, should be a priority.

**Key words :** fentanyl, transmucosal fentanyl, opioids, general practice, family practice, breakthrough pain, cancer pain, pain

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| Liste des figures . . . . .                                | v         |
| Liste des tableaux . . . . .                               | vi        |
| Remerciements . . . . .                                    | 1         |
| Serment d'Hippocrate . . . . .                             | 3         |
| <b>Introduction</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1 Contexte</b>  | <b>5</b>  |
| 1.1 Le fentanyl transmuqueux (FTM) . . . . .               | 5         |
| 1.1.1 Histoire du fentanyl . . . . .                       | 5         |
| 1.1.2 Les spécialités de fentanyl transmuqueux . . . . .   | 5         |
| 1.1.3 Quelques notions de pharmacologie . . . . .          | 6         |
| 1.2 Les Accès Dououreux Paroxystiques (ADP) . . . . .      | 7         |
| 1.3 Traitement des ADP . . . . .                           | 8         |
| <b>2 Méthodes</b>  | <b>11</b> |
| 2.1 Recherches bibliographiques . . . . .                  | 11        |
| 2.2 Recueil des données . . . . .                          | 11        |
| 2.2.1 Choix de la méthode de recueil des données . . . . . | 11        |
| 2.2.2 Logiciel utilisé . . . . .                           | 11        |
| 2.2.3 Construction du questionnaire . . . . .              | 12        |
| 2.2.4 Diffusion du questionnaire . . . . .                 | 12        |
| 2.2.5 Validation et adaptation du questionnaire . . . . .  | 14        |
| 2.3 Traitement des données . . . . .                       | 15        |
| 2.3.1 Logiciels utilisés . . . . .                         | 15        |
| 2.3.2 Critères d'exclusion . . . . .                       | 15        |
| 2.3.3 Critères particuliers . . . . .                      | 15        |
| 2.3.4 Scores - Regroupements de réponses . . . . .         | 16        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>3</b> | <b>Résultats</b>   | <b>17</b> |
| 3.1      | Caractéristiques des répondants . . . . .                                    | 17        |
| 3.1.1    | Nombre de réponses . . . . .   | 17        |
| 3.1.2    | Questions de démographie . . . . .   | 18        |
| 3.2      | Pratique en soins palliatifs . . . . .                                       | 18        |
| 3.2.1    | Questions . . . . .  | 18        |
| 3.2.2    | Score A : Habitude du traitement de la douleur . . . . .                     | 22        |
| 3.3      | Connaissance des spécialités de fentanyl transmuqueux . . . . .              | 24        |
| 3.4      | Utilisation en pratique clinique du fentanyl transmuqueux . . . . .          | 27        |
| 3.4.1    | Questions . . . . .  | 27        |
| 3.4.2    | Score B : Connaissances sur les spécialités de FTM . . . . .                 | 34        |
| 3.5      | Indications de l'AMM du fentanyl transmuqueux . . . . .                      | 35        |
| 3.5.1    | Questions . . . . .  | 35        |
| 3.5.2    | Score C : Respect de l'AMM pour la prescription de FTM . . . . .             | 35        |
| 3.5.3    | Score D : Connaissance de l'AMM des spécialités de FTM . . . . .             | 39        |
| 3.6      | Prescription du fentanyl transmuqueux . . . . .                              | 39        |
| 3.6.1    | Questions . . . . .  | 40        |
| 3.6.2    | Score E : Habitudes de prescription de FTM . . . . .                         | 42        |
| 3.7      | Conclusion du questionnaire . . . . .  | 43        |
| <b>4</b> | <b>Discussion</b>  | <b>44</b> |
| 4.1      | Limites de l'étude . . . . .   | 44        |
| 4.2      | Résultats principaux . . . . .   | 45        |
| 4.3      | Le fentanyl transmuqueux en pratique clinique de médecine générale . . . . . | 47        |
| 4.3.1    | FTM et douleurs cancéreuses... . . . .                                       | 47        |
| 4.3.2    | ... FTM et douleurs non-cancéreuses? . . . . .                               | 48        |
| <b>5</b> | <b>Conclusion</b>  | <b>50</b> |
|          | <b>Bibliographie</b>   | <b>52</b> |
|          | <b>ANNEXES</b>   | <b>54</b> |
| <b>A</b> | <b>Questionnaire</b>   | <b>55</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>B Courriel de présentation de l'étude</b>      | <b>64</b> |
| <b>C Scores utilisés - Description</b>            | <b>65</b> |
| <b>D Note d'information ANSM - septembre 2013</b> | <b>71</b> |

# Table des figures

|      |   |    |
|------|---|----|
| 2.1  | Comportement des questions « charnières » dans le questionnaire. . . . .  | 13 |
| 3.1  | Nombre de patients pris en charge en soins palliatifs à domicile dans l'année . . . . .   | 20 |
| 3.2  | Travail avec un réseau / une équipe de soins palliatifs . . . . .   | 21 |
| 3.3  | Fréquence de prescription d'interdoses dans le traitement de la douleur en soins palliatifs . . . . .                           | 21 |
| 3.4  | Médicaments utilisés de façon habituelle, en interdoses . . . . .   | 23 |
| 3.5  | Score A . . . . .   | 24 |
| 3.6  | Niveau de connaissance des spécialités de FTM . . . . .   | 25 |
| 3.7  | Indications d'initiation d'un traitement par FTM - Question ouverte. . . . .  | 28 |
| 3.8  | Raisons du choix de fentanyl transmuqueux par rapport à d'autres antalgiques . . . . .  | 29 |
| 3.9  | Caractéristiques des douleurs conduisant à la prescription de fentanyl transmuqueux . . . . .                                   | 30 |
| 3.10 | Évaluation du progrès apporté par le FTM dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs (Échelle de 0 à 10). . . . . | 31 |
| 3.11 | Avantages et inconvénients du FTM . . . . .   | 32 |
| 3.12 | Estimation du prix d'une unité de FTM (en €). . . . .   | 33 |
| 3.13 | Score B . . . . .   | 34 |
| 3.14 | Connaissance des précisions de l'AMM des spécialités de fentanyl transmuqueux . . . . .   | 36 |
| 3.15 | Causes de prescription hors AMM. . . . .  | 37 |
| 3.16 | Score C . . . . .   | 38 |
| 3.17 | Score D . . . . .   | 39 |
| 3.18 | Nombre de patients ambulatoires ayant reçu du FTM dans l'année . . . . .  | 40 |



|      |  |    |
|------|--|----|
| 3.19 | Fréquence d'initiation d'une prescription de FTM . . . . .                       | 41 |
| 3.20 | Fréquence de reconduction de prescription de FTM . . . . .                       | 41 |
| 3.21 | Fréquence de prescription de FTM pour remplacer un autre<br>antalgique . . . . . | 42 |
| 3.22 | Score E . . . . .  | 43 |
| C.1  | Scores par groupes . . . . .   | 69 |

# Liste des tableaux

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.1 | Caractéristiques des répondants . . . . .                  | 19 |
| 3.2 | Mode de découverte des spécialités de FTM (en %) . . . . . | 26 |
| 3.3 | Utilisation du fentanyl transmuqueux (en %) . . . . .      | 31 |
| C.1 | Score A . . . . .  | 66 |
| C.2 | Score B . . . . .  | 67 |
| C.3 | Score C . . . . .  | 68 |
| C.4 | Score D . . . . .  | 69 |
| C.5 | Score E . . . . .  | 70 |

# Remerciements

Au P<sup>r</sup> Marcel-Louis VIALARD. Merci de m'avoir proposé si spontanément d'être mon directeur de thèse. Merci d'avoir dirigé ce travail, avec patience et disponibilité. Je n'en serais pas là sans vous. Je suis heureuse de continuer à profiter de vos enseignements pour cette année d'assistantat à venir.

Au P<sup>r</sup> Serge PERROT. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail et de présider ce jury.

Au P<sup>r</sup> Nadine ATTAL. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Au P<sup>r</sup> Alain SERRIE. Merci de votre accueil lors de ces 6 mois dans votre service, à la découverte du monde de la Douleur. J'ai beaucoup appris et n'oublierai pas de sitôt ce temps à Lariboisière. Merci de juger ce travail.

À Julien ROBERT et Myriam MEZZAROBA, pour les statistiques de cette thèse, qui leur doivent tout. Merci pour le temps que vous y avez consacré, votre patience et votre pédagogie.

À Gaspard LANCREY-JAVAL, pour ses conseils techniques éclairés sur le questionnaire.

À Philippe RICORDEAU, Christophe CHAIGNOT et de nouveau Myriam MEZZAROBA, de la CNAMTS, pour l'étude préliminaire qui m'a permis de justifier de l'intérêt de ce sujet. Merci de votre réactivité et votre gentillesse.

Aux D<sup>r</sup> Michel GENET (DRSM de Normandie), Erwan TREILLET (Lariboisière), Isabelle TASSIN (BSA) pour leur relecture patiente et bienveillante de ce travail et les précieux conseils et données fournis pour l'améliorer.

Aux D<sup>r</sup> Frédéric GUIRIMAND et Marc PERSOZ, à Ségolène, Marie-Claude, Jacques, Isabelle, Sibylle, Fanny, Lily, Oriane, Sandra, Célestine, Marie... pour la relecture du questionnaire, l'aide à sa diffusion, et autres détails.

À Patrick, pour ta patience infinie et ton soutien moral, matériel, technique, informatique (les graphiques, c'est toi, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X c'est toi), alimentaire, organisationnel... tout au long de ce travail.

## Et puis encore...

À Patrick. Merci pour tout<sup>∞</sup>.

À Papa, Maman, Sixtine. Jvktttg.

À mes beaux-parents, beaux-frères et belles-soeurs. J'ai beaucoup de chance d'avoir trouvé ma place parmi vous.

À Bonne-Maman. À toute ma famille.

À ceux qui sont partis trop tôt.

À ma sous-colle chérie : Jacko, Maricl, Ségo ; Fanny bien sûr.. et Tiph aux origines ;).

À Oriane, Cécile D., Victoire, Sabine, Sibylle, Lily, tous les ami(e)s de fac, mes co-internes passés et actuelles... c'est avec un peu de chacun(e) de vous aussi, que je suis devenue le médecin que je suis aujourd'hui.

À tous les médecins que j'ai croisés lors de mes stages, et de qui j'ai beaucoup appris.

À Gasp, Ol, Tanie, Irina, Charles, Amélie et tous les autres... merci pour ces années d'amitié.

AMDG.

# Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

*Bulletin de l'Ordre des médecins, 1996, n° 4, p. 4*

# Introduction

Le fentanyl est une molécule apparue dans les années 1950 [1], et utilisée depuis en anesthésie et réanimation. Le fentanyl a ensuite trouvé, dans les années 1990, une place dans le traitement des douleurs chroniques, cancéreuses ou non, utilisé par voie transdermique (patchs de Durogésic<sup>®</sup>, Matrifen<sup>®</sup>).

Depuis 2002 sont apparues des présentations de fentanyl « à action rapide » par voie transmuqueuse, buccale puis nasale, qui sont recommandées dans le « traitement des accès douloureux paroxystiques, chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond morphinique (au moins 60 mg d'équivalent morphine orale par 24h), pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse » [2].

Sept spécialités de fentanyl transmuqueux sont commercialisées en France en 2014 : ABSTRAL<sup>®</sup>, ACTIQ<sup>®</sup>, BREAKYL<sup>®</sup>, EFFENTORA<sup>®</sup>, INSTANYL<sup>®</sup>, PECFENT<sup>®</sup> et RECIVIT<sup>®</sup>.

Ces spécialités rentrent peu à peu dans l'arsenal thérapeutique des médecins généralistes [3], alors qu'elles sont déjà bien connues des services de Douleur et Soins Palliatifs. Certains médecins généralistes ne les connaissent que très peu, ou pas du tout. D'après les chiffres fournis par la CNAMTS [4], 16 461 médecins généralistes en France, soit 18% [5], ont prescrit au moins une fois une de ces spécialités en 2012.

Ces spécialités de fentanyl transmuqueux (FTM) semblent aussi faire l'objet d'utilisation hors AMM, utilisation qui serait en augmentation d'après un point d'information de l'ANSM de septembre 2013 [6], inspiré d'un rapport de la Commission des Stupéfiants et Psychotropes<sup>1</sup>.

Comment les médecins généralistes ont-ils intégré dans leur pratique les spécialités de fentanyl transmuqueux ? En connaissent-ils les intérêts, le mode d'action, les inconvénients, les conditions de prescription ? Je me suis proposé de répondre à ces questions, par une étude transversale, auprès de médecins généralistes et d'internes de médecine générale en France.

---

1. annexe D, page 71

# Chapitre 1

## Contexte

### 1.1 Le fentanyl transmuqueux (FTM)

#### 1.1.1 Histoire du fentanyl

Le fentanyl est une molécule apparue dans les années 1950, développée par le chimiste Janssen, fondateur de la firme pharmaceutique du même nom [1].

Utilisée en anesthésie pendant des années, elle fut peu à peu remplacée par son analogue, le sufentanil.

Le fentanyl étant très liposoluble, son absorption digestive est limitée, rendant difficile le développement d'une forme orale. C'est dans les années 1990 que l'apparition de la forme transdermique de fentanyl (aujourd'hui commercialisée sous les noms de Durogésic<sup>®</sup>, Matrifen<sup>®</sup>) a permis une utilisation pour le traitement de la douleur hors du bloc opératoire, chez des patients recevant déjà un traitement par opioïdes au long cours.

Enfin, à partir du début des années 2000 sont apparues des nouvelles présentations de fentanyl par voie transmuqueuse : buccale ou nasale.

#### 1.1.2 Les spécialités de fentanyl transmuqueux

Sept spécialités de fentanyl transmuqueux sont actuellement utilisées en France, cinq formes « sèches » et deux formes nasales :

- ABSTRAL<sup>®</sup> comprimé sublingual
- ACTIQ<sup>®</sup> applicateur buccal
- BREAKYL<sup>®</sup> film orodispersible
- EFFENTORA<sup>®</sup> comprimé gingival
- INSTANYL<sup>®</sup> spray nasal
- PECFENT<sup>®</sup> spray nasal

— RECIVIT<sup>®</sup> comprimé sublingual

D'autres spécialités sont commercialisées ailleurs ou en cours de développement : SUBSYS<sup>®</sup> spray sublingual, TAIFUN<sup>®</sup> inhalateur de poudre...

Chaque spécialité a ses propres posologies, et son propre protocole de titration (paliers de doses, délai entre deux prises...). Les spécialités de fentanyl transmuqueux ne sont pas interchangeables sans une nouvelle titration adaptée au produit utilisé : les profils d'absorption sont différents, et pour les formes orales, une absorption digestive partielle est connue, responsable d'un deuxième pic retardé à anticiper [7].

Les spécialités de fentanyl transmuqueux ont obtenu une AMM pour le *traitement d'accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.*

*Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique, par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.*

*Les patients sous traitement opioïde de fond sont ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, au moins 25 µg par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.*

### 1.1.3 Quelques notions de pharmacologie

Le fentanyl est un opioïde de synthèse dérivé de la péthidine, agoniste pur des récepteurs aux opioïdes ( $\mu$  surtout,  $\delta$  et  $\kappa$ ) [8], cousin de l'alfentanil et du sufentanil.

#### Pharmacocinétique

Le fentanyl est un puissant opioïde liposoluble (800 fois plus que la morphine, molécule très peu liposoluble) [9], ce qui (entre autres raisons) lui permet de diffuser à travers la barrière hémato-encéphalique plus rapidement que la morphine. Cette diffusion rapide s'effectue dans un sens comme dans l'autre, expliquant son plus faible délai d'action, mais aussi sa plus faible durée d'action par rapport à la morphine. On sait qu'ensuite le fentanyl s'accumule dans les muscles et les graisses, d'où il peut être relargué à distance : sa demi-vie est plus longue que celle de la morphine [7]. Le métabolisme est hépatique, via l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les métabolites du fentanyl sont tous inactifs et éliminés par voie rénale, ce qui permet son utilisation en cas d'insuffisance rénale sans adaptation de posologie.



## Pharmacodynamie

Par rapport à la morphine, le fentanyl a une forte affinité pour les récepteurs aux opioïdes, et une activité intrinsèque importante (de plus faibles doses sont nécessaires pour obtenir le même effet). Le fentanyl est un agoniste pur des récepteurs opioïdes  $\mu$ , qui se trouvent au niveau cérébral, médullaire et périphérique (entérique). Il entraîne :

- Effet analgésique constant, intense, rapide, dose-dépendant ;
- Baisse de la vigilance ;
- Dépression respiratoire, avec possible rigidité thoracique ;
- Nausées, vomissements ;
- Constipation ;
- Réduction du réflexe de toux.

Les effets indésirables du fentanyl sont donc ceux de tous les opioïdes. La rigidité thoracique est liée à la puissance du produit, elle se rencontre couramment avec le fentanyl et le sufentanil et rarement avec la morphine. Elle correspond à une résistance à l'ampliation thoracique, ressentie comme une oppression par le patient. On l'observe surtout lors d'une injection intraveineuse, et d'autant plus si l'injection est rapide et la dose élevée.

À ces effets du fentanyl administré par voie systémique, on peut ajouter les réactions locales qui sont spécifiques aux spécialités de FTM (annexe D) :

- en cas d'administration par voie buccale :
  - douleurs et irritations de la muqueuse buccale,
  - ulcères,
  - détérioration de l'état dentaire<sup>1</sup> (caries, perte de dents partielle, voire totale) ;
- en cas d'administration par voie nasale :
  - sensation de gêne nasale,
  - rhinorrhée,
  - épistaxis,
  - perforation de la cloison nasale.

## 1.2 Les Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)

Le terme d'Accès Dououreux Paroxystique (ADP) dérive de l'anglais « Breakthrough Pain », ou BTP, apparu à la fin des années 1980 [10].

Les ADP sont définis par la HAS<sup>2</sup> comme des « accès douloureux transitoires et spontanés, pouvant survenir malgré un traitement de fond par opioïde à posologie stable, chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Les ADP ne surviennent sans relation ni avec la dose,

---

1. En particulier pour Actiq®

2. Haute Autorité de Santé

ni avec le rythme d'administration du traitement de fond » (et sont donc à distinguer des « douleurs de fin de dose ») [11]. Le paroxysme de l'ADP est atteint en moins de 3 minutes ; dans plus de 50% des cas, l'ADP dure plus de 30 minutes.

Dans la revue Cochrane d'octobre 2013 [12], l'équipe de Zeppetella définit un ADP comme une *exacerbation douloureuse transitoire, survenant malgré une douleur de fond d'origine cancéreuse relativement stable et contrôlée, d'incidence rapide (pic souvent atteint en moins de 3 minutes), sévère en intensité, et cédant spontanément en 30 minutes en moyenne*. Elle décrit classiquement 2 sous-types d'ADP :

- Douleurs provoquées, déclenchées par des facteurs comme le mouvement, la toux, la marche, le passage en position assise ou debout, la défécation... Les causes sont donc soit prévisibles et peuvent être anticipées, soit imprévisibles (spasmes intestinaux, flatulences...).
- Douleurs spontanées, apparaissant sans relation avec une activité ou sans facteur déclenchant identifié.

Il n'existe donc pas de consensus sur la définition d'un ADP. Cette notion est complexe et inclut une grande variabilité de phénomènes [13]. En effet, certains auteurs parlent d'ADP en dehors des douleurs du cancer, d'autres ne citent pas la notion de douleur de fond, d'autres encore incluent dans les ADP les douleurs dites « de fin de dose », qui relèvent plutôt d'une adaptation du traitement de fond. Ces nuances expliquent en partie la grande variabilité de prévalence des ADP chez les patients cancéreux selon les essais, allant de 19 à 95% [12].

De façon similaire, aucune échelle d'évaluation n'est cliniquement validée pour rechercher l'existence d'ADP chez les patients, bien qu'au moins 10 outils différents soient recensés [13].

Enfin, certains auteurs posent la question des raisons de l'explosion du terme d'ADP, comme réalité clinique, ou comme efforts des laboratoires pharmaceutiques pour développer de nouvelles approches pharmacologiques [14, 13]. Le flou autour de la définition d'un ADP risque de voir s'élargir les indications du médicament et d'entraîner mésusage voire dépendance.

Nous retiendrons dans ce travail la définition de la revue Cochrane d'octobre 2013, citée ci-dessus en caractères italiques, qui est la plus consensuelle.

## 1.3 Traitement des ADP

### Principes généraux

Les ADP sont des accès douloureux intenses, d'apparition rapide, et de durée courte. Le traitement « idéal » d'un ADP permettrait donc de répondre

à la fois à la montée d'intensité rapide de la douleur et à son caractère transitoire (durée moyenne de 30 minutes).

Avant de traiter, il convient de respecter plusieurs étapes :

- Equilibration du traitement de fond : on ne peut, en fait, parler d'ADP que dans le cas où le traitement de fond est équilibré [15] : il n'y a pas lieu de proposer un traitement intercurrent aussi puissant lorsqu'une titration efficace sur la douleur de fond n'a pas été réalisée.
- Traitement de la cause s'il est possible : radiothérapie des métastases osseuses, cimentoplastie, traitement laxatif, traitement anti-tussif... [14].
- Caractérisation de la plainte douloureuse : on ne traite pas un ADP neuropathique avec du fentanyl.

## Médicaments disponibles

Les traitements « classiques » des pics douloureux dans le cancer sont les morphiniques par voie orale, à Libération Immédiate (LI) : morphine (Actiskénan<sup>®</sup>, Oramorph<sup>®</sup>, Sévrédol<sup>®</sup>) et oxycodone (Oxynorm<sup>®</sup>, Oxynormo<sup>®</sup>).

Or ces traitements ont un délai d'action de 45 à 60 minutes, et une durée d'action de 4 à 6h. Ils sont donc adaptés à des ADP prévisibles, à condition de les administrer assez longtemps à l'avance. En revanche, dans le cas d'ADP imprévisibles, ils sont susceptibles de commencer leur action et leurs effets secondaires lorsque l'ADP sera, en fait, déjà terminé, et ce pendant plusieurs heures.

En milieu hospitalier, il faut rajouter à ce délai d'action, le délai souvent long entre le moment où le patient « sonne », et le moment effectif où il pourra ingérer le médicament.

Une possibilité est bien entendu la PCA<sup>3</sup> de morphine, qui délivre à la demande du patient, un bolus agissant en 5 à 15 minutes. La PCA nécessite une voie d'administration (intraveineuse ou sous-cutanée) branchée en permanence, un matériel particulier (pompe) et la proximité d'un personnel formé à son utilisation (recharge, maintenance, programmation, dispositifs de sécurité d'administration...). Ces contraintes peuvent freiner sa mise en oeuvre, notamment à domicile avec la nécessité d'une hospitalisation à domicile (HAD) ou d'une IDE libérale formée, ou chez un patient encore relativement mobile. D'autre part, d'un point de vue purement pharmacodynamique, la morphine administrée lors du bolus a une durée d'action de 4h.

---

3. Patient Controlled Analgesia, ou analgésie contrôlée par le patient.

## De nouvelles options reconnues

On recherche donc un traitement d'action rapide et de durée d'action courte. Les différentes spécialités de fentanyl transmuqueux (FTM) ne sont pas invasives, et répondent bien à ce cahier des charges, si ce n'est leur coût qui reste très élevé : de 6,29€ (Recivit<sup>®</sup>) à 9,09€ (Actiq<sup>®</sup>) par dose, c'est-à-dire pour une seule prise. À titre de comparaison, une gélule d'Actiskénan<sup>®</sup> coûte entre 0,19 et 0,50€, et un comprimé d'Oxynorm<sup>®</sup> entre 0,25 et 0,76€ selon le dosage<sup>4</sup>.

Dans une stratégie de traitement de la douleur cancéreuse, la première étape reste l'équilibration minutieuse du traitement de fond, avec la prescription d'interdoses opioïdes par voie orale. En cas de contrôle sous-optimal (délai d'action, durée d'action, tolérance..) des ADP persistants, le fentanyl transmuqueux est alors une option appropriée. C'est en tout cas l'avis de recommandations récentes :

- de l'EAPC<sup>5</sup> en 2012 [15], qui confirme que les spécialités de fentanyl transmuqueux sont utilisables pour les ADP du cancer, dans les cas où un délai et une durée d'action plus courts sont recherchés.
- de l'institut britannique NICE<sup>6</sup> en 2012, qui recommande de n'utiliser le fentanyl transmuqueux qu'en deuxième intention [16],
- de la revue Cochrane d'octobre 2013 [12], qui conseille d'utiliser le fentanyl transmuqueux si le traitement opioïde par voie orale est jugé inadapté.

Comme pour toutes les interdoses, et notamment en raison du coût unitaire des spécialités de fentanyl transmuqueux, le traitement de fond doit être réévalué au-delà de 4 ADP par 24h.

---

4. au 11 août 2014 sur [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)

5. European Association for Palliative Care

6. National Institute for Health and Clinical Excellence

# Chapitre 2

## Méthodes

### 2.1 Recherches bibliographiques

Les recherches bibliographiques ont été faites en utilisant PubMed, ScienceDirect, Scopus, Embase et rassemblées par le logiciel *Zotero*, entre juin 2013 et août 2014, en utilisant les mots-clés « fentanyl », « transmu-cosal fentanyl », « opioïds », « breakthrough pain », « cancer pain », « ge-neral practice », « general practitioner », « family doctor » combinés selon plusieurs possibilités. J'ai également été consulter des sites d'institutions connues comme la HAS<sup>1</sup>, l'ANSM<sup>2</sup> (ex-AFSSAPS), l'EAPC<sup>3</sup>, le NICE<sup>4</sup> britannique.

### 2.2 Recueil des données

#### 2.2.1 Choix de la méthode de recueil des données

En l'absence de financement pour cette étude, j'ai choisi de diffuser le questionnaire par courrier électronique.

#### 2.2.2 Logiciel utilisé

Pour le recueil des données, j'ai choisi le logiciel en ligne *Google Forms* (*Google Formulaires*), qui permet de réaliser simplement un questionnaire en ligne, et de le diffuser via un lien envoyé par courriel. Les répondants

- 
1. Haute Autorité de Santé
  2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
  3. European Association for Palliative Care
  4. National Institute for Health and Clinical Excellence

remplissent directement le questionnaire en ligne, à l'aide de leur propre navigateur internet. Le logiciel *Google Forms* génère automatiquement un tableur de style *Microsoft Excel*, via le logiciel *Google Spreadsheet*, qui contient toutes les réponses. L'utilisation du logiciel est gratuite. J'ai utilisé mon compte Google personnel pour la gestion du questionnaire.

### 2.2.3 Construction du questionnaire

Le questionnaire se trouve en annexe A, page 55. Il comprend 32 questions, organisées en 18 questions fermées, 8 questions fermées avec un code ouvert, 3 questions ouvertes, et 3 questions ouvertes numériques.

#### Organisation des questions

Les questions sont organisées en 7 parties différentes, correspondant à chacune 1 page internet.

1. *Caractéristiques des répondants* : Données démographiques et mode d'exercice.
2. *Pratique en soins palliatifs* : Volume de situations rencontrées et habitudes de prescription.
3. *Connaissance des spécialités de fentanyl transmuqueux* : Recensement des spécialités connues et premiers contacts avec ces médicaments.
4. *Utilisation en pratique clinique du fentanyl transmuqueux* : Indications, traitement de fond associé.
5. *Indications de l'AMM du fentanyl transmuqueux* : Connaissance de l'AMM.
6. *Prescription du fentanyl transmuqueux* : Volume et aisance de prescription ambulatoire.
7. *Conclusion du questionnaire*

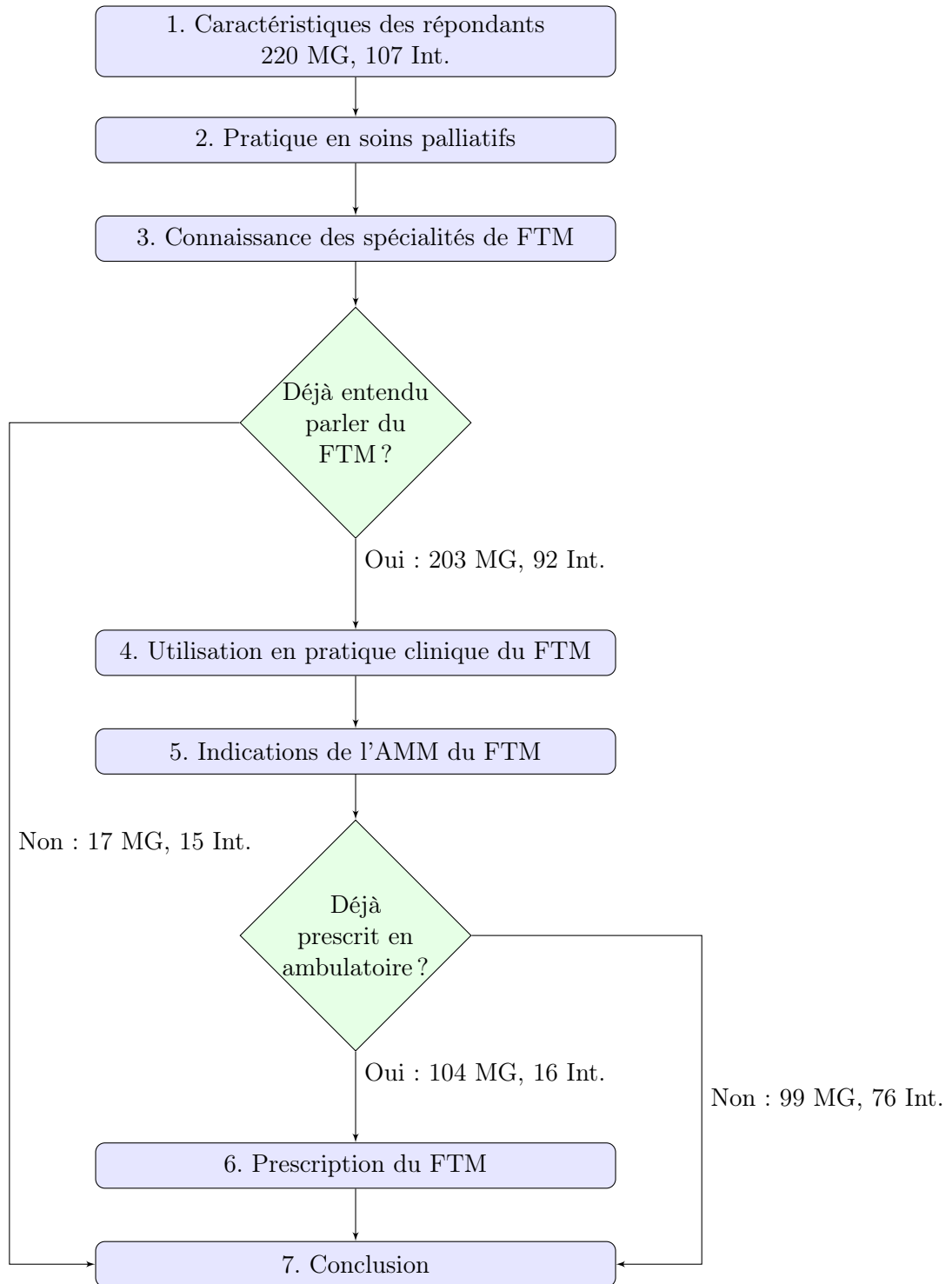
#### Questions « charnières »

Tous les répondants ne répondent pas à chaque partie : le questionnaire comprend deux questions « charnières », organisées selon la figure 2.1, page 13.

### 2.2.4 Diffusion du questionnaire

Le lien vers le questionnaire a été envoyé par courrier électronique (présenté en annexe B, page 64), à partir du 19 mars 2014 :

FIGURE 2.1 – Comportement des questions « charnières » dans le questionnaire.



- à tous les internes<sup>5</sup> et médecins de ma connaissance (amis, co-internes et anciens co-internes, maîtres de stages ambulatoires, relations diverses...),
- à la mailing-list du DESC « Médecine de la Douleur - Médecine palliative », avec l'accord du coordinateur régional du DESC (Pr Marcel-Louis Viallard),
- à des médecins généralistes inscrits sur deux sites d'annonces de remplacement en médecine générale ([www.snjmg.org](http://www.snjmg.org), [www.mgfrance.org](http://www.mgfrance.org)), et dont les adresses courriel sont publiques sur le site.

J'ai invité ces personnes à transmettre à leur tour le questionnaire aux internes en médecine générale et aux médecins généralistes de leur connaissance.

La diffusion par la suite ne m'est donc pas connue.

La dernière réponse prise en compte dans le questionnaire a été enregistrée le 5 juin 2014.

### 2.2.5 Validation et adaptation du questionnaire

**Validation avant diffusion** Le questionnaire a été diffusé à une dizaine d'internes, à un médecin généraliste, ainsi qu'à un chef de groupe du département Politique - Opinion d'un institut d'études. Suite à leurs conseils et retours sur le questionnaire, celui-ci a pris peu à peu sa forme définitive telle qu'elle est présentée en annexe A, page 55.

**29 réponses enregistrées - 23 mars 18h24** « Avez-vous une idée du coût d'UNE unité (= une prise) de fentanyl transmuqueux ? » modifié en : « À votre avis, combien coûte UNE unité (= une prise) de fentanyl transmuqueux ? » car plusieurs personnes, à la première question, répondent « non » ou « aucune ».

**185 réponses enregistrées - 7 avril 23h12** « L'auteure n'a aucun conflit d'intérêts et n'est pas financée pour cette étude. » Ajouté au paragraphe de « Présentation de l'étude » suite à plusieurs remarques me demandant mon mode de financement ou le nom du laboratoire qui me soutient.

**381 réponses enregistrées - 20 mai 21h47** Modification des questions :

---

5. Le but de l'étude est d'interroger des médecins généralistes. Le choix de diffusion aux internes me permettait d'une part de comparer leurs réponses à celles de médecins généralistes, et d'autre part de toucher par leur biais plus de médecins, car il m'a été bien plus facile de trouver des adresses courriel d'internes que de médecins généralistes.



- « Vous êtes ?... » : Ajout du choix « Remplaçant en médecine générale »
- « Année d'installation (pour les internes : année de l'ECN) », ajout de « pour les remplaçants : année du début de remplacement ».

## 2.3 Traitement des données

### 2.3.1 Logiciels utilisés

Les réponses au questionnaire ont été analysées à partir du logiciel *Google Spreadsheet*, un tableau contenant toutes les réponses étant généré de façon automatique via le *Google Form*. Les données ont ensuite été transférées vers *Microsoft Excel*, où une partie du traitement des données a été effectuée, et notamment le recodage des questions ouvertes.

Les adresses courriel rentrées n'ont été utilisées que pour identifier les doublons et adresser par la suite, à ceux qui le souhaitent, les éléments proposés (résultats de l'étude,...). Elles ont été ignorées lors des analyses statistiques.

Les analyses statistiques ont été faites sur le logiciel *SAS 9.3*. Les données n'ont fait l'objet d'aucun redressement statistique.

### 2.3.2 Critères d'exclusion

Les répondants qui n'étaient pas médecins généralistes ni internes en médecine générale ont été exclus.

Parmi les médecins généralistes, ceux qui n'avaient pas d'exercice libéral ont également été exclus (via les réponses à la QUESTION 1, QUESTION 8 et QUESTION 9<sup>6</sup>).

### 2.3.3 Critères particuliers

QUESTION 1 : avant la modification de la question (cf page 14), plusieurs répondants ont coché la case « Autre » en spécifiant « médecin remplaçant », ou « médecin remplaçant en médecine générale ». Nous avons considéré que les « médecins remplaçants » étaient tous médecins généralistes, car la structure de la question (les répondants avaient le choix entre « Médecin généraliste », « Interne en médecine générale » et « Autre ») amenait les répondants écrivant « médecin remplaçant » dans la case « Autre » à indiquer leur spécialité, si par hasard ils n'étaient pas médecins généralistes.

---

6. cf. questionnaire en annexe A, page 55

### **2.3.4 Scores - Regroupements de réponses**

Les réponses au questionnaire ont été analysées une par une, mais aussi regroupées par certains types de questions : chaque réponse définissant une note, le total exprime ainsi un « score » de connaissances pour chaque répondant. Le détail du calcul des scores se trouve en annexe C, page 65.

#### **Score A : Habitudes dans le traitement de la douleur**

- QUESTION 12
- QUESTION 13

#### **Score B : Connaissances sur les spécialités de FTM**

- QUESTION 14
- QUESTION 18
- QUESTION 19
- QUESTION 20

#### **Score C : Respect de l'AMM pour la prescription de FTM**

- QUESTION 20
- QUESTION 21

#### **Score D : Connaissance de l'AMM des spécialités de FTM**

- QUESTION 22

#### **Score E : Habitudes de prescription de FTM**

- QUESTION 28
- QUESTION 30
- QUESTION 31
- QUESTION 32

# Chapitre 3

## Résultats

### 3.1 Caractéristiques des répondants

#### 3.1.1 Nombre de réponses

387 réponses au questionnaire ont été enregistrées par *Google Forms*, entre le 19 mars 2014 et le 5 juin 2014.

Il est impossible de calculer un taux de réponse, la diffusion du questionnaire m'étant inconnue.

6 réponses appartenaient à la phase de test du questionnaire et ont été exclues.

1 doublon a été identifié.

53 réponses ont été exclues, car les répondants n'étaient pas médecins généralistes, ou n'avaient pas d'exercice libéral, dont :

- 43 médecins généralistes ayant une activité hospitalière exclusive (souvent des médecins assistants en service de douleur/soins palliatifs, dont les réponses sont liées au mode de diffusion via la mailing-list du DESC Douleur et Soins Palliatifs)
- 6 médecins généralistes ayant une activité « Autre » (non précisée) exclusive, c'est-à-dire pas d'exercice libéral.
- Un médecin généraliste ayant une activité exclusive en réseau de soins (douleur, soins palliatifs, oncologie..)
- Une pédiatre
- Un pharmacien
- Un « médecin en SSR gériatrique »

Au total, **327 réponses** ont été utilisées pour l'analyse.

### 3.1.2 Questions de démographie

220 répondants (67,3%) étaient des médecins généralistes, dont au moins 62 (28% des médecins) étaient des médecins remplaçants (certains ne l'ont pas précisé). Médecins installés et remplaçants ont été analysés ensemble.

107 répondants (32,7%) étaient des internes en médecine générale.

Le tableau 3.1, page 19 en présente les caractéristiques principales.

La figure 2.1, page 13 montre la répartition des répondants au fur et à mesure du questionnaire.

### Formation spécifique des répondants

La case « Autre » permettait de relever des formations spécifiques pouvant influencer les connaissances en prescription d'antalgiques. Les formations en pédiatrie, gynécologie, antibiothérapie, montagne, hypnose médicale, médecine manuelle, ostéopathie, médecine du sport, expertise médico-légale en dommage corporel, médecine hyperbare, acupuncture, nutrition, homéopathie, action humanitaire, médecine tropicale, psychanalyse, immunité et SIDA, mésothérapie, phytothérapie, infectiologie ont été considérées comme n'influençant pas la connaissance en prescription d'antalgiques. Le répondant ayant écrit « médecin coordinateur en EHPAD » a été considéré comme ayant une formation en Gériatrie.

### Exercice hospitalier des répondants

18 médecins (28,1%) déclaraient avoir un exercice hospitalier partiel. Parmi ceux-ci, 2 (11,1%) disaient travailler en service de médecine palliative, 3 (16,7%) en médecine d'urgence, 4 (22,2%) en gériatrie. Parmi les répondants ayant coché la case « Autre » (66,7%), on trouve :

- 3 personnes exerçant dans des services généralistes (Médecine, PASS)
- 2 personnes en pédiatrie
- 2 personnes en soins psychiatriques ou CMP
- 4 personnes dans des services divers (vaccinations, SSR, gastro-entérologie, unité pour personnes sourdes et malentendantes)

## 3.2 Pratique en soins palliatifs

### 3.2.1 Questions

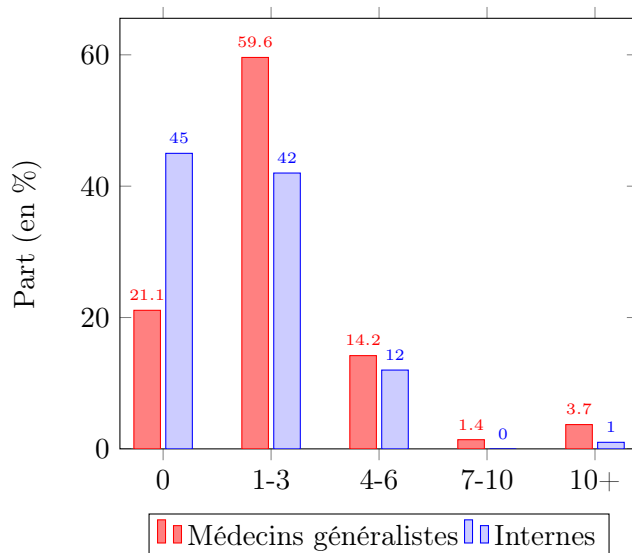
**Q10 - Combien de patients en situation palliative à domicile avez-vous pris en charge au cours des 12 derniers mois ?**

Cf figure 3.1, page 20.

TABLE 3.1 – Caractéristiques des répondants

|                             |                     | <b>Médecins généralistes</b> | <b>Internes</b> |
|-----------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Effectif</b>             |                     | 220 (67,3 %)                 | 107 (32,7 %)    |
| <b>Sexe Masculin</b>        |                     | 31,4 %                       | 21,5 %          |
| <b>Année d'installation</b> | 1975 - 1999         | 12,5 %                       | -               |
|                             | 2000 - 2004         | 36,1 %                       | -               |
|                             | 2010 - 2014         | 51,4 %                       | -               |
| <b>Région</b>               | Aquitaine           | 31,4 %                       | 14,0 %          |
|                             | Île-de-France       | 19,5 %                       | 62,6 %          |
|                             | Midi-Pyrénées       | 10,0 %                       | 3,7 %           |
|                             | Rhône-Alpes         | 7,7 %                        | 6,5 %           |
|                             | PACA                | 5,5 %                        | 2,8 %           |
|                             | Autres              | 25,9 %                       | 10,4 %          |
| <b>Formation</b>            | Aucune              | 54,8 %                       | 57 %            |
|                             | Douleur             | 1,8 %                        | 9,3 %           |
|                             | Soins palliatifs    | 5,0 %                        | 8,4 %           |
|                             | Urgences            | 4,6 %                        | 10,3 %          |
|                             | Gériatrie           | 3,7 %                        | 1,9 %           |
|                             | Gynécologie         | 11,4 %                       | 12,2 %          |
|                             | Spécialité médicale | 10,0 %                       | 5,6 %           |
|                             | Pédiatrie           | 6,4 %                        | 3,7 %           |
|                             | Autres              | 11,9 %                       | 1,9 %           |
| <b>Condition d'exercice</b> | Rural               | 14,1 %                       | -               |
|                             | Semi-rural          | 42,9 %                       | -               |
|                             | Urbain              | 42,9 %                       | -               |
| <b>Type d'exercice</b>      | Libéral             | 20,9 % (Partiel)             | -               |
|                             |                     | 79,1 % (Exclusif)            | -               |
|                             | Hospitalier         | 28,1 % (Partiel)             | -               |
|                             | Réseau              | 5,5 % (Partiel)              | -               |
|                             | Autre               | 36,4 % (Partiel)             | -               |
| <b>Stages ambulatoires</b>  | 0 à 2 mois          | -                            | 7,4 %           |
|                             | 2 à 6 mois          | -                            | 58,9 %          |
|                             | 6 à 8 mois          | -                            | 2,8 %           |
|                             | Plus de 8 mois      | -                            | 30,8 %          |

FIGURE 3.1 – Nombre de patients pris en charge en soins palliatifs à domicile dans l'année



La différence entre médecins et internes était statistiquement significative pour cette question ( $p=0,0003$ ).

Parmi les médecins prenant en charge plus de 7 patients en situation palliative à domicile dans l'année ( $n=11$  [5,0%]) :

- 63,6% exerçaient en rural ( $p<0,0001$ ),
- 36,4% avaient une formation en médecine palliative ( $p=0,0005$ ), 27,3% en gériatrie ( $p=0,01$ ), 18,2% en douleur ( $p=0,0006$ ) et 18,2% en médecine d'urgence ( $p=0,007$ )
- 54,5% disaient travailler souvent ou toujours avec un réseau de soins palliatifs.

#### Q11- Travaillez-vous en lien avec un réseau / une équipe de soins palliatifs ?

Cf figure 3.2, page 21.

La différence entre médecins et internes était statistiquement significative pour cette question ( $p<0,0001$ ). Les tests statistiques ne permettaient pas de mettre en évidence de caractéristique particulière chez les médecins travaillant plus souvent avec une équipe de soins palliatifs.

#### Q12 - Dans le traitement de la douleur en soins palliatifs, prescrivez-vous des "interdoses" ?

Cf figure 3.3, page 21

FIGURE 3.2 – Travail avec un réseau / une équipe de soins palliatifs

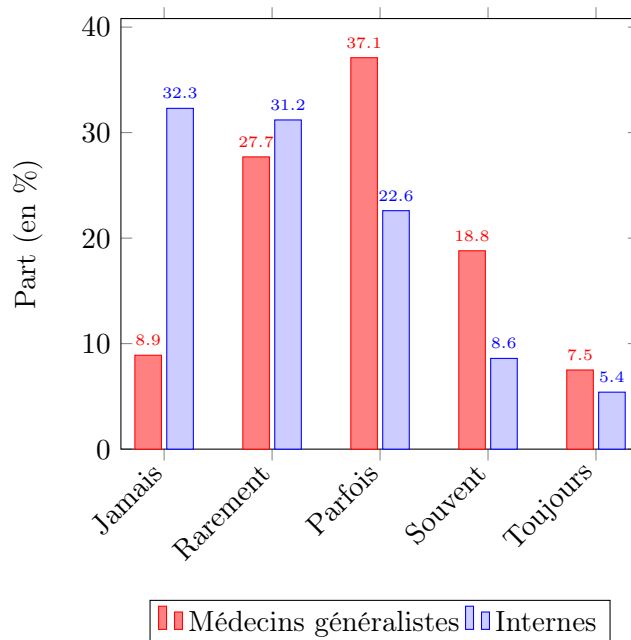
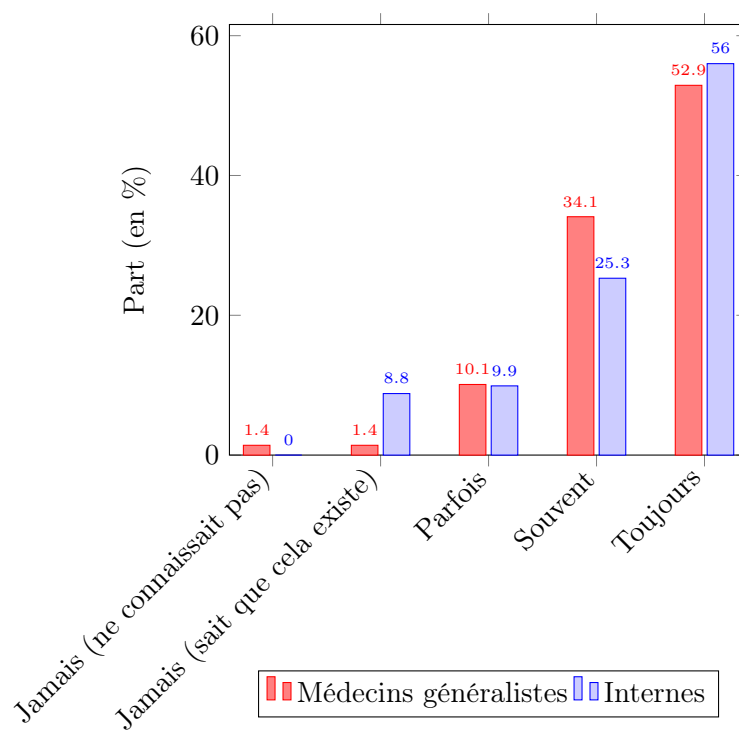


FIGURE 3.3 – Fréquence de prescription d'interdoses dans le traitement de la douleur en soins palliatifs



### Q13 - Pour ces interdoses, quel(s) médicament(s) avez-vous l'habitude d'utiliser ?

Cf figure 3.4, page 23

Dans les réponses « Autre » ressortait le néfopam (Acupan<sup>®</sup>) chez 2 répondants. J'avais en effet oublié d'inclure cette possibilité, la case aurait probablement été cochée plus souvent si cela n'avait pas été le cas. 1 répondant cite la kinésithérapie.

### 3.2.2 Score A : Habitude du traitement de la douleur

Le score A est calculé à partir des QUESTIONS 12 et 13. Le détail du calcul se trouve au tableau C.1, page 66.

- QUESTION 12 : Les répondants recevaient 1 point s'ils prescrivaient « Parfois » des interdoses, 2 points s'ils en prescrivaient « Souvent » ou « Toujours ».
- QUESTION 13 : Les répondants recevaient 1 point par médicament qu'ils déclaraient avoir l'habitude d'utiliser comme interdose, et pouvant être strictement utilisé comme tel (médicament à Libération Immédiate (LI), utilisé à la demande, en complément d'un traitement de fond par la même molécule administré de façon systématique.). Par exemple, 0 point pour le paracétamol, 1 point pour la morphine injectable.

Les résultats du score A se trouvent à la figure 3.5, page 24. Le maximum de points possible pour ce score était de 12.

La différence entre médecins et internes n'était pas statistiquement significative pour les résultats du score A.

18,0% des médecins généralistes obtenaient un score  $\geq 7$ , c'est-à-dire qu'ils utilisaient de façon habituelle au moins 3 molécules différentes comme interdoses, selon au moins 2 présentations différentes (cp, solution buvable, injectable..) <sup>1</sup>.

Le score A était amélioré de façon statistiquement significative chez les répondants médecins :

- ayant reçu une formation spécifique en Douleur ( $p=0,01$ )
- ayant reçu une formation spécifique en Médecine palliative ( $p<0,0001$ )
- ayant un exercice rural ( $p=0,04$ )
- prenant en charge plus de patients en situation palliative par an ( $p<0,0001$ )
- travaillant plus souvent avec un réseau/une équipe de soins palliatifs ( $p=0,001$ )

---

1. cf répartition des scores en groupes, figure C.1 page 69.



FIGURE 3.4 – Médicaments utilisés de façon habituelle, en interdoses

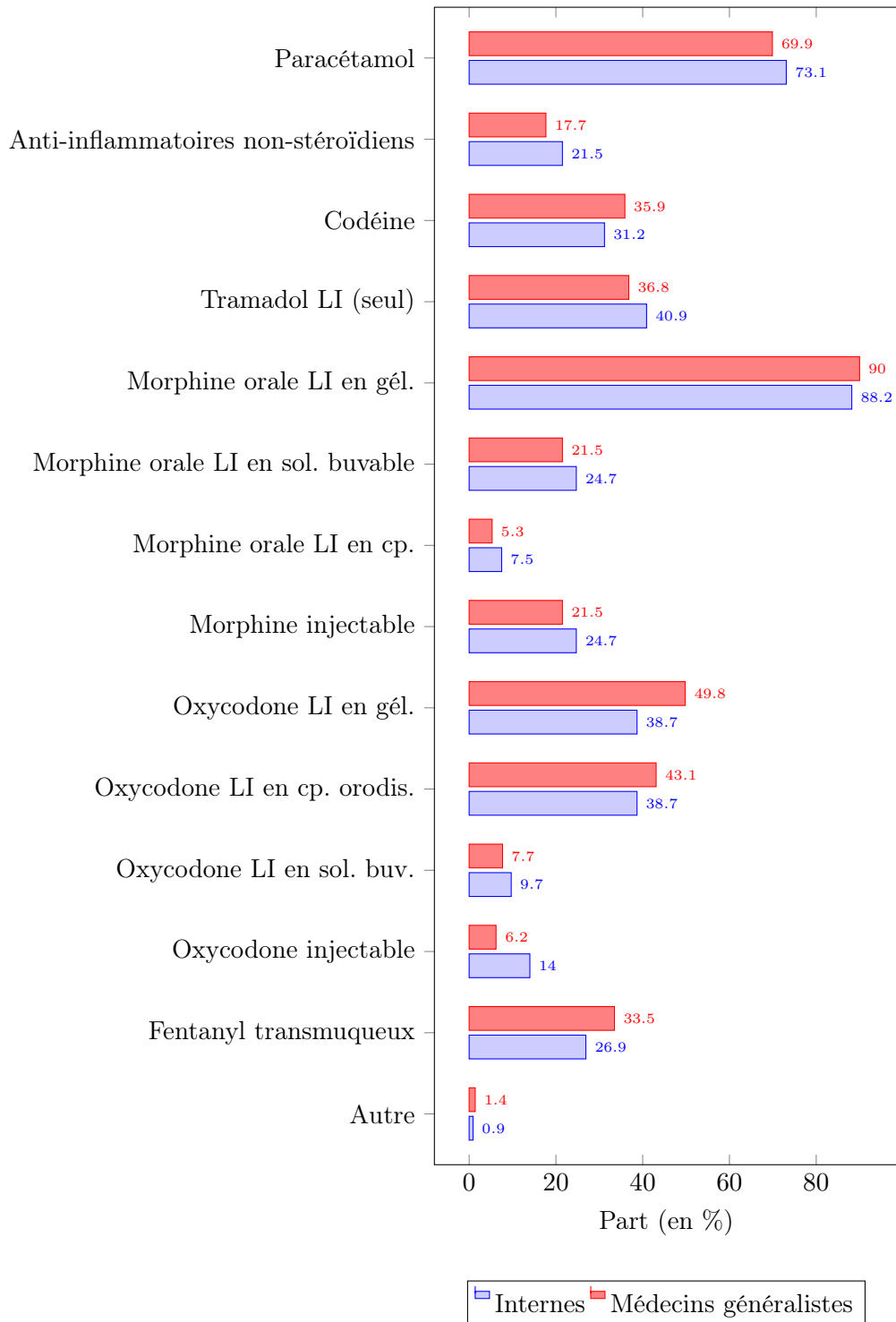
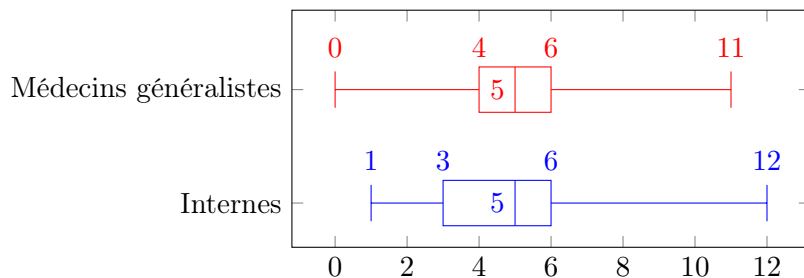


FIGURE 3.5 – Score A



— ayant une meilleure connaissance des spécialités de FTM [score B] ( $p=0,03$ )

— connaissant mieux l'AMM des spécialités de FTM [score D] ( $p=0,02$ ).

L'année d'installation, le type d'exercice (libéral partiel ou exclusif), les autres formations et les autres scores n'influaient pas de façon significative sur les résultats au score A.

### 3.3 Connaissance des spécialités de fentanyl transmuqueux

Cette partie demandait aux médecins d'évaluer leur niveau de connaissance de chaque spécialité de fentanyl transmuqueux, puis recherchait la manière dont ils en avaient entendu parler pour la première fois.

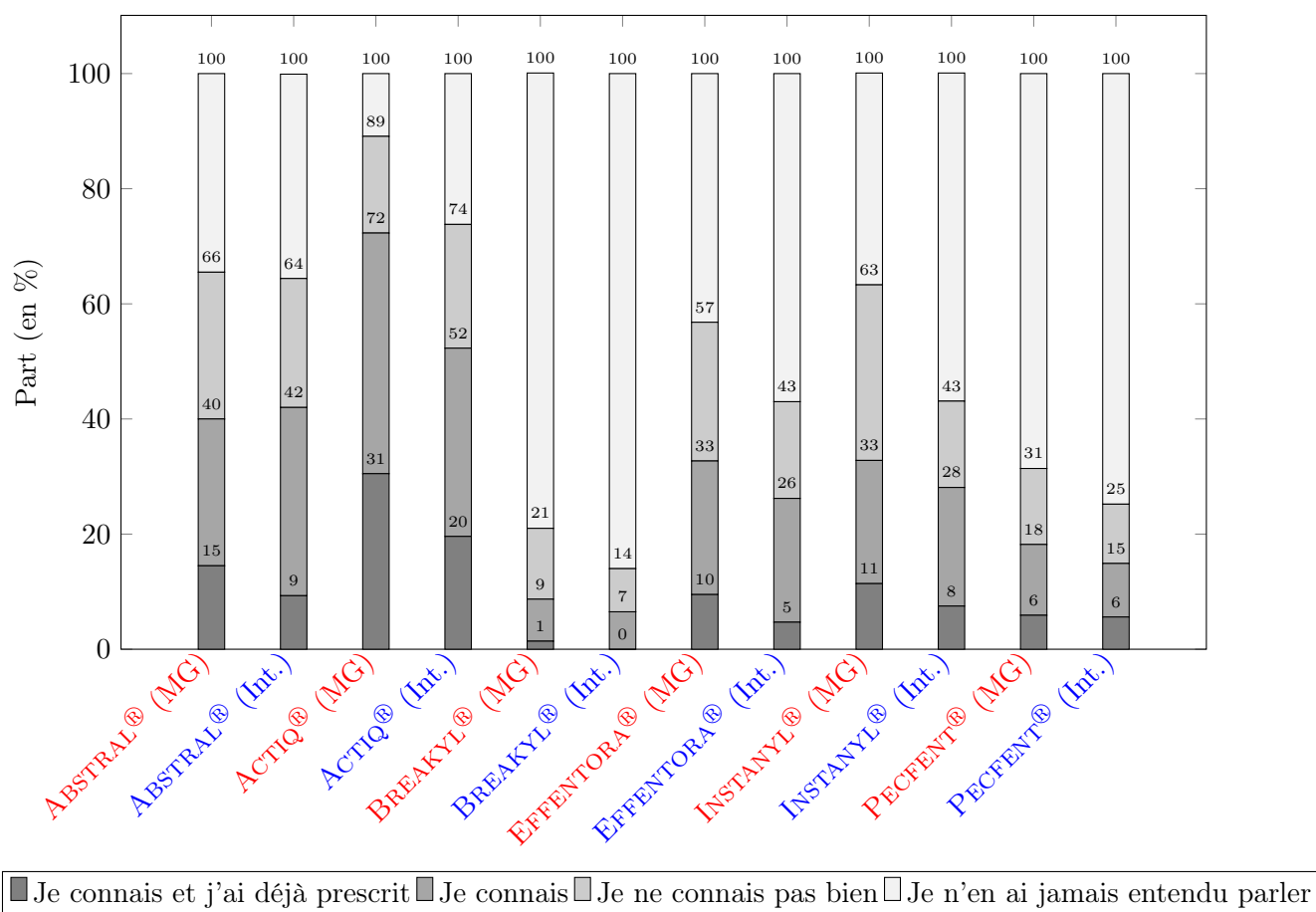
#### Q14 - Connaissez-vous ces spécialités ?

Cf figure 3.6, page 25

#### Q16 - Comment en avez-vous entendu parler pour la première fois ?

Cf tableau 3.2, page 26

FIGURE 3.6 – Niveau de connaissance des spécialités de FTM



Les différences entre médecins généralistes et internes étaient statistiquement significatives pour Actiq® ( $p=0,001$ ) et Instanyl® ( $p=0,002$ ) : ces spécialités étaient mieux connues des médecins généralistes.

TABLE 3.2 – Mode de découverte des spécialités de FTM (en %)

|  | ABSTRAL®    |             | ACTIQ®      |             | BREAKYL®    |             | EFFENTORA®  |             | INSTANYL®   |             | PECFENT®    |             |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  | MG          | Int.        | MG          | Int.        | MG          | Int.        | MG          | Int.        | MG          | Int.        | MG          | Int.        |
| Formation universitaire ou personnelle                 | <b>26,0</b> | <b>31,8</b> | <b>41,1</b> | <b>29,5</b> | <b>4,5</b>  | <b>3,8</b>  | <b>17,4</b> | <b>19,5</b> | <b>19,3</b> | <b>16,7</b> | <b>11,0</b> | <b>11,0</b> |
| Discussion entre pairs (informelle, collégiale)        | 8,3         | 10,2        | 3,6         | <b>17,0</b> | 0,6         | 1,3         | 4,9         | 6,1         | 5,9         | 8,3         | 2,8         | 2,4         |
| Prescription antérieure d'un confrère                  | 6,8         | 8,0         | 7,6         | 15,9        | 0,6         | 0,0         | 5,4         | 1,2         | 6,4         | 2,4         | 2,2         | 2,4         |
| Réseau de douleur, soins palliatifs, cancérologie. . . | 9,4         | 10,2        | 14,2        | 11,4        | 1,7         | <b>3,8</b>  | 9,8         | <b>11,0</b> | 13,4        | 6,0         | 6,6         | 7,3         |
| Présentation par un visiteur médical                   | <b>16,7</b> | <b>11,4</b> | <b>23,9</b> | 9,1         | <b>13,0</b> | <b>10,0</b> | <b>17,4</b> | 8,5         | <b>16,6</b> | <b>13,1</b> | <b>8,8</b>  | <b>8,5</b>  |
| Article de journal médical                             | 2,6         | 1,1         | 3,6         | 1,1         | 2,8         | 0,0         | 2,7         | 1,2         | 4,8         | 0,0         | 4,4         | 0,0         |
| Publicité  | 1,0         | 0,0         | 0,5         | 1,1         | 1,7         | 0,0         | 2,7         | 0,0         | 1,6         | 1,2         | 1,1         | 0,0         |
| Autre  | 1,0         | 0,0         | 0,5         | 1,1         | 0,6         | 2,5         | 1,6         | 2,4         | 1,1         | 1,2         | 1,7         | 1,2         |
| Je n'en ai jamais entendu parler                       | 28,1        | 26,1        | 4,6         | 11,4        | 74,6        | 78,8        | 37,5        | 47,6        | 31,0        | 48,8        | 61,3        | 67,1        |

En caractères **gras** sont mis en évidence les 2 modes de découverte les plus cités pour chaque spécialité.

## 3.4 Utilisation en pratique clinique du fentanyl transmuqueux

### 3.4.1 Questions

#### Q18 - Quelle(s) indication(s) vous amène(nt)/ vous amènerai(en)t à initier un traitement par fentanyl transmuqueux ?

Cette question était ouverte, c'est-à-dire que les répondants ont répondu de façon spontanée, sans effet de suggestion, comme c'est le cas dans les questions suivantes.

Les réponses complètes se trouvent à la figure 3.7, page 28.

163 médecins ont écrit dans cette question, soit un taux de réponse de 80%.

L'idée qui revenait le plus souvent, chez 41,1% des répondants, à l'évocation du FTM, était son indication en cas de troubles de la déglutition, ou lorsque la voie per os est difficile ou impossible (Difficultés de prise orale). 2,5% évoquaient une indication chez le patient polymédiqué, l'administration de FTM pouvant diminuer le nombre de prises de médicaments per os.

Seuls 25,2% des répondants citaient la notion de cancer dans les indications spontanées. Ils étaient 11,7% à parler de douleur chronique et 25,8% à évoquer la nécessité d'un traitement de fond, ou à sous-entendre l'emploi de FTM comme « interdose ». 27% citaient l'indication en cas de douleurs sévères, difficiles à soulager par d'autres antalgiques ou mal contrôlées ; 28,2% incluaient la notion d'Accès Dououreux Paroxystiques ou de pics douloureux intenses et/ou transitoires.

Ils étaient nombreux à évoquer déjà des caractéristiques du produit : son action rapide 13,5%, le caractère « facile » de l'administration 6,7% (produit pratique, patient autonome pour l'administration, utilisable à domicile), le caractère non invasif de l'administration (évitant des injections douloureuses) 2,5%.

11% parlaient de soins palliatifs.

9,8% évoquaient la possibilité d'encadrer des soins douloureux.

3,1% des répondants citaient des douleurs rhumatologiques (arthrose, sciatalgies).

Enfin, 8,6% citaient d'autres indications diverses : traumatologie, lésions muqueuses buccales (pour une action locale du FTM), douleurs périopératoires, insuffisance rénale en raison de l'absence de métabolites actifs du fentanyl, douleurs neuropathiques..

Aucune différence significative n'a été observée entre médecins et internes, pour cette question.

FIGURE 3.7 – Indications d’initiation d’un traitement par FTM - Question ouverte.

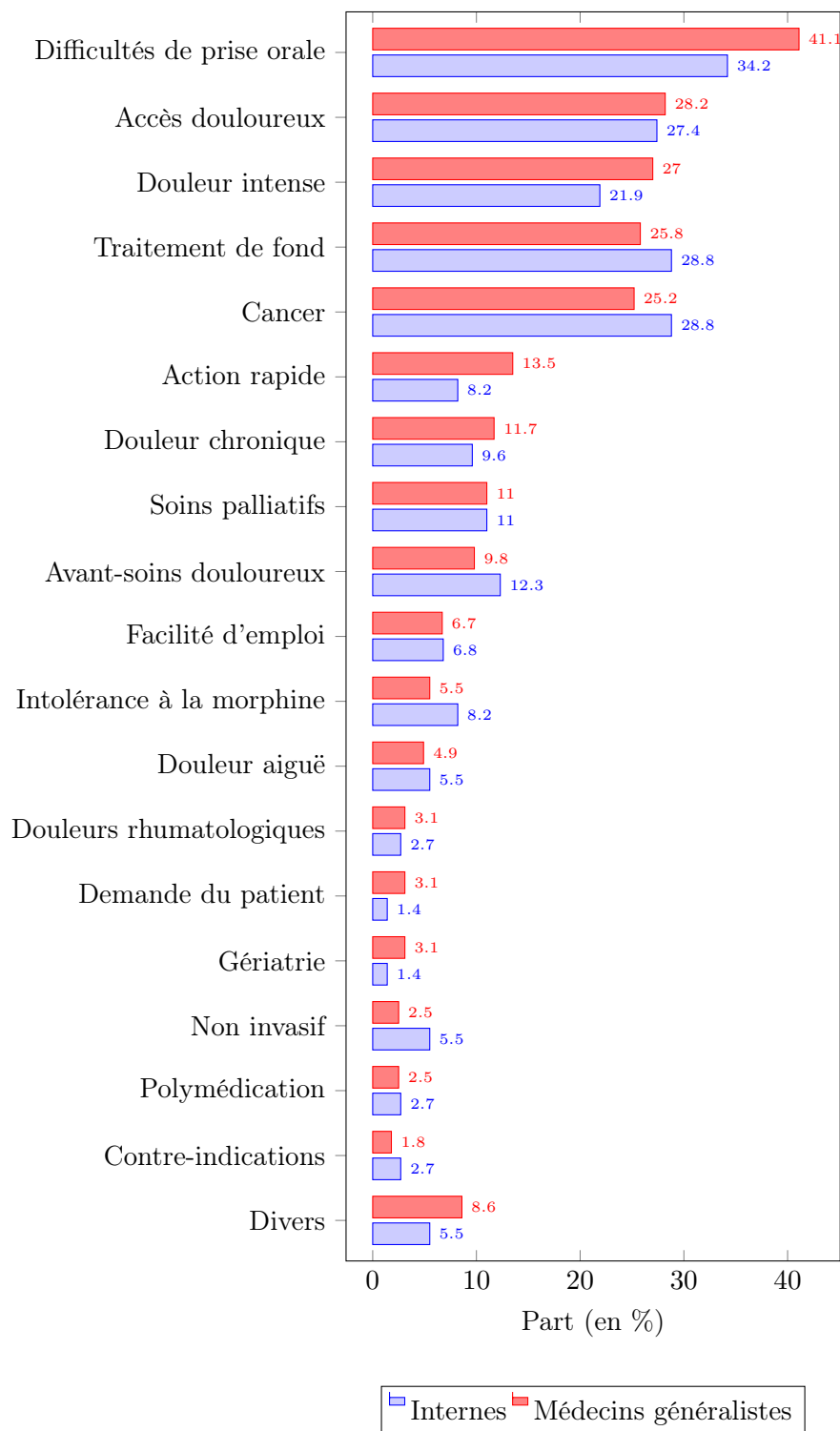
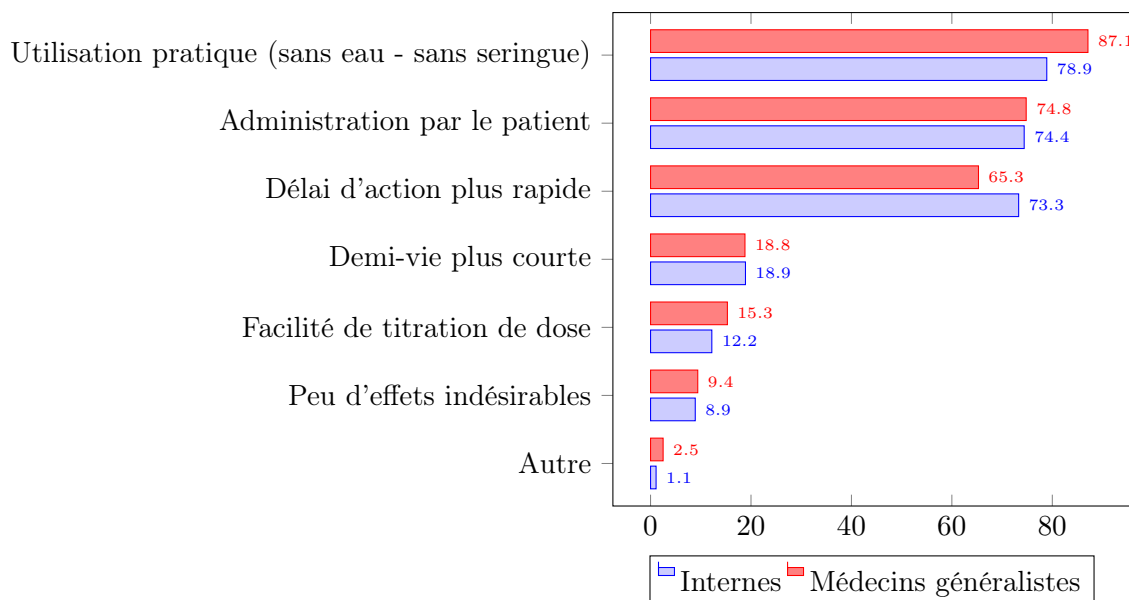


FIGURE 3.8 – Raisons du choix de fentanyl transmuqueux par rapport à d'autres antalgiques



**Q19 - Qu'est-ce qui vous condui(rai)t à prescrire une spécialité de fentanyl transmuqueux par rapport à d'autres antalgiques ?**

Cf figure 3.8, page 29

Aucune différence significative n'a été observée entre médecins et internes, pour cette question.

**Q20 - Caractéristiques des douleurs pour lesquelles vous avez prescrit /prescrieriez du fentanyl transmuqueux :**

Plus de 70% des médecins citaient les douleurs cancéreuses : hors situation palliative 78,8%, en situation palliative 91,1%, et plus spécifiquement les accès douloureux paroxystiques du cancer 78,8%.

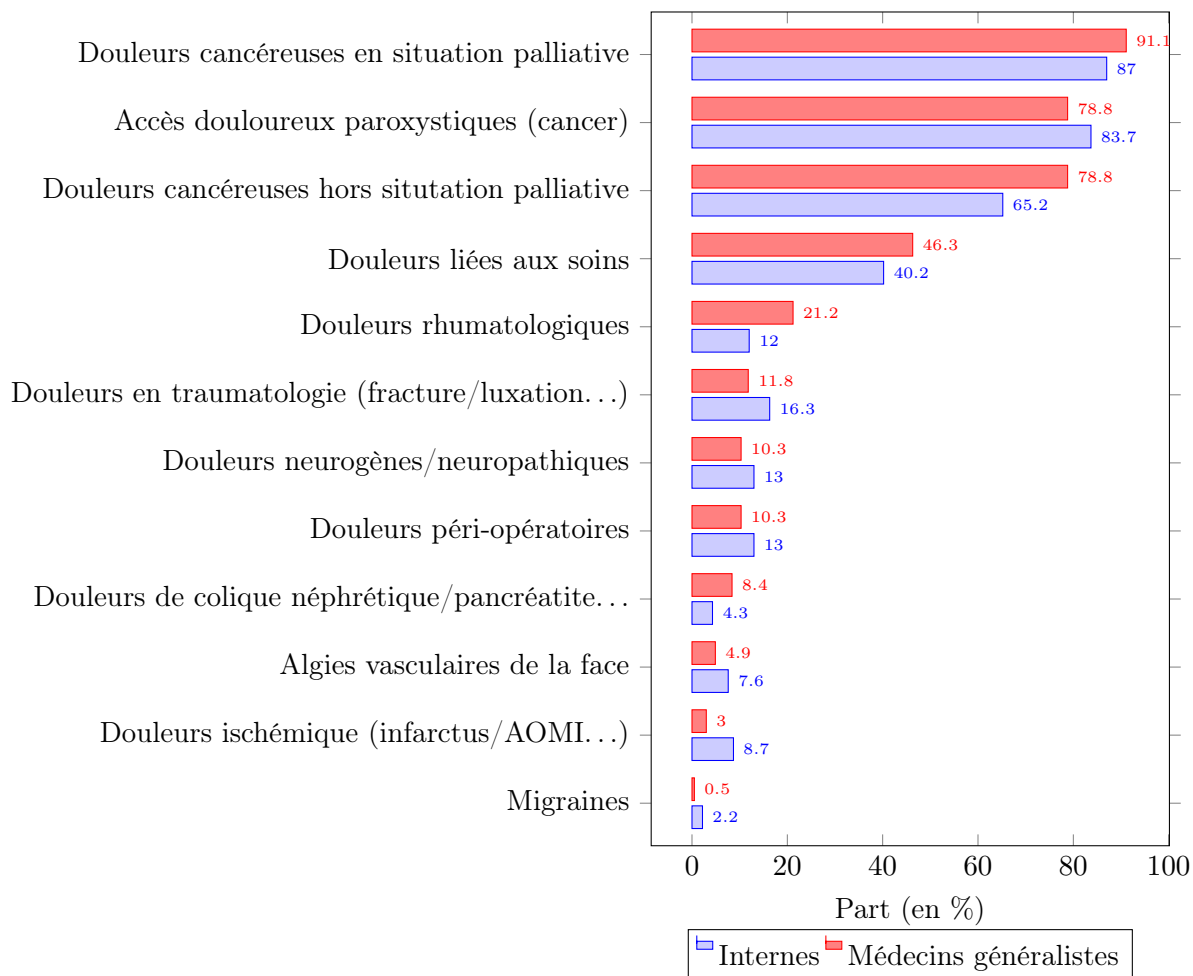
46,3% des répondants citaient ensuite les douleurs liées aux soins, sans qu'il soit possible de savoir si ces soins douloureux sont réalisés dans le cadre d'une pathologie cancéreuse ou non.

En troisième position venaient les douleurs rhumatologiques, citées par 21,2% des répondants.

Les résultats complets sont en figure 3.9, page 30

Dans les réponses « Autre », 1 répondant citait les douleurs liées au syndrome de restauration immunitaire chez le patient VIH, et 1 répondant citait « toute douleur résistante au palier 2 ET prise orale impossible ».

FIGURE 3.9 – Caractéristiques des douleurs conduisant à la prescription de fentanyl transmuqueux



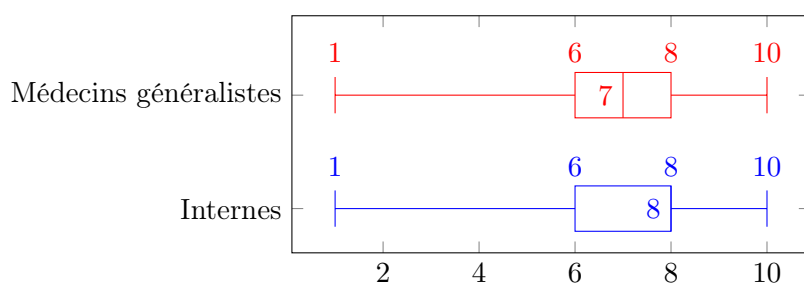
Les différences entre médecins et internes n'étaient statistiquement significatives que pour les douleurs ischémiques ( $p=0,04$ ) et pour les douleurs cancéreuses hors situation palliative ( $p=0,01$ ).



TABLE 3.3 – Utilisation du fentanyl transmuqueux (en %)

|  | MG   | Internes |
|--|------|----------|
| Seul, sans traitement de fond par opioïdes   | 40,5 | 37,0     |
| En complément d'un traitement de fond par fentanyl transdermique uniquement            | 38,0 | 46,7     |
| En complément d'un traitement de fond par opioïdes de longue durée d'action (dont FTD) | 85,5 | 85,9     |

FIGURE 3.10 – Évaluation du progrès apporté par le FTM dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs (Échelle de 0 à 10).



#### Q21 - À votre avis, le fentanyl transmuqueux peut-il être utilisé... ?

Cf tableau 3.3, page 31

Aucune différence significative n'a été observée entre médecins et internes, pour cette question.

8,7% des répondants pensaient que si le FTM était utilisé en plus d'un traitement de fond, celui-ci devait être exclusivement du fentanyl transdermique.

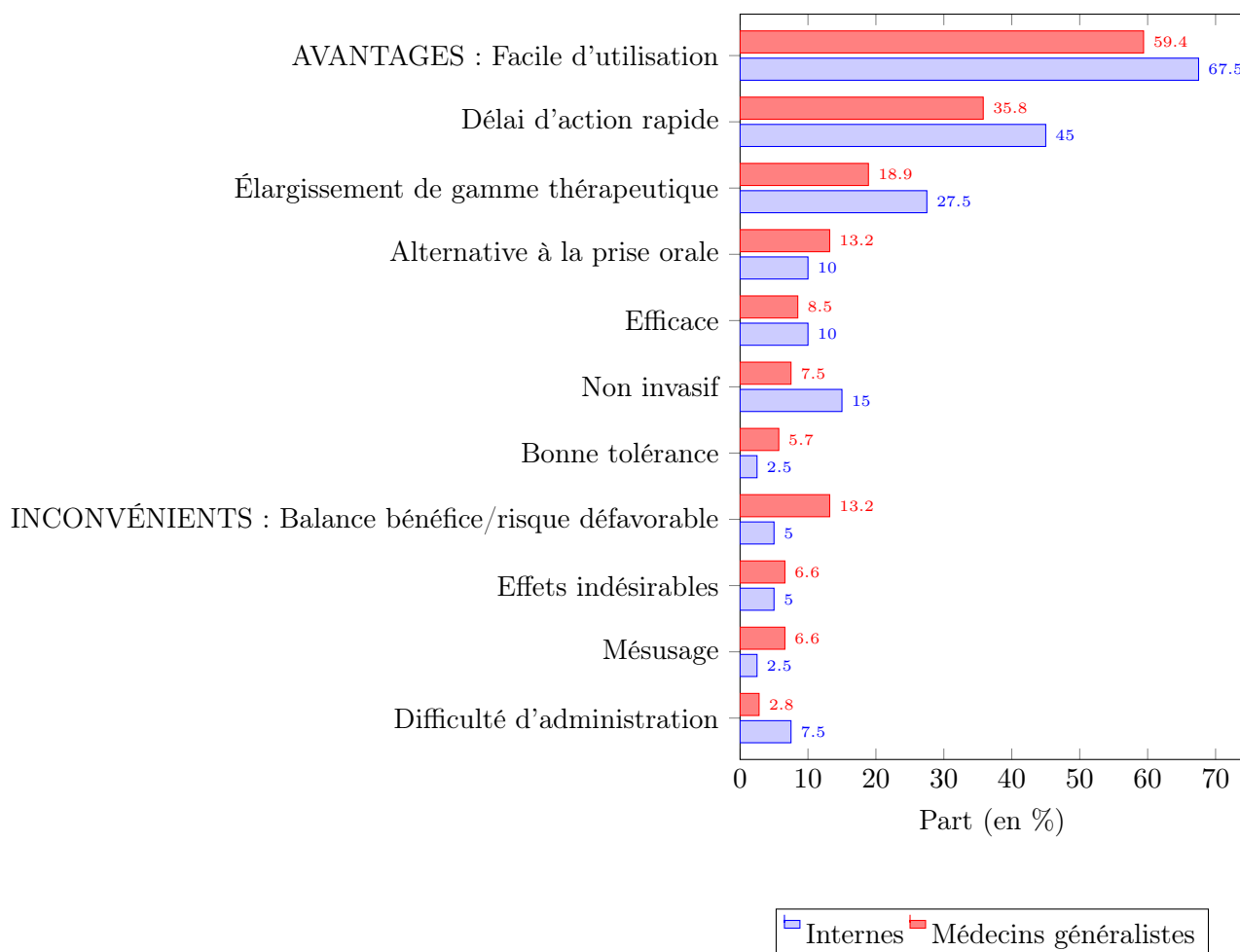
#### Q24 - Avez-vous l'impression que l'apparition des spécialités de fentanyl transmuqueux peut représenter un progrès dans les possibilités de traitement de la douleur en situation de soins palliatifs ?

Cf figure 3.10, page 31. Les répondants évaluaient le progrès ressenti sur une échelle numérique en 11 points, de 0 à 10. Pour les internes, la médiane se confondait avec le 4<sup>e</sup> quartile (quartile 75), elle est donc à 8,0.

La moyenne du progrès ressenti par les médecins généralistes était de 6,8 (écart-type 2,0).

Aucune différence significative n'a été observée entre médecins et internes, pour cette question.

FIGURE 3.11 – Avantages et inconvénients du FTM

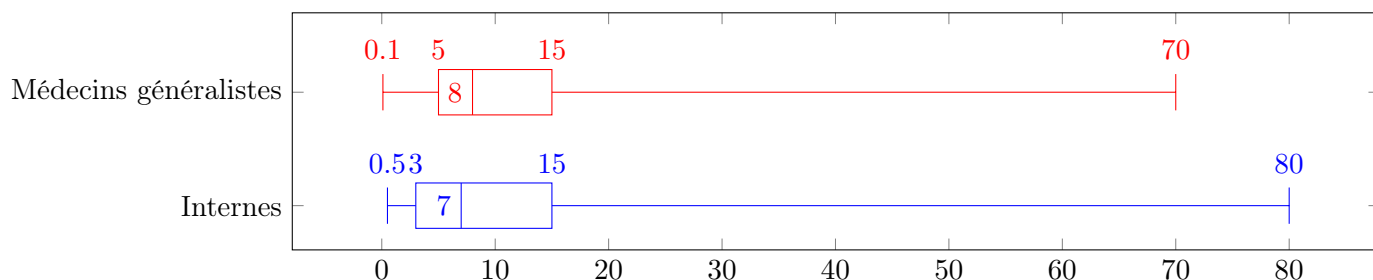


### Q25 - Pourquoi ?

La QUESTION 25 est une question ouverte, elle a donc recueilli les commentaires spontanés des répondants, sans effet de suggestion. Les résultats sont présentés figure 3.11 page 32. Le taux de réponse à cette question était de 52% pour les médecins généralistes (43% pour les internes). Aucune différence significative n'a été observée entre médecins et internes, pour cette question.

**Avantages du FTM.** 59,4% des répondants citaient sa facilité d'emploi (possibilité d'adaptation, individualisation à chaque patient, autonomie du patient ou de son entourage pour la gestion du traitement, acceptabilité, diminution des prises orales...).

FIGURE 3.12 – Estimation du prix d'une unité de FTM (en €).



Ils étaient 35,8% à citer sa rapidité d'action.

18,9% soulignaient l'avantage d'une extension de gamme pour élargir les possibilités thérapeutiques, l'intérêt de la variété des galéniques et des voies d'administration.

13,2% rappelaient son intérêt en cas d'impossibilité d'utiliser la voie PO.

Les autres avantages cités concernaient son efficacité (8,5%), sa bonne tolérance (5,7%), le caractère non invasif de la prise (7,5%).

**Inconvénients du FTM.** 13,2% des répondants estimaient l'apport du FTM modéré ou nul. Ils rappelaient l'existence de molécules déjà efficaces, estimaient que la balance bénéfices-risques du produit n'était pas meilleure, que les cas où le produit est vraiment utile étaient rares. Un répondant déclarait son prix « rédhitoire ».

6,6% des médecins rapportaient l'existence d'effets indésirables (notamment locaux), ou d'accidents liés à la galénique (enfants, sujets âgés). Ils rappelaient la nécessité de bien éduquer le patient à la prise du traitement.

6,6% citaient le risque de mésusage du produit (côté ludique de la prise pour certaines présentations).

Enfin, 2,8% trouvaient certaines présentations difficiles à administrer (nécessité de frotter longtemps avec Actiq<sup>®</sup>, ou impossible en cas de sécheresse buccale).

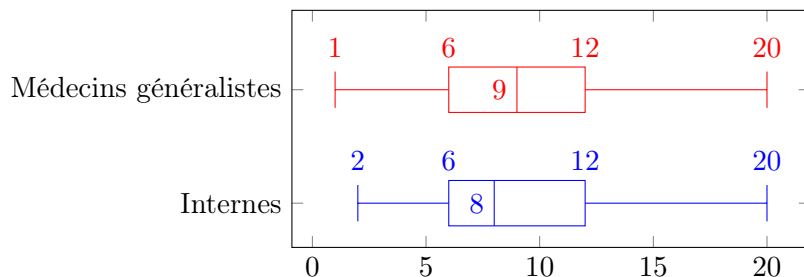
### Q26 - À votre avis, combien coûte UNE unité (= une prise) de fentanyl transmuqueux ?

Cf figure 3.12, page 33. La moyenne du prix indiqué par les médecins généralistes était de 12,2€ (écart-type 13,2), la médiane se situait à 8€ . Aucune différence significative n'a été observée entre médecins et internes.

Pour mémoire, le coût d'une prise de fentanyl transmuqueux est en moyenne, au minimum, de 7,42€ (de 6,44€ pour Recivit<sup>®</sup> à 9,09€ pour Actiq<sup>®</sup> )<sup>2</sup>.

2. Prix au 11 août 2014, sur [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr)

FIGURE 3.13 – Score B



### 3.4.2 Score B : Connaissances sur les spécialités de FTM

Le score B est calculé à partir des QUESTIONS 14, 18, 19 et 20. Il évalue les connaissances globales des médecins sur les spécialités de FTM. Le détail du calcul se trouve au tableau C.2, page 67.

- QUESTION 14 : Pour chaque médicament, les répondants recevaient 1 point s'ils répondaient « Je connais [...] », 0 point si « Je n'ai jamais entendu ce nom » ou « Je ne connais pas bien ».
- QUESTION 18 : Pour chaque raison de prescription citée, les répondants recevaient 3 points s'il s'agissait d'une donnée de l'AMM (ADP, douleur cancéreuse, notion de traitement de fond, douleur chronique), 2 points pour des caractéristiques autres, importantes à connaître (indication en cas de douleurs intenses, action rapide du médicament, présence de contre-indications ou de précautions d'emploi) et 1 point pour d'autres caractéristiques diverses (utilisation en soins palliatifs, facile d'utilisation, alternative à la voie orale, non invasif, intolérance à la morphine).
- QUESTION 19 : Les répondants recevaient 1 point s'ils avaient coché « Action rapide » ou « Demi-vie plus courte », qui sont des caractéristiques précises de ces médicaments et traduisent une bonne connaissance du produit.
- QUESTION 20 : Les répondants recevaient 1 point s'ils avaient coché n'importe quelle indication dans les douleurs cancéreuses.

Les résultats du score B se trouvent à la figure 3.13, page 34. Le maximum de points possible pour ce score était de 34.

Les différences entre médecins et internes pour ce score n'étaient pas significatives.

96,5% des répondants médecins obtenaient un score  $< 17^3$ .

Le score B était amélioré de façon statistiquement significative chez les répondants médecins :

3. cf répartition des scores en groupes, figure C.1 page 69.

- ayant reçu une formation spécifique en Médecine palliative ( $p=0,006$ )
- prescrivant mieux le FTM dans les conditions de l'AMM [score C] ( $p=0,006$ )

L'année d'installation, le type d'exercice (libéral partiel ou exclusif), les conditions d'exercice (rural ou urbain), le nombre de patients pris en charge en situation palliative, le travail avec un réseau/une équipe de soins palliatifs, les autres formations et les autres scores n'influaient pas de façon significative sur les résultats au score B.

## 3.5 Indications de l'AMM du fentanyl transmuqueux

### 3.5.1 Questions

#### **Q22 - Connaissez-vous ces précisions de l'AMM des spécialités de fentanyl transmuqueux ?**

Cf figure 3.14 page 36. Les différences entre les médecins et les internes n'étaient pas significatives pour cette question.

#### **Q23 - Si vous avez prescrit ces médicaments dans d'autres indications, cela faisait suite à... ?**

Cf figure 3.15, page 37. Le taux de réponse à cette question était de 82% pour les médecins. Les différences entre médecins et internes n'étaient statistiquement significatives que pour la « Discussion entre pairs » que les internes invoquaient plus souvent (26,4% versus 15%,  $p=0,04$ ).

### 3.5.2 Score C : Respect de l'AMM pour la prescription de FTM

Le score C est calculé à partir des QUESTIONS 20 et 21. Le détail du calcul se trouve au tableau C.3, page 68.

- QUESTION 20 Les répondants obtenaient 1 point à cette question s'ils avaient coché une ou plusieurs des trois cases comportant les douleurs cancéreuses (douleurs cancéreuses en situation palliative, douleurs cancéreuses hors situation palliative, accès douloureux paroxystiques du cancer).

Ils obtenaient un score de 0 à cette question s'ils avaient coché n'importe quelle autre case que les douleurs cancéreuses. Une seule case n'était pas éliminatoire : celle qui concernait l'encadrement de soins douloureux (soins d'ulcère, pansement d'escarre..). En effet, cette question ne permettait pas de déterminer si l'utilisation pour l'encadrement de soins douloureux avait lieu hors AMM (par exemple,

FIGURE 3.14 – Connaissance des précisions de l'AMM des spécialités de fentanyl transmuqueux

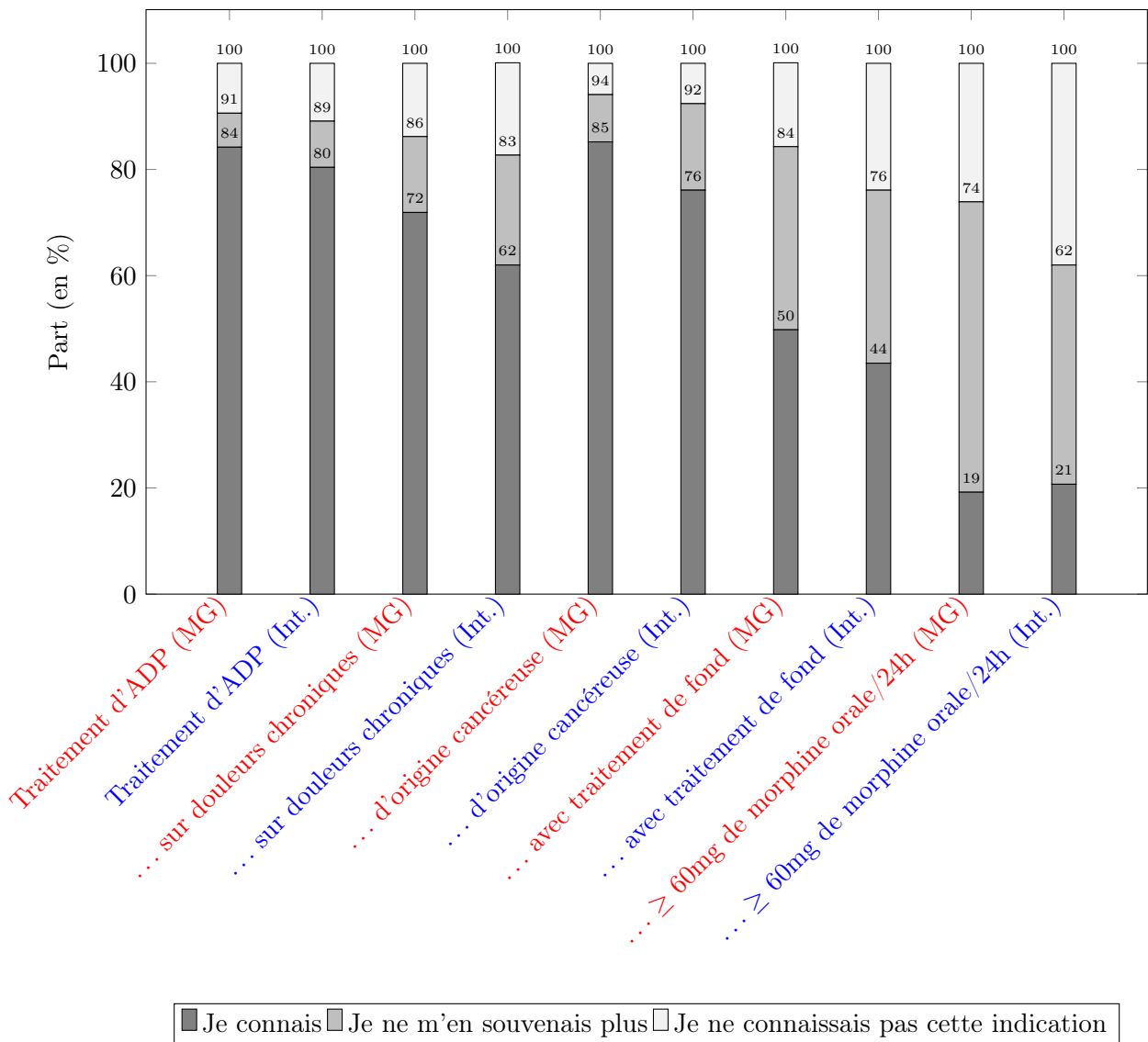


FIGURE 3.15 – Causes de prescription hors AMM

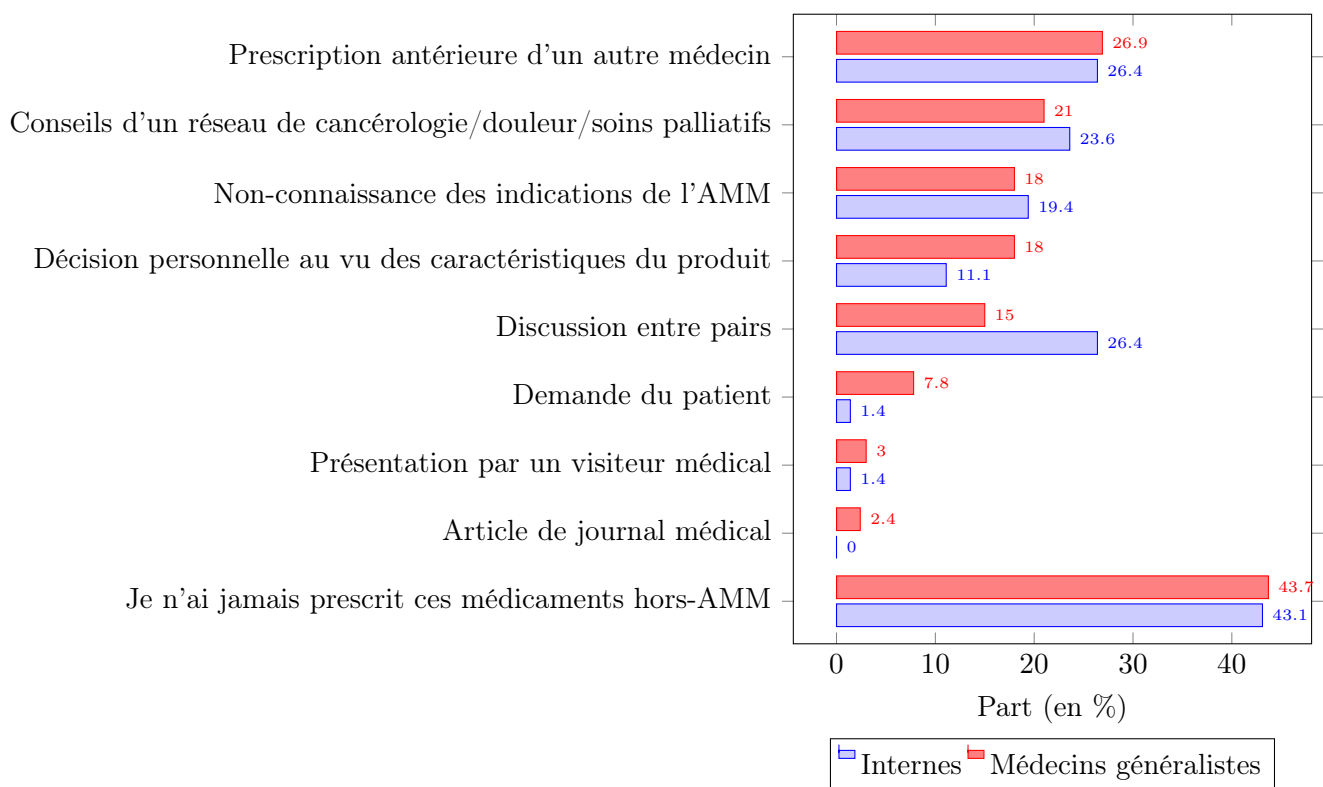
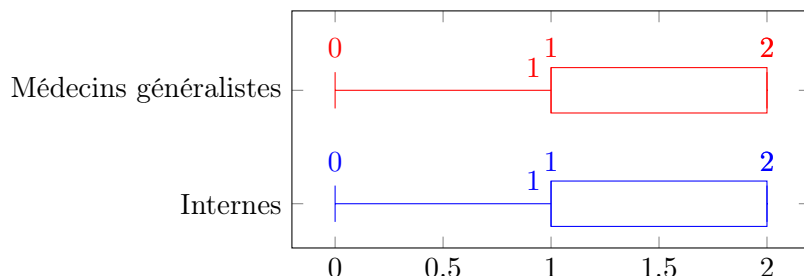


FIGURE 3.16 – Score C



soins d'ulcères artériels chez un patient ne recevant pas d'opioïdes au long cours), et si oui, dans quelles proportions. L'utilisation du médicament pour les soins douloureux n'a donc pas été comptée dans l'analyse des prescriptions hors AMM.

- QUESTION 21 Les répondants obtenaient un score de 0 à cette question s'ils avaient coché la case « Seul, sans traitement de fond par opioïde », et un score de 1 point s'ils avaient coché l'une ou les deux autres cases (avec un traitement de fond par opioïde au long cours).

Les résultats du score C se trouvent à la figure 3.16, page 38. Le score maximal ici était donc de 2 (prescription dans l'AMM). Le score minimal était de 0 (prescription sans traitement de fond par opioïde, et dans une indication autre que les douleurs cancéreuses).

Les différences entre médecins et internes pour ce score n'étaient pas significatives.

62,5% des répondants médecins obtenaient un score de 0 ou 1, c'est-à-dire qu'ils prescrivaient le FTM en dehors des conditions de l'AMM<sup>4</sup>.

Le score C était amélioré de façon statistiquement significative chez les répondants médecins :

- ayant une meilleure connaissance des spécialités de FTM [score B] ( $p=0,01$ )
- connaissant mieux l'AMM des spécialités de FTM [score D] ( $p=0,0005$ )

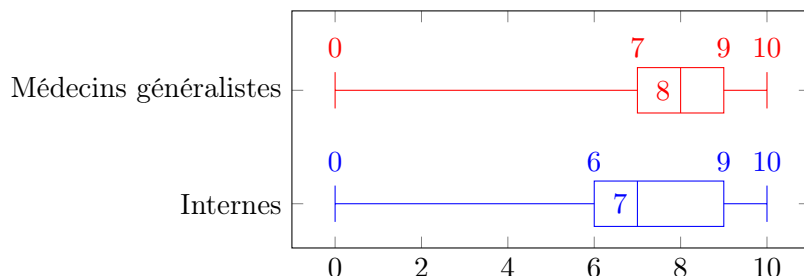
Le score C était significativement moins élevé, chez les répondants ayant une formation en Médecine d'urgence ( $p=0,01$ ). Chez ces répondants, aucun n'a obtenu un score à 2.

L'année d'installation, le type d'exercice (libéral partiel ou exclusif), les conditions d'exercice (rural ou urbain), le nombre de patients pris en charge en situation palliative, le travail avec un réseau/une équipe de soins palliatifs, les autres formations et les autres scores n'influaient pas de façon significative sur les résultats au score C.

4. cf répartition des scores en groupes, figure C.1 page 69.



FIGURE 3.17 – Score D



### 3.5.3 Score D : Connaissance de l'AMM des spécialités de FTM

Le score D est calculé uniquement à partir de la QUESTION 22. Le détail du calcul se trouve au tableau C.4, page 69.

Les résultats du score D se trouvent à la figure 3.17, page 39. Le score maximal possible était de 10.

Les différences entre médecins et internes pour ce score n'étaient pas significatives ( $p=0,06$ ).

57,1% des répondants médecins obtenaient un score  $\geq 8$ <sup>5</sup>.

Le score D était amélioré de façon statistiquement significative ( $p<0,05$ ) chez les répondants médecins :

- ayant reçu une formation spécifique en Douleur ( $p=0,01$ )
- prenant en charge plus de patients en situation palliative par an ( $p=0,01$ )
- prescrivant mieux le FTM dans les conditions de l'AMM [score C] ( $p=0,004$ )

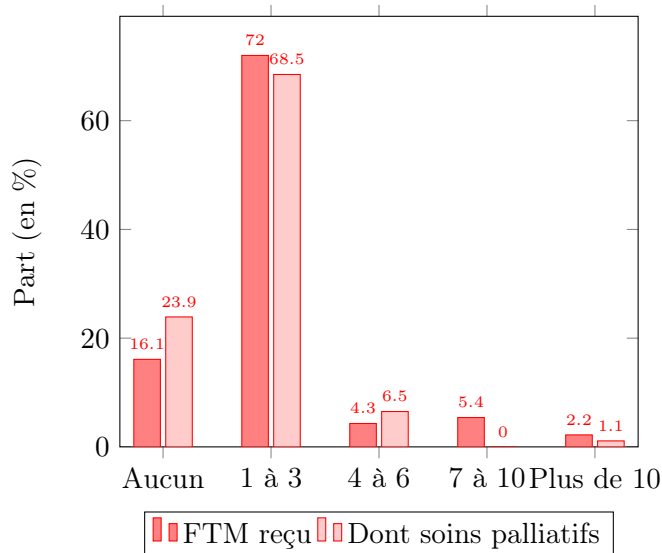
L'année d'installation, le type d'exercice (libéral partiel ou exclusif), les conditions d'exercice (rural ou urbain), le travail avec un réseau/une équipe de soins palliatifs, les autres formations et les autres scores n'influaient pas de façon significative sur les résultats au score D.

## 3.6 Prescription du fentanyl transmuqueux

N'ont accédé à cette partie du questionnaire que les répondants ayant répondu « Oui » à la QUESTION 27, « Avez-vous déjà prescrit au moins une fois, dans n'importe quelle indication, une de ces présentations de fentanyl transmuqueux à un de vos patients en ambulatoire ? ».

5. cf répartition des scores en groupes, figure C.1 page 69.

FIGURE 3.18 – Nombre de patients ambulatoires ayant reçu du FTM dans l'année



104 médecins généralistes (51,2% des médecins) et 16 internes (17,4% des internes) étaient concernés. En raison du faible nombre d'internes, seuls les résultats des **médecins généralistes** sont présentés ici.

### 3.6.1 Questions

**Q28 - Dans votre patientèle, combien de patients ambulatoires ont reçu du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois ?**

**Q29 - Parmi ceux-ci, combien sont/étaient en situation palliative à domicile ?**

Cf figure 3.18, page 40.

**Q30 - Vous arrive-t-il d'initier vous-même une prescription de fentanyl transmuqueux ?**

Cf figure 3.19, page 41.

**Q31 - Avez-vous déjà prescrit ces médicaments pour reconduire la prescription d'un confrère spécialisé dans le traitement de la douleur/soins palliatifs... ?**

Cf figure 3.20, page 41.

FIGURE 3.19 – Fréquence d'initiation d'une prescription de FTM

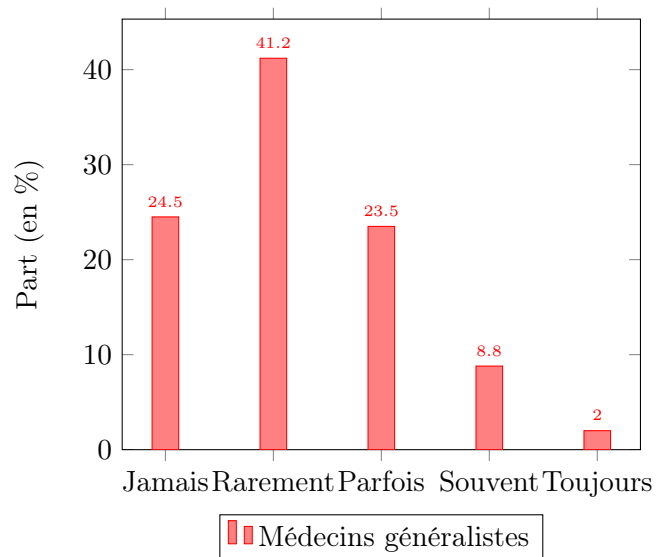


FIGURE 3.20 – Fréquence de reconduction de prescription de FTM

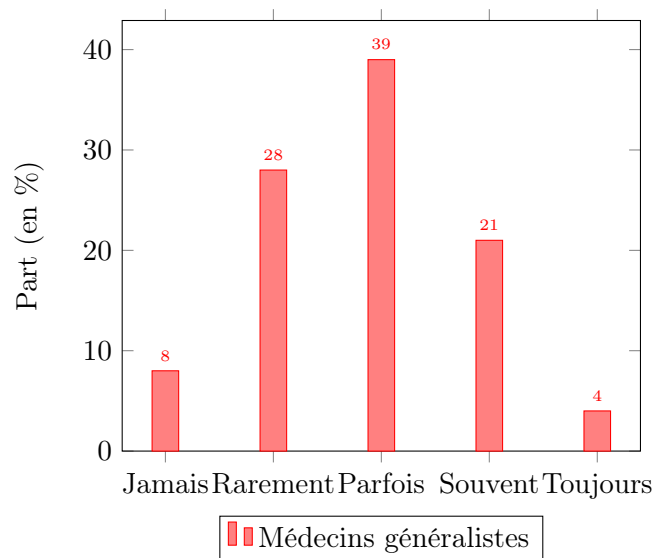
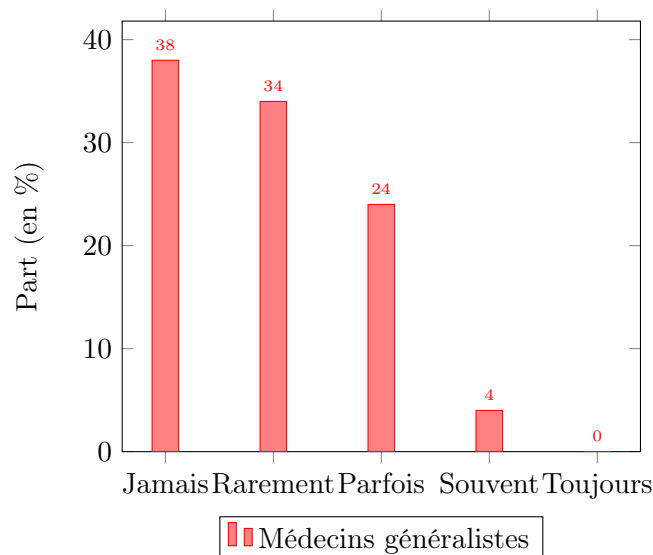


FIGURE 3.21 – Fréquence de prescription de FTM pour remplacer un autre antalgique



**Q32 - Vous arrive-t-il de modifier une prescription d'antalgiques, pour la remplacer par du fentanyl transmuqueux ?**

Cf figure 3.21, page 42.

**3.6.2 Score E : Habitudes de prescription de FTM**

Le score E est calculé à partir des QUESTIONS 28, 30, 31 et 32. Il permet d'évaluer si les répondants sont à l'aise avec la prescription de FTM. Les répondants recevaient des points s'ils avaient plus de 4 patients ambulatoires traités par FTM au cours de l'année précédente (QUESTION 28), s'ils avaient l'habitude (au moins « Parfois » ou « Souvent ») d'initier eux-mêmes une prescription de FTM (QUESTION 30), de la reconduire (QUESTION 31), ou de remplacer un antalgique prescrit par du FTM (QUESTION 32). Le détail du calcul se trouve au tableau C.5, page 70.

Les résultats du score E sont présentés à la figure 3.22, page 43. Le maximum de points possible pour ce score était de 7.

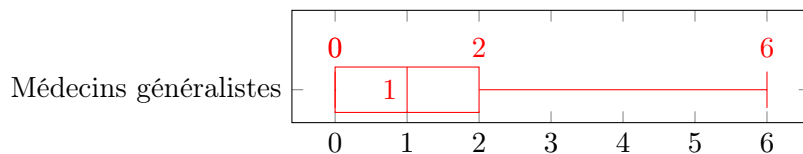
93,0% des répondants médecins obtenaient un score  $< 4$ <sup>6</sup>, donc étaient peu à l'aise avec la prescription de FTM.

Le score E était amélioré de façon statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) chez les répondants médecins :

- installés depuis plus longtemps ( $p = 0,004$ )

6. cf répartition des scores en groupes, figure C.1 page 69.

FIGURE 3.22 – Score E



- ayant reçu une formation spécifique en Médecine palliative ( $p=0,005$ )
- prenant en charge plus de patients en situation palliative par an ( $p=0,009$ )
- ayant plus l'habitude du traitement de la douleur [score A] ( $p=0,03$ )

Le type d'exercice (libéral partiel ou exclusif), les conditions d'exercice (rural ou urbain), le travail avec un réseau/une équipe de soins palliatifs, les autres formations et les autres scores n'influaient pas de façon significative sur les résultats au score E.

### 3.7 Conclusion du questionnaire

#### Q33 - Trouveriez-vous utile un module de formation continue portant sur... ?

L'actualité dans la prise en charge de la douleur intéressait 75,3% des médecins et 90,7% des internes ( $p=0,001$ ).

L'actualité des médicaments antalgiques intéressait 55,7% des médecins et 75,7% des internes ( $p=0,0005$ ).

Le FTM spécifiquement est plébiscité par 15,1% des médecins et 18,7% des internes ( $p=0,41$ ).

4,1% des médecins déclaraient qu'aucun de ces sujets de formation n'était utile.

Parmi les réponses « Autre », 1 répondant citait « formation indépendante » et 1 répondant citait « place de la kétamine dans la douleur cancéreuse ».

#### Q34 - Cochez ces cases si vous souhaitez recevoir...

Parmi les 82% de médecins qui ont répondu à cette question, 63,5% souhaitaient recevoir les résultats de l'étude, 68% une fiche récapitulative sur les spécialités de FTM et 85,1% une fiche de conseil sur le traitement de la douleur en soins palliatifs.

## Chapitre 4

# Discussion

### 4.1 Limites de l'étude

La première limite réside dans le choix de la méthode. Le questionnaire est un moyen simple de recueillir les pratiques de médecins, mais on sait qu'il existe des différences significatives entre la pratique réelle des répondants, et ce qu'ils en décrivent dans un questionnaire où ils se savent jugés [17].

Sur le plan de la diffusion, il a été difficile de trouver des adresses courriel de médecin. Il n'existe pas de liste officielle des adresses courriel de médecins généralistes, les médecins ne la mettent pas en évidence sur l'annuaire des *Pages Jaunes*, et la faculté ne divulgue pas ses propres listes.

Par conséquent, j'ai dû faire jouer mes contacts, entraînant un biais de sélection certain. Ainsi, les premiers destinataires du courriel sont tous relativement jeunes (internes, inscrits et anciens du DESC de Médecine de la Douleur - Médecine Palliative [créé en 2008], inscrits sur des sites de remplacement en médecine générale), et ont probablement recruté des répondants jeunes aussi.

La population des répondants ne peut donc pas être comparée aux médecins généralistes français en général. 88%<sup>1</sup> étaient installés depuis moins de 15 ans, et 51% depuis moins de 5 ans.

Cette « jeunesse » est peut-être aussi surestimée. En effet, une imprécision existait pour les médecins remplaçants, non installés<sup>2</sup>. Plusieurs m'ont donc précisé avoir indiqué l'année de soutenance de leur thèse, souvent en décalage de quelques mois avant jusqu'à 3 ans après le début effectif des remplacements, ce qui a pu accentuer le phénomène.

---

1. Sauf précision, les résultats cités dans cette partie sont ceux des médecins généralistes et non des internes.

2. Pour mémoire, la question était « Année d'installation », j'aurais probablement dû écrire plus tôt « pour les remplaçants : année du début de remplacement », cf partie 2.2.5.

Par ailleurs, le sex-ratio (SR) Homme/Femme était de 0,46 dans ma thèse (0,27 pour les internes), c'est-à-dire bien plus bas que la moyenne nationale (SR Homme/Femme = 1,38 [5]), mais comparable à celui des médecins généralistes de moins de 34 ans, qui est de 0,56 [5], compte tenu de la récente féminisation de la profession. Le SR obtenu dans ma thèse est donc, très probablement, en rapport avec le relatif jeune âge des répondants au questionnaire.

De même, on retrouve dans cette étude un nombre relativement faible de patients pris en charge en soins palliatifs à domicile : plus de 20% des médecins n'en avaient aucun et près de 60% n'en suivaient que 1 à 3 par an. Encore une fois, le relatif jeune âge des répondants ainsi que, dans 39% des cas, leur statut de médecin remplaçant, peut expliquer cette observation.

Enfin, comme dans tous les questionnaires, malgré le soin apporté à la rédaction des questions, certaines sont demeurées obscures pour quelques répondants. Par exemple, des réponses aux questions ouvertes montrent des répondants qui confondent le fentanyl transmuqueux avec le fentanyl transdermique.

Certaines questions sont aussi biaisées par l'effet de suggestion qu'elles contiennent (notamment les QUESTIONS 19 et 20).

## 4.2 Résultats principaux

À plus de 10 ans de la mise sur le marché de l'Actiq<sup>®</sup>, première spécialité de fentanyl transmuqueux (FTM), cette classe thérapeutique semble prendre sa place en pratique de médecine générale. Dans cette étude, plus de 90% des médecins interrogés ont reconnu le nom d'au moins une des spécialités de FTM. Plus de la moitié connaissaient moyennement à bien leurs caractéristiques principales. Les médecins mettaient en avant l'aspect pratique de l'utilisation de ces médicaments, considérés comme une alternative lorsque la prise de traitements per os est difficile (cité par plus de 40%). Beaucoup citaient aussi leur rapidité d'action, se rapprochant de celle de la morphine intraveineuse.

Cet aspect « pratique » des spécialités de fentanyl transmuqueux est cité dans un travail de thèse similaire au mien, ayant porté cependant sur la PCA [18]. L'opération RESONantes [19], qui a regroupé les témoignages d'une cinquantaine de médecins généralistes sur leur prise en charge de la douleur cancéreuse, citait aussi les spécialités transmuqueuses, comme des « alternatives intéressantes », notamment en terme de recherche de « la voie d'administration la mieux adaptée et la mieux acceptée par le patient ». Ces mêmes arguments sont retrouvés dans une étude danoise qui recherchait les raisons du choix de telle ou telle forme de fentanyl chez des médecins généralistes [20].

Plus de la moitié des médecins disaient avoir déjà prescrit du fentanyl transmuqueux en ambulatoire, ce qui est bien au-dessus du chiffre national de 18% en 2012 [4, 5]. Trois explications possibles : tout d'abord, la prescription de fentanyl transmuqueux a pu augmenter depuis 2012. Ensuite, le chiffre de 18% ne concerne que l'année 2012, et il ne paraît pas aberrant que certains médecins généralistes prescrivent du fentanyl transmuqueux moins d'une fois par an. Enfin, nos répondants relativement jeunes connaissent peut-être mieux ces médicaments dans la mesure où ils ont pu apprendre leurs caractéristiques et indications au cours de leur formation initiale, et les voir utilisés à l'hôpital au cours de leurs stages, avant d'être amenés à en prescrire eux-mêmes en ville.

L'indication de ces médicaments la plus citée par les médecins était les douleurs cancéreuses, mais plus de 60% déclaraient pouvoir utiliser le médicament dans des conditions hors AMM : soit en l'absence de traitement opioïde de fond, soit pour des douleurs non cancéreuses. Ce chiffre était probablement sous-estimé<sup>3</sup>, mais se rapprochait de celui d'une étude interne de la CNAMTS en région Normandie [21], qui a étudié les assurés ayant eu au moins un remboursement de fentanyl entre septembre 2011 et août 2012, quel que soit le prescripteur (les médecins généralistes représentaient 76% des prescripteurs). Dans cette étude, seulement 50,4% des patients traités par fentanyl transmuqueux présentaient des prescriptions respectant a priori les indications de l'AMM (présence d'une pathologie cancéreuse et d'un traitement par opioïde de courte ou de longue durée d'action). La notion d'ADP ne pouvant pas être connue à partir des bases de l'Assurance maladie, la délivrance d'un traitement par opioïde de courte ou de longue durée d'action a été considérée comme l'équivalent d'un traitement de fond.

Dans le même sens, l'étude EPIDOL de 2005 [22], qui a porté sur 442 patients traités par morphiniques de longue durée d'action depuis au moins 2 semaines, montre que le traitement avait été introduit pour une pathologie cancéreuse dans seulement 37% des cas (43% pour des douleurs rhumatologiques, 20% douleurs autres), alors que l'efficacité des morphiniques dans la douleur chronique non cancéreuse est encore largement controversée [23].

Les médecins, lorsque interrogés sur les raisons de leur prescription hors AMM, évoquaient en premier lieu (plus de 25% des cas) le renouvellement d'une prescription faite par un autre médecin. C'est possible puisque, parmi ceux qui se sont dit prescripteurs, plus de 65% déclaraient n'initier que rarement, voire jamais, une prescription de FTM. On sait que les médecins généralistes représentaient, en 2012, 72% des prescriptions en volume [4], mais ils sont certainement nombreux à ne faire « que » renouveler ces prescriptions, parfois sans savoir qu'elles sont hors AMM (dans une consultation de médecine générale, on n'a pas toujours le temps de regarder en détail les caractéristiques d'un produit que l'on ne connaît pas, prescrit par un

---

3. cf explications sur le score C, partie 3.5.2 p. 35



confrère, et dont le patient satisfait vous demande le renouvellement). Parmi les raisons de prescription hors AMM, ils sont ensuite 21% à citer les conseils d'un réseau de cancérologie, douleur ou soins palliatifs. Ces résultats sont surprenants, et délicats à interpréter. En-dehors d'exceptions, adaptées à des patients très particuliers, il semble étonnant que des prescriptions de FTM en dehors d'un traitement de fond suffisant, et/ou en dehors d'une pathologie cancéreuse, soient conseillées par des médecins spécialisés. On pourrait s'interroger sur de possibles incompréhensions entre les réseaux et les médecins généralistes : si les médecins ne retiennent que partiellement, ou de travers, les informations données, s'ils extrapolent à des situations hors AMM certaines caractéristiques intéressantes des spécialités de FTM citées par les réseaux, s'ils retiennent comme la règle ce qui a pu être prescrit de façon exceptionnelle.

### 4.3 Le fentanyl transmuqueux en pratique clinique de médecine générale

Le défi de la bonne pratique de prescription du fentanyl transmuqueux en médecine générale est réel, car les médecins généralistes représentent 72% des prescriptions pour ces spécialités (en 2012) [4].

#### 4.3.1 FTM et douleurs cancéreuses...

Dans les pathologies cancéreuses responsables de douleurs intenses, où la maladie est rarement stable, le traitement opioïde de fond évolue aussi souvent d'une semaine sur l'autre, voire d'un jour à l'autre. Les « vrais » ADP<sup>4</sup>, d'incidence rapide et de durée courte, sur une douleur de fond bien contrôlée, sont rares. Même dans le cadre du cancer, les indications du FTM sont donc à poser de façon très précise (ne serait-ce que pour des raisons économiques) : certes, ces spécialités ont un aspect pratique, mais dans de nombreux cas, la morphine orale (à libération immédiate) est utilisable et tout aussi efficace, et elle doit être prescrite en priorité, au moins pour les accès douloureux prévisibles (induits par les soins...). Rappelons qu'une dose de fentanyl transmuqueux coûte, en fonction des dosages et de la spécialité utilisée, entre 13 et 48 fois plus cher qu'une gélule d'Actiskénan<sup>®</sup>.

Pour les accès douloureux imprévisibles et d'incidence rapide, et/ou lorsque la voie orale est devenue impossible, la morphine parentérale devrait être utilisée en première intention. Mais dans de nombreuses situations, la PCA (ou même une injection de morphine sous-cutanée) n'est pas envisageable, faute de moyens et/ou de personnel qualifié. Et en pleine nuit, à

---

4. cf section 1.2, p. 8

domicile ou en EHPAD (où les aide-soignants seuls présents la nuit, peuvent administrer une dose de fentanyl intranasal par exemple, mais ne sont pas habilités à réaliser une injection sous-cutanée<sup>5</sup>), les spécialités de FTM sont une alternative réelle à la voie orale, en situation de fin de vie. Alternative à la voie orale, ou alternative à un manque de personnel qualifié ?

On peut imaginer aussi qu'un médecin, appelé au chevet d'un patient cancéreux hyperalgique, garde en permanence dans sa trousse d'urgence un dispositif de fentanyl transmuqueux, plus facile et rapide à administrer qu'une injection de morphiniques.

### 4.3.2 ... FTM et douleurs non-cancéreuses ?

Le fentanyl transmuqueux commence à être évalué en dehors du spectre des douleurs cancéreuses, notamment dans le cadre de l'urgence. Ceci est particulièrement utile en pédiatrie, où la pose d'une voie veineuse est plus difficile que chez l'adulte, ce qui allonge le délai avant analgésie. Plusieurs études de bonne qualité ont été menées dans des services d'urgences pédiatriques, par exemple dans des cas de fracture [24], d'autres sont en cours, notamment chez des jeunes patients en contexte de crise drépanocytaire [25], ou chez des patients atteints de colique néphrétique. Une thèse de médecine générale s'est intéressée à l'intérêt potentiel du fentanyl transmuqueux dans le cas de secours hélicoptéré, en milieu hostile [26].

Dans ces circonstances où les patients sont le plus souvent naïfs d'opioïdes, lorsque la pose d'une voie IV est difficile, l'utilisation de FTM me semble cohérente. Le traitement étiologique est entrepris dans un délai court, le patient va a priori rester sous surveillance médicale pour une durée largement supérieure à l'élimination du produit, et le FTM remplace de façon satisfaisante la morphine intraveineuse en termes d'efficacité et de tolérance, en attendant que celle-ci puisse être débutée. Les urgentistes ont bien compris cet avantage, et on retrouve dans cette étude, chez les médecins formés en Médecine d'urgence, une tendance statistiquement significative à prescrire du FTM dans des conditions hors AMM.

---

5. Article L313-26 du Code de l'action sociale et des familles : *Au sein des établissements et services mentionnés à l'article L. 312-1, lorsque les personnes ne disposent pas d'une autonomie suffisante pour prendre seules le traitement prescrit par un médecin à l'exclusion de tout autre, l'aide à la prise de ce traitement constitue une modalité d'accompagnement de la personne dans les actes de sa vie courante.*

*L'aide à la prise des médicaments peut, à ce titre, être assurée par toute personne chargée de l'aide aux actes de la vie courante dès lors que, compte tenu de la nature du médicament, le mode de prise ne présente ni difficulté d'administration ni d'apprentissage particulier.[...]*

*Des protocoles de soins sont élaborés avec l'équipe soignante afin que les personnes chargées de l'aide à la prise des médicaments soient informées des doses prescrites et du moment de la prise.*

Une deuxième situation, où l'emploi du FTM sans traitement de fond par opioïde me paraît acceptable, est celle de soins douloureux réalisés à domicile par une infirmière (soins d'ulcère, pansements d'escarres...).

Dans cette situation, les opioïdes sont utilisés habituellement, souvent sans traitement de fond, avec des présentations à libération immédiate. Mais pour respecter son délai d'action, la morphine orale (ou oxycodone) doit pouvoir être administrée au moins 45 minutes avant le début du soin douloureux. Le patient doit donc avoir les capacités physiques et cognitives d'anticiper la venue de l'infirmière, ou un entourage coopérant.

Dans les cas où ces conditions ne sont pas réunies, et où, dans l'idéal, une titration de la dose nécessaire a pu être effectuée, soit à l'hôpital soit sous surveillance rapprochée, l'emploi du FTM paraît sûr : si l'infirmière peut administrer le produit à son arrivée chez le patient, l'action du médicament va commencer dans le délai de temps où l'infirmière prépare son matériel et déballe le pansement précédent, et le pic de concentration plasmatique peut être atteint lorsque l'infirmière sera encore présente. Pour cette situation, des études d'équivalence de doses entre FTM et opioïdes classiques seraient plus que bienvenues.

Par ailleurs, une vigilance particulière vis-à-vis d'une éventuelle décroissance de dose, voire de l'arrêt du médicament doit être bien expliquée à l'infirmière libérale et supervisée par le médecin prescripteur, au fur et à mesure de l'évolution de la plaie, des soins à y apporter et de la durée du pansement.

On pourrait par exemple imaginer une étude d'intervention, en coordination avec des cabinets d'infirmiers en libéral, évaluant la faisabilité et l'intérêt du FTM dans les soins douloureux à domicile.

Des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) en l'absence d'AMM, pour ces situations, doivent être publiées par l'ANSM pour permettre une utilisation sûre et encadrée<sup>6</sup>.

Dans le cas des douleurs chroniques non-cancéreuses (principalement d'origine rhumatologique, qui sont les plus fréquemment citées dans cette étude), le bénéfice même des opioïdes au long cours est très controversé, comme en témoignent des revues de littérature récentes de bonne qualité [27, 28]. Dans ces conditions, l'emploi de fentanyl transmuqueux semble d'autant moins à conseiller.

De même, les douleurs aiguës récurrentes comme les migraines ou les crises d'algie vasculaire faciale sont connues pour entraîner abus et dépendances : c'est le quotidien des consultations en Centre d'Étude et de Traitement de la Douleur. Le fentanyl transmuqueux est à éviter absolument dans ces situations.

---

6. Code de la Santé Publique, article L5121-12-1 et <http://ansm.sante.fr>

## Chapitre 5

# Conclusion

De par leur aspect pratique (voire même le côté « ludique » de la prise, comme l'a écrit un des répondants), les spécialités de fentanyl transmuqueux (FTM) sont à risque de mésusage et de dépendance<sup>1</sup>. « Facile à prendre, facile à prescrire » ? Mon étude confirme que le mésusage du fentanyl transmuqueux en médecine générale est réel et important.

Certaines des situations d'utilisation hors AMM (douleurs aiguës dans le cadre de l'urgence, soins douloureux à domicile) mériteraient d'être étudiées de près pour les encadrer et les définir précisément, afin de garantir aux médecins et aux patients un bénéfice clinique dans une meilleure sécurité d'utilisation : c'est l'objectif des Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU).

On ne pourrait aussi qu'encourager des études d'équivalence d'effet antalgique entre fentanyl transmuqueux et morphine injectable, bien conduites, en double-aveugle et double-placebo, ce qui est trop rare dans les dossiers d'évaluation de ces nouveaux médicaments.

Cette étude a montré que le fait de bénéficier d'une formation en Soins palliatifs ou en Douleur semblait permettre une meilleure connaissance des spécialités de FTM et de leur AMM. Il faudrait bien sûr pouvoir améliorer la formation des médecins dans ces deux spécialités.

Mais il est nécessaire aussi de sensibiliser les médecins à la notion de mésusage, et aux pathologies qui en sont particulièrement à risque : les douleurs chroniques non-cancéreuses. C'est donc dans l'enseignement de chaque spécialité concernée (rhumatologie, neurologie...) qu'il conviendrait de rappeler que les opioïdes ne sont pas des traitements adéquats, voire sont fortement déconseillés dans beaucoup de situations.

Enfin, on peut s'interroger sur les raisons de la prescription d'opioïdes, dans des situations qui n'en nécessitent pas. Depuis quelques années, la com-

---

1. cf annexe D, page 71

munauté scientifique a beaucoup avancé dans la caractérisation des douleurs et de ses mécanismes physiopathologiques. Le concept de douleur neuropathique, et bien d'autres sont apparus, et le schéma des paliers de l'OMS, imaginés en 1986 pour familiariser les médecins avec l'évaluation et les traitements de la douleur cancéreuse (et notamment les opioïdes qui étaient alors sous-utilisés), n'y répond pas : les opioïdes sont même contre-indiqués dans des pathologies comme la fibromyalgie. Les paliers de l'OMS devraient donc peu à peu revenir « au placard » [29], pour développer et diffuser de nouvelles classifications des douleurs, et des antalgiques. Peut-on espérer alors un recul de prescription d'opioïdes au long cours, en dehors du cancer ?

# Bibliographie

- [1] Stanley TH. Fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 2005 May;29(5 Suppl) :S67–71.
- [2] HAS. Haute Autorité de Santé - RECIVIT. Commission de la transparence ; 2014.
- [3] Mercadante S, Costanzo BV, Fusco F, Buttà V, Vitrano V, Casuccio A. Breakthrough Pain in Advanced Cancer Patients Followed at Home : A Longitudinal Study. *J Pain Symptom Manage.* 2009 ;38(4) :554–560.
- [4] Chaignot C. Base CNAMTS tous régimes - Prescription de Fentanyl transmuqueux en médecine générale en 2012. CNAMTS ; 2014.
- [5] CNOM. Atlas national démographie médicale 2013. Conseil National Ordre des Médecins ; 2013.
- [6] ANSM. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2013.
- [7] Picard S, Viallard ML. Fentanyl et accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant de cancer. *Med Palliat.* 2011 Oct ; 10(5) :265–271.
- [8] Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996 Oct ;31(4) :275–292.
- [9] Guirimand F. Le fentanyl en soins palliatifs : de la pharmacologie à la clinique. *Med Palliat.* 2011 Dec ; 10(6) :296–305.
- [10] Portenoy R. Breakthrough pain : definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990 Jun ; 41(3) :273–281.
- [11] HAS. Haute Autorité de Santé - Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer - Fiche BUM. Commission de la transparence ; 2014.
- [12] Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct ;.

- [13] Haugen DF, Hjerstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain : a systematic literature review. *Pain*. 2010 Jun ;149(3) :476–482.
- [14] Blanchet V. Les accès douloureux paroxystiques : nouveau concept ou phénomène ? *Med Palliat*. 2011 Dec ; 10(6) :306–311.
- [15] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain : evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012 Feb ;13(2) :e58–68.
- [16] NICE. Opioids in palliative care : safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. ; 2012.
- [17] Greenhalgh T. *How to read a paper : the basics of evidence-based medicine*. 4th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell ; 2010.
- [18] Pedussaut C. *Les médecins généralistes de l’Isère et la PCA de morphine à domicile chez le patient douloureux et atteint de cancer en soins palliatifs : évaluation d’intérêt et de connaissances [Thèse d’exercice]*. Université Joseph Fourier. Grenoble, France ; 2010.
- [19] RESONantes. Le médecin généraliste et les douleurs d’origine cancéreuse. *Douleurs*. 2007 Oct ; 8(5) :313–319.
- [20] Jacobsen R, Møldrup C, Christrup L. Rationales behind the choice of administration form with fentanyl : Delphi survey among Danish general practitioners. *J Opioid Manag*. 2010 ;6(4) :259–268.
- [21] Belezzy V, Dick-Acknouche I, Vient-Sallé F, Genet M, Delaville L, Levi L. *Étude régionale de la consommation du fentanyl en Normandie - CNAMTS - Étude interne*. Direction Régionale du Service Médical de Normandie. 2014 Apr ;.
- [22] Emery C, George B, Gomas JM, Delfieu D, Mimaud V, Guillon P, et al. *Prise en charge de la douleur en médecine générale : l’étude EPIDOL*. *Douleurs*. 2005 Dec ; 6(6) :366–373.
- [23] Chou R, Ballantyne JC, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain : findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain*. 2009 Feb ;10(2) :147–159.
- [24] Borland M, Jacobs I, King B, O’Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007 Mar ;49(3) :335–340.

- [25] Barrett MJ, Cronin J, Murphy A, McCoy S, Hayden J, an Fhailí S, et al. Intranasal fentanyl versus intravenous morphine in the emergency department treatment of severe painful sickle cell crises in children : study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012 ;13 :74.
- [26] Lefebvre L. Évaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicopté : étude prospective d'une analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus analgésie classique en secours hélicopté [Thèse d'exercice]. Université Joseph Fourier. Grenoble, France ; 2010.
- [27] Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 ;8 :CD004959.
- [28] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK. Opioids for chronic noncancer pain : prediction and identification of aberrant drug-related behaviors : a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain*. 2009 Feb ;10(2) :131–146.
- [29] Bertin P. Les paliers de l'OMS : au placard!!! *Douleurs*. 2014 Apr ; 15(2) :41–43.



## Annexe A

# Questionnaire

Le questionnaire est présenté sous sa forme imprimable, sur les pages suivantes.

Il est divisé en 7 parties.

Sur le site internet, une partie correspondait à une page du navigateur. Par exemple, les questions 1 à 9 se trouvaient sur la même page ; une fois que le répondant avait répondu aux questions, il devait cliquer sur le bouton marqué « Suivant » en bas de la page pour accéder à la page suivante, « Votre pratique en soins palliatifs », qui contenait les questions 10 à 13. Et ainsi de suite.

Les questions marquées d'une étoile sont les questions « obligatoires », auxquelles les répondants étaient obligés de répondre pour pouvoir passer à la page suivante.

Les propositions des questions fermées à choix unique sont précédées d'un ovale. Les propositions des questions fermées à choix multiples sont précédées d'un carré. Dans les tableaux, les ovales signifient que les répondants ne pouvaient cocher qu'une seule case par ligne.

# Thèse de médecine générale - 2014

Merci de répondre à ce questionnaire de thèse ! Il vous prendra 5 à 10 minutes.  
Les réponses resteront totalement anonymes.  
L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cette étude.

\* Required

## Vous connaître

---

1. **Vous êtes... ? \***

Mark only one oval.

- Médecin généraliste  
 Interne en médecine générale  
 Remplaçant en médecine générale  
 Other: .....

2. **Département d'exercice \***

Exemple : Paris = 75

.....

3. **Sexe \***

Mark only one oval.

- Masculin  
 Féminin

4. **Année d'installation (pour les internes : année de l'ECN, pour les remplaçants : année du début de remplacement) \***

Exemple : 1997

.....

5. **Vous suivez/avez suivi une formation spécifique (DU, DIU, DESC...) en : \***

plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Douleur  
 Médecine palliative  
 Médecine d'urgence  
 Gériatrie  
 Aucune formation spécifique  
 Other: .....

6. **Vous êtes INTERNE EN MÉDECINE GÉNÉRALE : Combien de mois avez-vous passé en stage ambulatoire (niveau 1 +/- SASPAS) ?**

Mark only one oval.

- 0 mois (aucun stage ambulatoire effectué) *After the last question in this section, skip to question 14.*  
 0 à 2 mois (niveau 1 débuté) *After the last question in this section, skip to question 10.*  
 2 à 6 mois (niveau 1 avancé ou terminé) *After the last question in this section, skip to question 10.*  
 6 à 8 mois (SASPAS débuté) *After the last question in this section, skip to question 10.*  
 Plus de 8 mois (SASPAS avancé ou terminé) *After the last question in this section, skip to question 10.*

7. Vous êtes MÉDECIN GÉNÉRALISTE : conditions d'exercice actuel

Mark only one oval.

- Rural
- Semi-rural
- Urbain
- sans objet

8. Vous êtes MÉDECIN GÉNÉRALISTE : type d'exercice actuel

plusieurs réponses possibles

Mark only one oval per row.

|  | Partiel               | Exclusif              | Sans objet            |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Libéral  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Hospitalier  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Réseau de douleurs, soins palliatifs, cancérologie | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Autre  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

9. Vous êtes MÉDECIN GÉNÉRALISTE et vous exercez en hospitalier (temps plein ou partiel), en service de :

plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Douleur
- Médecine palliative
- Médecine d'urgence
- Gériatrie
- Pas d'exercice hospitalier
- Other: .....

## Votre pratique en soins palliatifs

(Pour les INTERNES : lors de votre (vos) stage(s) ambulatoire(s) )

10. Combien de patients en situation palliative à domicile avez-vous pris en charge au cours des 12 derniers mois ? \*

Mark only one oval.

- Aucun
- 1 à 3
- 4 à 6
- 7 à 10
- Plus de 10

11. Travaillez-vous en lien avec un réseau / une équipe de soins palliatifs ? \*

Mark only one oval.

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Toujours
- Sans objet

12. Dans le traitement de la douleur en soins palliatifs, prescrivez-vous des "interdoses" ?

Une "interdose" est un médicament à "libération immédiate" (LI) utilisé pour traiter les accès douloureux aigus surajoutés à une douleur chronique. Les interdoses sont en général utilisées à la demande, en complément d'un traitement "de fond" administré de façon systématique.

Mark only one oval.

- Jamais, je ne connaissais pas
- Jamais, mais je sais que cela existe
- Parfois
- Souvent
- Toujours
- sans objet

13. Pour ces interdoses, quel(s) médicament(s) avez-vous l'habitude d'utiliser ?

Plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Paracétamol (Dafalgan®, Doliprane®, Efferalgan® ou autre...)
- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (diclofénac, ibuprofène, kétoprofène...)
- Codéine (Codoliprane®, Dafalgan codéiné®, Klipal codéiné®, Lindilane®...)
- Tramadol LI, seul (Contramal®, Topalgic®...) ou en association (Ixprim®, Zaldiar®...)
- Morphine orale LI en gél.(Actiskénan®) 5, 10, 20, 30mg
- Morphine orale LI en solution buvable (Oramorph®) 10, 30, 100mg/5mL ou 20mg/mL
- Morphine orale LI en cp. (Sevredol®) 10, 20mg
- Morphine injectable (SC, IV)
- Oxycodone LI en gél. (OxyNorm®) 5, 10, 20mg
- Oxycodone LI en cp orodispersible (OxyNormOro®) 5, 10, 20mg
- Oxycodone LI en solution buvable (OxyNorm®) 10mg/mL
- Oxycodone injectable (SC, IV) (OxyNorm®)
- Fentanyl transmuqueux : Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl® ou PecFent® entre 100 et 1600ug/dose
- Other: .....

### Présentation de l'étude

VOUS CONNAISSEZ CERTAINEMENT le FENTANYL à distribution TRANS-DERMIQUE, sous forme de patch (Durogésic®, Matrifen®...).

Depuis une dizaine d'années apparaissent des présentations de fentanyl à distribution TRANS-MUQUEUSE : buccale, gingivale, sublinguale, nasale...

Cette étude vise à évaluer l'intégration en médecine générale de ces nouvelles formes galéniques.

L'auteure n'a aucun conflit d'intérêt et n'est pas financée pour cette étude.

14. Connaissez-vous ...? \*

Mark only one oval per row.

|   | Je n'ai jamais entendu ce nom | Je ne connais pas bien | Je connais            | Je connais et j'ai déjà prescrit |
|---|-------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| comprimé sublingual : ABSTRAL®          | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| applicateur buccal ("sucette") : ACTIQ® | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| film orodispersible : BREAKYL®          | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| comprimé gingival : EFFENTORA®          | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| spray nasal : INSTANYL®                 | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| spray nasal : PECFENT®                  | <input type="radio"/>         | <input type="radio"/>  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |

15. Au final, avez-vous déjà entendu parler, même une seule fois, d'au moins un de ces médicaments ? \*

Mark only one oval.

- Oui
- Non *After the last question in this section, skip to question 33.*

16. Comment en avez-vous entendu parler pour la première fois ?

Mark only one oval per row.

|  | Formation universitaire ou personnelle | Discussion entre pairs (informelle, collégiale) | Prescription antérieure d'un confrère | Réseau de douleur, soins palliatifs, oncologie... | Présentation par un visiteur médical | Patient               | Article de journal médical | Publicité             | Autre                 | Je n'en ai jamais entendu parler |
|--|--|---|---------------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| comprimé sublingual : ABSTRAL®         | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>                           | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>                             | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| applicateur buccal ("sucette"): ACTIQ® | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>                           | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>                             | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| film orodispersible : BREAKYL®         | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>                           | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>                             | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| comprimé gingival : EFFENTORA®         | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>                           | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>                             | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| spray nasal : INSTANYL®                | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>                           | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>                             | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |
| spray nasal : PECFENT®                 | <input type="radio"/>                  | <input type="radio"/>                           | <input type="radio"/>                 | <input type="radio"/>                             | <input type="radio"/>                | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>            |

17. Vous avez entendu parler de ces médicaments d'une toute autre manière : précisez

.....

.....

.....

.....

.....

**Utilisation en pratique clinique**

Les six spécialités de fentanyl transmuqueux (Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, PecFent®), de par leur forme galénique et leur délai d'action, peuvent avoir une utilité dans le traitement de la douleur.

18. Quelle(s) indication(s) vous amène(nt)/ vous amènerai(en)t à initier un traitement par fentanyl transmuqueux ?

.....

.....

.....

.....

.....

19. Qu'est-ce qui vous condui(rai)t à prescrire une spécialité de fentanyl transmuqueux par rapport à d'autres antalgiques ?

plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Utilisation pratique (sans eau, sans seringue...)
- Administration possible par le patient lui-même ou son entourage proche
- Délai d'action plus rapide
- Demi-vie plus courte
- Facilité de titration de dose
- Peu d'effets indésirables
- Other: .....

20. **Caractéristiques des douleurs pour lesquelles vous avez prescrit /prescririez du fentanyl transmuqueux : \***

plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Douleurs en traumatologie (fracture, luxation..)
- Douleurs ischémiques (infarctus, AOMI...)
- Douleurs de colique néphrétique, pancréatite...
- Douleurs cancéreuses hors situation palliative
- Douleurs cancéreuses en situation palliative
- Accès douloureux paroxystiques (cancer)
- Douleurs neurogènes/neuropathiques
- Douleurs rhumatologiques
- Migraines
- Algies vasculaires de la face
- Douleurs liées aux soins (médicament administré avant soins de pansements, ponction articulaire, suture...)
- Douleurs péri-opératoires
- Other: .....

21. **À votre avis, le fentanyl transmuqueux peut-il être utilisé... ?**

plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Seul, sans traitement de fond par opioïdes
- En complément d'un traitement de fond par fentanyl transdermique (patch de Durogésic®, Matrifen®) uniquement
- En complément d'un traitement de fond par opioïdes de longue durée d'action (fentanyl transdermique, morphine, hydromorphone, oxycodone..)
- Other: .....

## Indications du fentanyl transmuqueux

Actuellement, l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) des spécialités de fentanyl transmuqueux (Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, PecFent®) n'a été accordée que pour une indication précise : comme "interdoses" du traitement de la douleur cancéreuse.

22. **Connaissez-vous ces précisions de l'AMM des spécialités de fentanyl transmuqueux ? \***

60mg de morphine orale /24h équivalent à 25microgrammes par heure de fentanyl transdermique, 30mg par jour d'oxycodone, 8mg par jour d'hydromorphone par voie orale, ou une dose équiantalgique d'un autre opioïde

Mark only one oval per row.

|  | Je connais            | Je ne m'en souvenais plus | Je ne connaissais pas cette indication |
|--|-----------------------|---------------------------|--|
| Traitement d'accès douloureux paroxystiques (épisodes de douleurs aiguës)... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>     | <input type="radio"/>                  |
| ... chez des patients souffrant de douleurs chroniques...                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>     | <input type="radio"/>                  |
| ... d'origine cancéreuse....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>     | <input type="radio"/>                  |
| ... bien stabilisés par un traitement opioïde de fond...                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>     | <input type="radio"/>                  |
| ... équivalent à au moins 60mg de morphine orale /24h.                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/>     | <input type="radio"/>                  |

23. Si vous avez prescrit ces médicaments dans d'autres indications, cela faisait suite à :

plusieurs réponses possibles

Check all that apply.

- Non-connaissance des indications de l'AMM
- Discussion entre pairs (discussion informelle, groupe de formation, discussion collégiale...)
- Prescription antérieure d'un autre médecin
- Demande du patient
- Décision personnelle au vu des caractéristiques du produit
- Article de journal médical
- Conseils d'un réseau de cancérologie, douleur, soins palliatifs...
- Présentation par un visiteur médical
- Publicité dans un journal médical
- Publicité dans un logiciel médical
- Publicité par email
- Je n'ai jamais prescrit ces médicaments hors-AMM
- Other: .....

24. Avez-vous l'impression que l'apparition des spécialités de fentanyl transmuqueux peut représenter un progrès dans les possibilités de traitement de la douleur en situation de soins palliatifs ?

Mark only one oval.

|                          | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     | 6                     | 7                     | 8                     | 9                     | 10                    |                              |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Non, cela n'apporte rien | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | Oui, c'est un progrès majeur |

25. Pourquoi ?

.....

.....

.....

.....

.....

26. À votre avis, combien coûte UNE unité (= une prise) de fentanyl transmuqueux ?

indiquer le prix en euros (€), par exemple pour zéro euro : 0

.....

27. Avez-vous déjà prescrit au moins une fois, dans n'importe quelle indication, une de ces présentations de fentanyl transmuqueux à un de vos patients en ambulatoire ? \*

Un patient suivi en ambulatoire peut être vu au cabinet, ou en visite à domicile, en EHPAD... Pour les INTERNES, vous ne pouvez répondre "Oui" que si vous avez déjà exercé en stage ambulatoire (niveau 1 +/- SASPAS)

Mark only one oval.

- Oui
- Non, jamais     Skip to question 33.

## Prescription du fentanyl transmuqueux

Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, PecFent®

28. Dans votre patientèle, combien de patients ambulatoires ont reçu du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois ? \*

Mark only one oval.

- Aucun
- 1 à 3
- 4 à 6
- 7 à 10
- Plus de 10
- Je ne sais pas

29. **Parmi ceux-ci, combien sont/étaient en situation palliative à domicile ? \***

*Mark only one oval.*

- Aucun
- 1 à 3
- 4 à 6
- 7 à 10
- Plus de 10
- Je ne sais pas

30. **Vous arrive-t-il d'initier vous-même une prescription de fentanyl transmuqueux ?**

(dans n'importe quelle indication)

*Mark only one oval.*

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Toujours
- sans objet

31. **Avez-vous déjà prescrit ces médicaments pour reconduire la prescription d'un confrère spécialisé dans le traitement de la douleur/soins palliatifs... ?**

*Mark only one oval.*

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Toujours
- sans objet

32. **Vous arrive-t-il de modifier une prescription d'antalgiques, pour la remplacer par du fentanyl transmuqueux ?**

*Mark only one oval.*

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Toujours
- sans objet

## **Conclusion - Merci de votre participation !**

33. **Trouveriez-vous utile un module de formation continue portant sur... ?**

*Check all that apply.*

- l'actualité dans la prise en charge de la douleur
- l'actualité des médicaments antalgiques
- le fentanyl transmuqueux spécifiquement
- aucun des trois
- je ne sais pas
- Other: .....



34. **Cochez ces cases si vous souhaitez recevoir...**

*Check all that apply.*

- Les résultats de l'étude
- Une fiche récapitulative sur les spécialités de fentanyl transmuqueux
- Une fiche de conseil sur le traitement de la douleur en soins palliatifs
- Other: .....

35. **Merci d'indiquer votre adresse courriel, elle nous permettra d'éviter les doublons. Vos réponses au questionnaire resteront bien sûr anonymes.**

[prenom.nom@exemple.com](mailto:prenom.nom@exemple.com)

.....

36. **Confirmez votre adresse courriel**

.....

37. **Merci de votre participation ! Commentaires éventuels :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

---

Powered by



## Annexe B

# Courriel de présentation de l'étude

De : Clothilde Nollet (Hériard-Dubreuil) <clothilde.hd@gmail.com>  
Date : 19 mars 2014 20:11  
Objet : Questionnaire de thèse  
À :

Bonjour,

Je suis interne en médecine générale, et pour mon questionnaire de thèse, j'ai besoin de vous !

L'objectif de ma thèse est de comprendre l'utilisation en médecine générale de certains médicaments antalgiques. C'est pourquoi j'aurais besoin des réponses du maximum de médecins généralistes...

Installés, remplaçants, ou internes,  
en zone rurale ou en plein Paris,  
en libéral ou pas seulement,  
votre avis m'intéresse !

Voici le lien vers le questionnaire :

<https://docs.google.com/forms/d/1JSaJ3EMDb6a3hqeFEhTMkJU1U2JOXAvLHoLQ5N4LPk/viewform>

Vos réponses seront bien sûr anonymes et confidentielles. Le questionnaire ne vous prendra que 5 à 10 minutes.

Merci d'avance de votre participation, et n'hésitez pas à diffuser ce mail largement autour de vous, à tous les (futurs) médecins généralistes de votre connaissance.

Clothilde NOLLET (Hériard-Dubreuil)

## Annexe C

# Scores utilisés - Description

**Score A** : tableau C.1, page 66

**Score B** : tableau C.2, page 67

**Score C** : tableau C.3, page 68

**Score D** : tableau C.4, page 69

**Score E** : tableau C.5, page 70

**Répartition des répondants selon les groupes** tableau C.1, page 69

TABLE C.1 – Score A

| <b>Question 12</b>                    | <b>Score</b>       |
|---------------------------------------|--------------------|
| Jamais, je ne connaissais pas         | 0                  |
| Jamais, mais je sais que cela existe  | 0                  |
| Parfois                               | 1                  |
| Souvent                               | 2                  |
| Toujours                              | 2                  |
| Sans objet                            | 0                  |
| <b>Question 13</b>                    | <b>Score</b>       |
| Paracétamol                           | 0                  |
| Anti-inflammatoires non-stéroïdiens   | 0                  |
| Codéine                               | 0                  |
| Tramadol LI, seul                     | 1                  |
| Morphine orale LI en gél.             | 1                  |
| Morphine orale LI en solution buvable | 1                  |
| Morphine orale LI en cp.              | 1                  |
| Morphine injectable                   | 1                  |
| Oxycodone LI en gél.                  | 1                  |
| Oxycodone LI en cp orodispersible     | 1                  |
| Oxycodone LI en solution buvable      | 1                  |
| Oxycodone injectable                  | 1                  |
| Fentanyl transmuqueux                 | 1                  |
| Autre                                 | 1                  |
| <b>Questions 12 + 13</b>              | <b>Score total</b> |
| Score min                             | 0                  |
| Score max                             | 12                 |
| Groupe 1                              | 0 à 3              |
| Groupe 2                              | 4 à 6              |
| Groupe 3                              | 7 à 12             |

TABLE C.2 – Score B

|  |              | <b>Question 19</b>                             | <b>Score</b>       |
|--|--------------|--|--------------------|
| <b>Question 14 - pour chaque ligne</b> | <b>Score</b> | Utilisation pratique                           | 0                  |
| Je n'ai jamais entendu ce nom          | 0            | Administration possible par le patient         | 0                  |
| Je ne connais pas bien                 | 0            | Délai d'action plus rapide                     | 1                  |
| Je connais                             | 1            | Demi-vie plus courte                           | 1                  |
| Je connais et j'ai déjà prescrit       | 1            | Facilité de titration de dose                  | 0                  |
| <b>Question 18</b>                     | <b>Score</b> | Peu d'effets indésirables                      | 0                  |
| Douleur aiguë                          | 0            | Autre  | 0                  |
| Douleur intense                        | 2            | <b>Question 20</b>                             | <b>Score</b>       |
| ADP                                    | 3            | Douleurs en traumatologie                      | 0                  |
| Cancer                                 | 3            | Douleurs ischémiques                           | 0                  |
| Douleur chronique                      | 3            | Douleurs de colique néphrétique, pancréatite   | 0                  |
| Traitement de fond                     | 3            | Douleurs cancéreuses hors situation palliative | 1                  |
| Action rapide                          | 2            | Douleurs cancéreuses en situation palliative   | 1                  |
| pb voiePO                              | 1            | Accès douloureux paroxystiques (cancer)        | 1                  |
| intol morph                            | 1            | Douleurs neurogènes/neuropathiques             | 0                  |
| Non-invasif                            | 1            | Douleurs rhumatologiques                       | 0                  |
| facile                                 | 1            | Migraines                                      | 0                  |
| Patient polymédiqué                    | 0            | Algies vasculaires de la face                  | 0                  |
| Gériatrie                              | 0            | Douleurs liées aux soins                       | 0                  |
| CI                                     | 2            | Douleurs péri-opératoires                      | 0                  |
| Demande du patient                     | 0            | Autre  | 0                  |
| Avant-soins                            | 0            | <b>Questions 14 + 18 + 19 + 20</b>             | <b>Score total</b> |
| Soins palliatifs                       | 1            | Score min                                      | 0                  |
| Rhumatologie                           | 0            | Score max                                      | 34                 |
| Divers                                 | 0            | Groupe 1                                       | 0 à 8              |
|  |              | Groupe 2                                       | 9 à 16             |
|  |              | Groupe 3                                       | 17 à 34            |

TABLE C.3 – Score C

| <b>Question 20</b>  | <b>Score</b>       |
|---|--------------------|
| Douleurs en traumatologie   | -                  |
| Douleurs ischémiques  | -                  |
| Douleurs de colique néphrétique, pancréatite                                | -                  |
| Douleurs cancéreuses hors situation palliative                              | 1                  |
| Douleurs cancéreuses en situation palliative                                | 1                  |
| Accès douloureux paroxystiques (cancer)                                     | 1                  |
| Douleurs neurogènes/neuropathiques  | -                  |
| Douleurs rhumatologiques  | -                  |
| Migraines   | -                  |
| Algies vasculaires de la face   | -                  |
| Douleurs liées aux soins  | 0                  |
| Douleurs péri-opératoires   | -                  |
| Autre   | -                  |
| <b>Question 21</b>  | <b>Score</b>       |
| Seul, sans traitement de fond par opioïdes                                  | -                  |
| En complément d'un traitement de fond par fentanyl transdermique uniquement | 1                  |
| En complément d'un traitement de fond par opioïdes de longue durée d'action | 1                  |
| Autre   | -                  |
| <b>Questions 20 + 21</b>  | <b>Score total</b> |
| Score min   | 0                  |
| Score max   | 2                  |
| Groupe 1 (prescription hors AMM)  | 0 à 1              |
| Groupe 2 (prescription dans l'AMM)  | 2                  |

Pour le calcul de ce score, les réponses marquées d'un « - » sont éliminatoires : si cochées, elles rapportent 0 à la question.

Le fait de cocher une ou plusieurs cases marquées « 1 », si aucune case « - » n'a été cochée, rapporte 1 seul point au maximum par question : c'est pourquoi le score maximal au score C est de 2.

La réponse « Douleurs liées aux soins » (marquée « 0 ») n'est pas éliminatoire, mais si cochée seule, elle ne rapporte pas de point.

TABLE C.4 – Score D

| Question 22 - pour chaque ligne           | Score              |
|---|--------------------|
| Je connais                                | 2                  |
| Je ne m'en souvenais plus                 | 1                  |
| Je ne connaissais pas cette indication    | 0                  |
| <b>Total pour chaque ligne du tableau</b> | <b>Score total</b> |
| Score min                                 | 0                  |
| Score max                                 | 10                 |
| Groupe 1                                  | 0 à 4              |
| Groupe 2                                  | 5 à 7              |
| Groupe 3                                  | 8 à 10             |

FIGURE C.1 – Scores par groupes

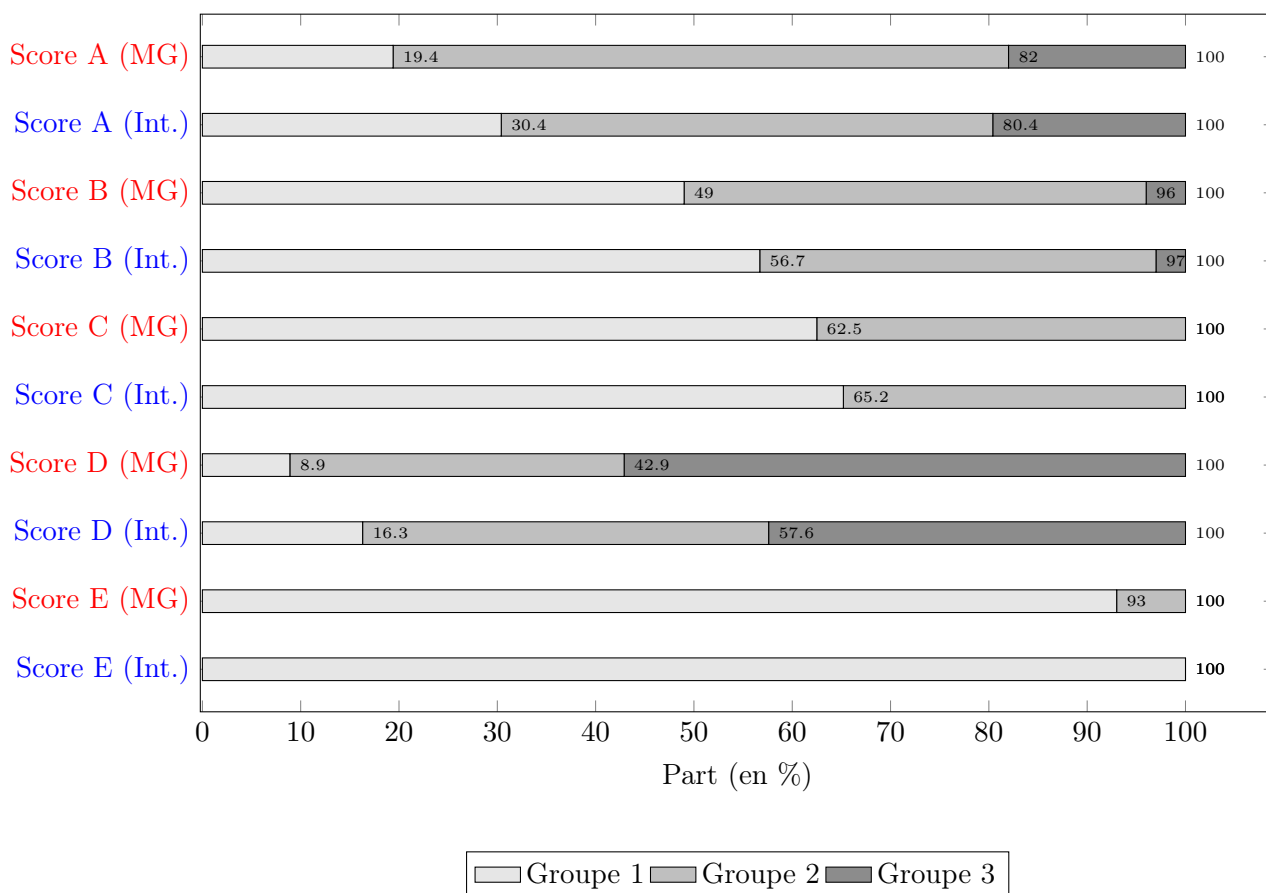


TABLE C.5 – Score E

| <b>Question 28</b>                 | <b>Score</b>       |
|------------------------------------|--------------------|
| Aucun                              | 0                  |
| 1 à 3                              | 0                  |
| 4 à 6                              | 1                  |
| 7 à 10                             | 1                  |
| Plus de 10                         | 2                  |
| <b>Question 30</b>                 | <b>Score</b>       |
| Jamais                             | 0                  |
| Rarement                           | 0                  |
| Parfois                            | 1                  |
| Souvent                            | 1                  |
| Toujours                           | 2                  |
| <b>Question 31</b>                 | <b>Score</b>       |
| Jamais                             | 0                  |
| Rarement                           | 0                  |
| Parfois                            | 0                  |
| Souvent                            | 1                  |
| Toujours                           | 1                  |
| <b>Question 32</b>                 | <b>Score</b>       |
| Jamais                             | 0                  |
| Rarement                           | 0                  |
| Parfois                            | 1                  |
| Souvent                            | 2                  |
| <b>Questions 28 + 30 + 31 + 32</b> | <b>Score total</b> |
| Score min                          | 0                  |
| Score max                          | 7                  |
| Groupe 1 (peu à l'aise)            | 0 à 3              |
| Groupe 2 (à l'aise)                | 4 à 7              |



## Annexe D

# Note d'information ANSM - septembre 2013

### Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information

**25/09/2013**

Le fentanyl est un antalgique opioïde indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes déjà traités par des morphiniques pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Du fait de leurs risques d'effets indésirables et de mésusage, les spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse à action rapide sont soumises à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Des données récentes issues du suivi de pharmacovigilance font toujours état d'effets secondaires liés aux opioïdes, mais aussi de réactions au niveau du site d'administration (buccal ou nasal). Une augmentation des cas de mésusage est également constatée (utilisations hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance).

En conséquence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) attire l'attention des professionnels de santé sur ces effets indésirables, en particulier les réactions locales et rappelle aux professionnels de santé la nécessité de bien respecter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) lors de la prescription. Elle les met également en garde sur les risques de mésusage liés à ces spécialités.

#### **Présentation du fentanyl à action rapide (transmuqueux)**

Antalgique opioïde de palier III, le fentanyl est classé sur la liste des stupéfiants(1). Utilisé par voie intraveineuse dans le cadre d'une anesthésie générale(2), il est également utilisé pour ses propriétés antalgiques par voie transdermique (patches de Durogésic) et par voie transmuqueuse (forme à action rapide). Six spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse sont disponibles en France, dont quatre reposent sur une administration buccale (Abstral, Actiq, Breakyl et Effentora) et deux sur une administration nasale (Instanyl et Pecfent).

Les spécialités de fentanyl par voie transmuqueuse à action rapide sont indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes(3) recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique correspond à une exacerbation transitoire et spontanée d'une douleur chronique d'origine cancéreuse par ailleurs contrôlée par un traitement de fond à posologie stable.

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables en déterminant la dose minimale efficace pour chaque patient, il est indispensable que le patient soit étroitement surveillé pendant la période de titration du traitement. Par ailleurs, ces spécialités ne sont pas équivalentes entre elles. En cas de remplacement de l'une par une autre, il est nécessaire de recommencer la procédure de titration.

En tant que stupéfiant, le fentanyl est prescrit pour une durée maximale de 28 jours, avec une délivrance limitée à 7 jours.

### **L'ANSM met en garde les professionnels de santé sur les effets indésirables et les risques de mésusage du fentanyl transmuqueux**

Compte tenu des effets indésirables liés aux opioïdes, mais aussi de leurs risques de mésusage, ces cinq spécialités à base de fentanyl transmuqueux sont soumises, depuis leur commercialisation, à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Un bilan de ce suivi a été présenté en avril 2013 à la Commission des stupéfiants et des psychotropes (CSP) de l'Agence. Les données présentées couvraient une période de 16 mois (du 1er août 2011 au 31 décembre 2012).

**Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés** étaient liés à la voie d'administration et étaient plus fréquents que les effets indésirables classiquement observés avec les opioïdes :

- en cas d'administration par voie buccale : douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère, détérioration de l'état dentaire (caries, perte de dents partielle, voire totale)(4) ;
- en cas d'administration par voie nasale : sensation de gêne nasale, rhinorrhée (écoulement nasal), épistaxis (saignement de nez), perforation de la cloison nasale.

**Les effets indésirables généraux et classiquement rapportés sont :**

- des effets cardiorespiratoires : dépression respiratoire, dépression circulatoire, hypotension, voire état de choc ;
- des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation ;
- des troubles neurologiques : somnolence, étourdissements, perte de connaissance, convulsions.

Ces effets indésirables généraux et locaux sont déjà mentionnés dans le RCP et listés dans le plan de gestion des risques des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. L'ANSM tient toutefois à les rappeler aux professionnels de santé, en particulier les réactions locales dont certaines peuvent être très invalidantes.

L'actualisation des données de suivi a également mis en évidence une augmentation du mésusage importante des spécialités à base de fentanyl transmuqueux.

Les principaux mésusages observés sont une utilisation du fentanyl transmuqueux pour des douleurs non cancéreuses, une utilisation chez des patients ayant un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant, et une prescription de doses excessives de fentanyl. Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont également été rapportés, en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse.

Cette augmentation du mésusage est préoccupante, car elle expose des patients à un risque important d'effets indésirables liés au fentanyl.

Si les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de cas d'intoxication pédiatrique, quelques cas ont été rapportés par le réseau de toxicovigilance.

Des cas de décès ont été rapportés et font apparaître des circonstances suspectes notamment des contextes de mésusages ou de contre-indications.

*Au vu de ces données, l'ANSM souhaite rappeler aux professionnels de santé la nécessité de prendre en compte ces effets indésirables en particulier les réactions locales et de bien respecter le RCP des spécialités à base de fentanyl par voie transmuqueuse en cas de prescription.*

*Elle les met également en garde sur les risques de mésusages liés à ces spécialités en augmentation par rapport au précédent bilan de suivi national.*

Devant ce constat, les membres de la CSP ont proposé de modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités à base de fentanyl à action rapide (transmuqueux) pour en limiter le mésusage. Une fois que les sociétés savantes (d'algologie et d'oncologie notamment) ainsi que les laboratoires concernés auront été consultés, la Commission sera à nouveau saisie pour proposer des modifications des CPD à envisager.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit d'autre part être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont les professionnels de santé dépendent.

- (1) Il s'agit d'un analgésique classé stupéfiant dont les propriétés sont au moins 80 fois plus puissantes que celles de la morphine.
- (2) Analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il peut également être administré par voie péri-durale, de façon isolée ou en association aux anesthésiques locaux.
- (3) La sécurité et l'efficacité du fentanyl chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies ; son utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée.
- (4) Les effets dentaires sont particulièrement graves pour la spécialité Actiq selon les dernières données de suivi.