



HAL
open science

Tolérance du fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales chez la personne âgée : élaboration et mise en place d'un protocole de recherche : étude FenTA

Marion Payen

► To cite this version:

Marion Payen. Tolérance du fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales chez la personne âgée : élaboration et mise en place d'un protocole de recherche : étude FenTA. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01259182

HAL Id: dumas-01259182

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01259182>

Submitted on 20 Jan 2016

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.

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2015

N°

**TOLERANCE DU FENTANYL INTRANASAL DANS LES DOULEURS
PROCEDURALES CHEZ LA PERSONNE AGEЕ
ELABORATION ET MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE
RECHERCHE : ETUDE FenTA**

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre
1990, tient lieu de THESE

Mlle Marion PAYEN

Née le 6 Juillet 1988 à Ste Foy Lès Lyon (69)

MEMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

Le 22 Septembre 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

<u>Président de Jury</u> :	M. le Professeur Emérite Jean CALOP
<u>Directeur de thèse</u> :	Mme le Docteur Prudence GIBERT
<u>Membres</u> :	M. le Docteur Xavier ARMORES
	M. le Professeur Jean Luc CRACOWSKI
	M. le Professeur Gaétan GAVAZZI
	Mme le Docteur Christelle MOUCHOUX

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2014-2015

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

DOMAINE DE LA MERCI
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lantou.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUSSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRU : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 et de Cognition et Ostéogénèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Au Professeur Jean Calop de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Merci d'avoir suivi mon parcours durant toutes ces années d'internat.

Au Docteur Prudence Gibert de m'avoir aidée, conseillée même pendant ses vacances. Merci d'avoir été présente à chaque étape de ce projet et d'avoir accepté d'encadrer ce travail de longue haleine avec multiples rebondissements.

Au Professeur Jean Luc Cracowski pour ses conseils éclairés, sa gentillesse, son accompagnement très précieux et sa grande disponibilité tout au long de ce travail.

Au Professeur Gaétan Gavazzi, pour m'avoir accueillie dans le service de gériatrie pendant une année, et de m'avoir proposée ce projet. Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de juger ce travail.

Au Docteur Xavier Armoires qui a soutenu ce projet, sans qui rien n'aurait été possible. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour votre soutien et votre confiance.

Au Docteur Christelle Mouchoux, pour votre estimable présence dans ce jury de thèse et pour l'attention que vous voudrez bien porter à mon travail.

A L'équipe médicale et paramédicale du service d'Elisée Chatin, notamment Gaétan, Aurélie, Catherine, Nathalie, Nabil, Anne, Elisabeth, Anselme et Davy, aux cotés desquels j'ai énormément appris.

A l'équipe du CIC pour votre gentillesse et disponibilité et votre patience notamment Nicolas et Maty qui ont toujours été présents pour mes questions.

Aux différentes rencontres professionnelles pendant l'internat : de Saint Etienne à Grenoble en passant par Lyon et Voiron.

A ma famille,

A mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée sans relâche dans toutes les étapes importantes de ma vie, tant sur le plan personnel que professionnel. Je vous dédie ce travail.

A ma grand-mère qui me fait l'honneur d'être là aujourd'hui, pour son soutien sans faille même pour garder Django à la dernière minute.

A mes frères, Clément et Quentin, de m'avoir supportée pendant des années. Gardez votre peps et votre humour à toutes épreuves. Votre vision de la vie m'apporte beaucoup. Ne changez rien.

A Chloé, mon petit guide en montagne comme dans la vie. Malgré mon mauvais sens de l'orientation et mes hésitations, avec toi, je ne suis jamais perdue et je sais où vais. A toutes les aventures encore à venir.

A mes amis,

La team des sociss

Poire et Steph, Kroll et Cédric, Alex et Guillaume, Max, Ad et Clément, Juju, Seb, Mél, La Nassaaaar®, Sandra et Tommy. A toutes nos soirées, week-end, et vacances qui sont gravés dans ma mémoire. Même dispatchés sur Marseille, Bordeaux, Livron, Grenoble, Lyon, Saint Etienne, c'est toujours génial quand on se revoit.

A Charlotte, ma colloc' de fac, pour nos soirées karaoké dans le salon. A ton soutien durant ces 2 années de collocation.

Aux résidents de l'internat :

Hélène pour les petites soirées confidences ; Dany pour les week end ski et ton sourire permanent ; Jen et Jérôme pour les soirées rhum ; Phiphi et Nedjma pour toutes vos petites histoires hilarantes. Aude et Justin, Zuzu, Marion parce que c'est « trop fat », et momo la « presque résidente de l'internat ». Vous avez fait de cet endroit un lieu inoubliable.

A tout le personnel de l'internat qui a toujours été aux petits soins pour nous.

A toutes les belles rencontres Grenobloise : Seb, Antho, Anne, Julian et pluch, Chachatte, Momo, myriam, Tomy, Amandine, Marie ainsi que tous mes co-internes et externes....

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

Sommaire

INTRODUCTION	16
1. GENERALITES SUR LA DOULEUR	18
1.1. Définitions	18
1.2. Physiopathologie de la douleur	19
1.3. Evaluation de la douleur	20
1.3.1 Les échelles d'auto évaluation :	21
1.3.2 Les échelles d'hétéro-évaluation	22
1.4. Médicaments de la douleur par excès de nociception	24
1.4.1 Recommandation de l'OMS	24
1.4.2 Les différents paliers selon l'OMS.....	25
1.4.3 Points faibles de l'échelle analgésique	26
1.5. La douleur dans les textes de loi.....	27
2 DOULEUR PROCEDURALE ET SPECIFICITE CHEZ LA PERSONNE AGEE	29
2.1 Epidémiologie	29
2.1.1 Prévalence de la douleur procédurale.....	29
2.1.2 Les soins pourvoyeurs de douleurs intenses chez la personne âgée	32
2.1.2.1 Les soins de plaies.....	32
2.1.2.2 Les soins chez le patient présentant des douleurs ostéo-articulaires	33
2.2 Retentissements de la douleur	34
2.2.1 Retentissement fonctionnel	34
2.2.2 Retentissement psychologique.....	35
2.2.3 Retentissement sur les soins.....	35
2.3 Evaluation de la douleur en gériatrie.....	36
2.4 Obstacles à la prise en charge de la douleur procédurale.....	38
2.5 Traitement médicamenteux de la douleur procédurale	39
2.5.1 Palier I	40
2.5.2 Palier II	40
2.5.3 Palier III : les opioïdes forts à libération immédiate	40
2.5.3.1 Chlorhydrate ou Sulfate de Morphine	40
2.5.3.2 L'Oxycodone.....	42
2.5.3.3 Fentanyl transmuqueux	43

2.5.3.4	Effets indésirables des opioïdes.....	45
2.5.4	Autres antalgiques utilisés dans la douleur procédurale.....	47
2.5.4.1	Le MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et Protoxyde d'Azote	47
2.5.4.2	Anesthésique par voie locale Xylocaïne 5% nébuliseur :	48
2.5.5	Couts des traitements.....	48
2.6	Spécificité de la prise en charge antalgique chez la personne âgée.....	49
2.6.1	Modifications pharmacocinétiques	49
2.6.2	Modifications pharmacodynamiques	51
2.6.3	Stratégie médicamenteuse chez la personne âgée	51
2.7	Contexte de l'étude	52
2.7.1	Problématique de la douleur procédurale en gériatrie	52
2.7.2	Utilisation du fentanyl transmuqueux dans les douleurs procédurales	53
2.7.3	Choix du médicament de l'étude	55
3	MATERIEL ET METHODE	57
3.1	Objectif principal : tolérance du PecFent®	57
3.2	Objectifs secondaires	59
3.2.1	Efficacité du PecFent®	59
3.2.2	Impact sur la réalisation des soins	59
3.2.3	Satisfaction du patient	60
3.3	Population de l'étude.....	60
3.4	Déroulement de la recherche	61
3.4.1	Schéma de l'étude	61
3.4.2	Traitement évalué dans l'étude : PecFent® 100µg et 400µg.....	64
3.4.2.1	Formes et présentations	64
3.4.2.2	Posologie et mode d'administration dans le cadre de l'étude	64
3.4.3	Calendrier de l'étude	67
3.4.3.1	Les étapes préalables à l'étude.....	67
3.4.3.2	Calendrier prévisionnel.....	68
3.5	Recueil des données	69
3.6	Analyse statistiques des données mesurées	69
3.6.1	Calcul du nombre de sujets.....	69
3.6.2	Stratégie d'analyse des données	70
3.6.2.1	Objectif principal.....	70
3.6.2.2	Objectifs secondaires	70

4	RESULTATS INTERMEDIAIRES	72
4.1	Rythme d'inclusion.....	72
4.2	Description de la population.....	74
4.3	Besoins en PecFent® pour l'étude	75
4.4	Tolérance	76
4.5	Efficacité.....	78
4.6	Impact sur la qualité des soins.....	78
5	DISCUSSION.....	81
5.1	Synthèse des résultats intermédiaires sur FenTA.....	81
5.2	Originalité de l'étude	83
5.2.1	Tolérance hors cadre AMM	83
5.2.2	Essai clinique chez la personne âgée.	84
5.2.3	Conditions réelles de soins	86

Liste des abréviations

ADP : Accès Douloureux Paroxystiques

AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CPP Comité de Protection des Personnes

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNRD : Centre National de Recherche de lutte contre la Douleur

CSP : Code de la Santé Publique

DRCI : Direction de Recherche Clinique et à l'Innovation

EHPAD : Etablissement d'Hébergement aux Personnes Agées Dépendantes

EN : Echelle Numérique

ECPA : Echelle Comportementale pour Personnes Âgées

ECS : Echelle Comportementale Simplifiée

EVA : Evaluation Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

GIR : Groupes Iso-Ressource

IPAQSS : Indicateurs Pour l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins

MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote

MMS : Mini Mental State

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFAP : Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs

SFETD : Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur

SNC : Système Nerveux Central

SSR : Soins de Suite Réadaptation

Glossaire

Cahier d'observation (ou CRF) : Document imprimé, optique ou électronique destiné à recueillir l'ensemble des données sur les patients participant à l'étude.

Effet indésirable : Toute réaction nocive et non désirée liée au produit expérimental ou dispositif testé. Tout évènement indésirable dû à la recherche.

Effet indésirable inattendu: Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

Essai clinique : Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectifs, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

Evènement indésirable (EI) : Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Evènement indésirable grave (EIG) : Un évènement indésirable grave est un évènement indésirable ayant une des conséquences suivantes (et ce quelle que soit la dose pour un médicament) : décès, mise en jeu du pronostic vital, nécessite une hospitalisation > 24 heures ou une prolongation d'hospitalisation, invalidité ou incapacité, cliniquement significative, temporaire ou permanente, anomalie ou malformation congénitale ou toute autre manifestation jugée grave par l'investigateur et/ou le promoteur.

Liste des figures

Figure 1 : Echelle visuelle Analogique (EVA)	21
Figure 2 : Echelle Numérique (EN)	21
Figure 3 Echelle Visuelle Simple (EVS).....	22
Figure 4 : Planche de visages.....	22
Figure 5 : Echelle analgésique de l’OMS.....	25
Figure 6: Métabolisation de la morphine	41
Figure 7: Schéma de l’étude FenTA.....	61
Figure 8 : Premier niveau de titration du PecFent®	65
Figure 9 : Deuxième niveau de titration du PecFent®	65
Figure 10: Troisième niveau de titration du PecFent®	66
Figure 11 : Nombre d’inclusions réelles et prévues dans l’étude FenTA au cours du temps	72
Figure 12 : Flow Chart de l’étude FenTA	73
Figure 13 : Doses de Pecfent® reçues au cours des séances S3 à S6	75

Liste des tableaux

Tableau 1 : Gestes répertoriés comme douloureux par ordre de fréquence dans l'étude REGARDS ..	31
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des durées d'action des différentes formes galéniques de la morphine et l'oxycodone.	43
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des durées d'action des différentes formes galéniques du fentanyl	45
Tableau 4 : Comparaison des coûts des traitements utilisés dans les soins de plaie	48
Tableau 5 : Echelle de sédation de Ramsey et Echelle respiratoire.....	58
Tableau 6 : Critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude.....	60
Tableau 7 : Récapitulatif du déroulement de l'étude FenTA	63
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques des patients	74
Tableau 9 : Comorbidités des patients.....	74
Tableau 10: Traitements médicamenteux chroniques pris par les patients	75
Tableau 11 : Ensemble des évènements indésirables survenus pendant l'étude	77
Tableau 12 : Type et intensité des effets indésirables liés au PecFent®	77
Tableau 13 : Evolution des EVA au cours des séances	78
Tableau 14 Satisfaction des patients et des soignants.....	79

Annexes

Annexe 1 : Echelle Doloplus 2	90
Annexe 2 : Echelle Comportementale pour Personnes Agées (1ère partie).....	91
Annexe 3 : Echelle Comportementale Simplifiée (ECS)	93
Annexe 4 : Tableau d'équianalgésie	94
Annexe 5 : Groupes Iso Ressources et degrés de dépendance	95
Annexe 6 : Conduite à tenir en cas de surdosage (étude FenTA)	96
Annexe 7 : Formulaire d'information de l'étude FenTA	97
Annexe 8 : Avis favorable de CPP sud est V	101
Annexe 9 : Autorisation de l'ANSM	102
Annexe 10 : Cahier d'observation de l'étude FenTA.....	103

INTRODUCTION

Les soignants réalisent quotidiennement des actes diagnostiques et thérapeutiques potentiellement douloureux. Ces douleurs sont fréquentes, parfois appelées douleurs provoquées ou induites par les soins ou encore douleurs procédurales. Il s'agit de douleurs aiguës ou subaiguës d'apparition brutale, et de courte durée, qui peuvent se surajouter à une douleur de fond. Non traitées, elles peuvent représenter un réel obstacle à la réalisation des soins et à leur poursuite. Pourtant leur survenue prévisible pourrait être anticipée et donc maîtrisée par le soignant à l'aide de thérapeutiques à visée antalgique.

Bien que très fréquentes chez la personne âgée, les douleurs liées aux soins restent sous-évaluées, parfois banalisées et sous traitées par les soignants et les prescripteurs. Parmi les soins prodigués aux patients, les soins de plaies, les simples mobilisations pour toilette et habillage, et la rééducation sont de grands pourvoyeurs de douleurs. Cependant, l'utilisation d'une prémédication antalgique est souvent redoutée par crainte d'iatrogénie chez la personne âgée. Le vieillissement entraîne des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui rendent les sujets âgés plus à risque d'effets indésirables liés aux médicaments.

La prémédication antalgique de la douleur procédurale n'est pas standardisée. Elle n'est pas systématique et dépend de l'évaluation de la douleur réalisée pendant le soin. En pratique clinique, la prémédication recourt aux opioïdes d'action rapide qui ont un délai d'action d'au moins 45 minutes, et une efficacité maximale au bout d'une heure. L'effet perdure au-delà de l'accès douloureux (durée d'action de 4 à 6 heures) exposant les patients fragiles à des effets indésirables. Ces thérapeutiques ne sont pas optimales et contraignent le soignant à une organisation réfléchie et chronométrée de manière à assurer une antalgie efficace et une bonne tolérance.

La commercialisation d'opioïdes d'action plus rapide tel que le fentanyl transmuqueux semblerait mieux correspondre à la cinétique des douleurs procédurales. Son profil pharmacocinétique offrant de courts délais et durée d'action, pourrait permettre d'optimiser leur prise en charge.

A l'heure actuelle, le fentanyl transmuqueux est indiqué uniquement dans les accès douloureux paroxystiques (ADP) d'origine cancéreuse en association à un traitement de fond bien conduit.

Depuis sa commercialisation, quelques utilisations Hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ont été rapportées dans la littérature notamment dans des douleurs liées aux soins en per-opératoire, (retrait de drain), aux urgences (réduction des fractures), en pré- hospitalier (douleur cardiaque). Ces études permettent d'avoir quelques données de sécurité du fentanyl transmuqueux dans la douleur procédurale. Cependant, il n'existe pas d'étude d'efficacité et de tolérance du fentanyl transmuqueux hors cancérologie et chez la population âgée sans traitement de fond.

Les difficultés que rencontraient les gériatres du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble pour soulager les patients douloureux pendant les soins et la volonté d'avoir accès à ces nouvelles molécules nous ont amenés à construire l'étude FenTA.

Il s'agit d'une étude pilote dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance du PecFent® (fentanyl intranasal) dans les douleurs induites par les soins de plaies et la rééducation chez la personne âgée avec ou sans traitement de fond. Elle permettra également de recueillir des données d'efficacité de l'utilisation du fentanyl intranasal dans cette indication.

Après une première partie consacrée aux généralités de la prise en charge de la douleur par excès de nociception, nous nous intéresserons aux particularités de la prise en charge la douleur procédurale et aux spécificités chez la personne âgée afin de situer le contexte et le rationnel ayant abouti à l'élaboration de l'étude FenTA. Puis nous présenterons la méthodologie de l'étude et enfin nous discuterons des premiers résultats de l'étude débutée en novembre 2014.

1. GENERALITES SUR LA DOULEUR

1.1. Définitions

La douleur est définie selon l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain) comme étant « une sensation désagréable ou une expérience émotionnelle associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en de tels termes » (1). Elle souligne les multiples composantes intervenant dans la genèse d'un processus douloureux:

- La composante sensorielle dite "sensori-discriminative" correspond à l'ensemble des mécanismes nerveux permettant de détecter le stimulus et d'en analyser l'intensité.
- La composante affective émotionnelle affecte toute perception douloureuse d'un caractère désagréable. Elle peut se prolonger en anxiété et dépression.
- La composante cognitive affecte d'autres systèmes tels que l'attention, l'anticipation, la mémoire. Elle est susceptible d'influencer la perception de la douleur et les réactions comportementales.
- La composante comportementale met en jeu des réactions motrices, verbales, végétatives.

Les composantes de nature psychogène (affective émotionnelle, cognitive) présentent de fortes variabilités individuelles.

La douleur est donc subjective. Elle repose avant tout sur le ressenti du patient et dépend des expériences vécues, ce qui la rend parfois difficile à quantifier et à qualifier.

Une douleur peut avoir un caractère « aigu » ou « chronique ». La douleur « aiguë » est souvent brève et intense, elle représente un signal d'alarme permettant de se protéger. Une fois traitée, cette douleur dite "aiguë" disparaît. La persistance d'une douleur aiguë sur le long terme (au moins 3 mois) devient une « douleur chronique », considérée comme une maladie à part entière. La douleur qui persiste devient alors véritable pathologie, indépendante de sa cause initiale et demandant à être traitée comme telle.

Le terme « douleur procédurale » vient de l'anglais « procedural pain » (« Procédure » en anglais signifie « soins ») regroupe l'ensemble des douleurs induites par les procédures de routines tels que les ponctions, les pansements, les prises de sang, les mobilisations du patient... Ce sont des douleurs aiguës ou subaiguës, qui peuvent être éventuellement répétées. Ces douleurs peuvent se surajouter à une douleur de fond. Elles sont donc involontaires mais prévisibles et peuvent être prévenues par des mesures adaptées.

Dans la littérature, on peut retrouver les termes de « douleur provoquée », « douleur induite », ou encore de douleur « iatrogène » pour exprimer la douleur liées aux soins. Cependant ils n'ont pas exactement la même signification (2) :

- La « douleur provoquée » se dit d'une douleur intentionnellement provoquée par le soignant dans le but d'apporter des informations utiles à la compréhension de la douleur.
- La « douleur iatrogène » (du latin « iatro » = médecin et « genesis » = origine): se dit d'une douleur causée par le médecin (ou son traitement) de façon non intentionnelle et n'ayant pu être réduite par les mesures de prévention entreprises.
- Douleur induite : se dit d'une douleur, de courte durée, causée par le médecin, une thérapeutique, ou un soin dans des circonstances de survenue prévisible et susceptible d'être prévenue par des mesures adaptées.

Dans le cadre de l'étude FenTA, nous avons choisi de parler de douleur procédurale car nous allons nous intéresser à la douleur induite uniquement par des procédures de routine : les soins d'escarre et séances de réhabilitation.

1.2. Physiopathologie de la douleur

La douleur est une expérience complexe qui implique non seulement la transduction de stimuli douloureux de la périphérie au système nerveux central (SNC) mais aussi le traitement de ces données par les centres supérieurs du SNC. Sa prise en charge thérapeutique va dépendre du mécanisme physiopathologique

mis en jeu, de la durée, et de l'intensité de cette douleur. Deux mécanismes physiopathologiques ont été identifiés :

- « La douleur par excès de nociception » ou « douleur nociceptive » qui se caractérise par la stimulation persistante et excessive des fibres nerveuses périphériques (les nocicepteurs). Elle répond généralement bien aux antalgiques classiques. C'est le mécanisme le plus fréquent.
- La douleur neuropathique qui se caractérise par une lésion du système nerveux périphérique ou central. Elle s'exprime par des picotements, brûlures, sensation de broiement et est habituellement insensible aux antalgiques classiques. Ce type de douleur est plus rare que par celle par excès de nociception.

Lorsque les deux mécanismes sont impliqués, ces douleurs sont mixtes.

La douleur psychogène n'est liée à aucune cause somatique identifiable. Elle semble être essentiellement liée à des phénomènes psychologiques.

1.3. Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur présente plusieurs intérêts :

- mesurer l'intensité de la douleur au repos et à la mobilisation,
- apprécier l'efficacité thérapeutique en vue d'une adaptation du traitement,
- permettre une transmission au sein des équipes avec un langage professionnel,
- entendre la douleur du patient (valeur relationnelle).

L'évaluation de la douleur fait partie des indicateurs de qualité des soins, elle doit être tracée dans les dossiers médicaux.

Des outils d'autoévaluation et d'hétéroévaluation ont été développés pour évaluer l'intensité de la douleur ressentie.

1.3.1 Les échelles d'auto évaluation :

L'Echelle Visuelle Analogique (EVA)

L'EVA se présente sous la forme d'une réglette en plastique graduée en mm de 0 à 10 qui peut être présentée au patient horizontalement ou verticalement (Figure 1).

D'un côté de la réglette, se trouve un curseur que le patient mobilise le long d'une ligne droite dont l'une des extrémités correspond à "Absence de douleur", et l'autre à "Douleur maximale imaginable". Le patient positionne le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur.

Au verso de la réglette, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur permet au soignant de lire la douleur ressentie par le patient.

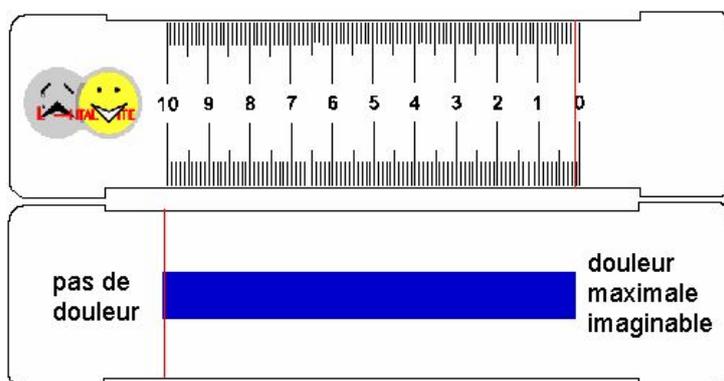


Figure 1 : Echelle visuelle Analogique (EVA)

L'Echelle Numérique (EN)

Elle peut être présentée sous forme écrite ou orale. Le patient évalue sa douleur et lui donne une note de 0 à 10 (Figure 2). La note 0 correspond à « pas de douleur » et la note 10 à « douleur maximale imaginable ». Elle peut être utilisée en cas de difficulté de compréhension de l'EVA ou de préhension curseur.



Figure 2 : Echelle Numérique (EN)

L'échelle verbale simple (EVS):

Elle se présente sous forme d'une échelle sur laquelle sont notés des termes d'intensité douloureuse « pas de douleur, douleur faible, douleur modérée, douleur intense, douleur extrêmement intense » (Figure 3). Le patient choisit le terme qui correspond à sa douleur. Un score (entre 0 et 4) est attribué à chaque adjectif.

QUEL EST LE NIVEAU DE VOTRE DOULEUR AU MOMENT PRESENT ?		
0	Pas de douleurs	<input type="checkbox"/>
1	Faible	<input type="checkbox"/>
2	Modérée	<input type="checkbox"/>
3	Intense	<input type="checkbox"/>
4	Extrêmement intense	<input type="checkbox"/>

Figure 3 Echelle Visuelle Simple (EVS)

La planche de visages

La planche de visage est très utilisée en pédiatrie (Figure 4). Le patient indique le visage qui correspond le mieux à sa douleur. Un score est attribué à chaque visage.

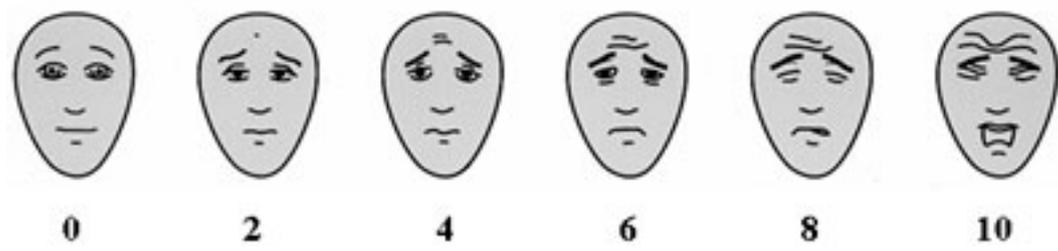


Figure 4 : Planche de visages

1.3.2 Les échelles d'hétéro-évaluation

Lorsqu'il existe des troubles de la communication verbale, le recours aux informations indirectes est primordial. L'hétéro-évaluation, réalisée par les soignants, est basée sur l'observation comportementale et permet souvent de décrypter une plainte douloureuse.

De nombreuses échelles gériatriques ont analysé ces modifications comportementales, parmi lesquelles DOLOPLUS (annexe 1), l'ECPA (Echelle

Comportementale de la Personne Agée) (annexe 2), l'ECS (Echelle Comportementale Simplifiée) (annexe 3).

Le principe de ces grilles d'analyse comportementale est d'observer le patient et de déterminer si son comportement est habituel ou semble modifié par une éventuelle douleur physique.

L'American Geriatric Society a défini 6 typologies de changement de comportement susceptibles d'exprimer une douleur (3):

- des expressions faciales : froncement des sourcils, yeux fermés, visage triste ou effrayé, grimaces, clignement rapide des yeux.
- des vocalisations : grognements, soupirs, gémissements, cris, respiration bruyante.
- des mouvements : position rigide ou tendue, geste de protection, incapacité à tenir en place, déambulations, balancements, diminution des mouvements.
- des changements dans les interactions : agressivité, opposition, diminution des interactions sociales, comportement social inapproprié, comportement perturbateur, repli sur soi.
- des changements dans les activités : refus de se nourrir, augmentation du temps passé au lit, troubles du sommeil, arrêt des activités habituelles.
- des changements de l'humeur : pleurs, confusion, irritabilité, anxiété.

L'observation des comportements au repos peut être trompeuse car les signes peuvent n'être visibles que lors des mobilisations.

Elles trouvent leur place lorsque l'auto-évaluation est impossible ou en cas de doute. La systématisation de l'évaluation permet une meilleure adaptation des traitements et une meilleure prise en charge de la douleur.

1.4. Médicaments de la douleur par excès de nociception

1.4.1 Recommandation de l'OMS

L'Organisation Mondiale de Santé (OMS) propose des recommandations de prise en charge de la douleur cancéreuse en 1986 (4) puis une deuxième version en 1997(5). Elle préconise un traitement pharmacologique adapté à la sévérité de la douleur et propose une approche par paliers qui permettrait de soulager plus de 70% des patients atteints de cancer.

Selon les recommandations, les traitements antalgiques doivent être en permanence adaptés aux situations cliniques :

- Parmi les critères de choix (âge, antécédents, état général, effets indésirables potentiels, étiologie), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels.
- Les principes généraux du traitement de la douleur par excès de nociception, selon l'OMS, sont les suivants :
 - prescription par voie orale
 - prescription à intervalles réguliers
 - prescription en respectant l'échelle de l'OMS à 3 niveaux (Figure 5)
 - prescription personnalisée avec réévaluation régulière de l'adéquation du traitement à l'état clinique du patient.
 - prescription écrite et expliquée, qui doit anticiper les soins douloureux et être réévaluée régulièrement
- Le délai d'évaluation de la prescription et sa remise en cause potentielle doivent être absolument adaptés à la durée d'action de l'antalgique et à l'intensité de la douleur.
- Ne pas utiliser deux produits de la même classe pharmacologique ayant la même cinétique, par exemple deux opioïdes à libération prolongée.
- L'utilisation de co-antalgiques doit être envisagée à chaque niveau de l'échelle OMS.

La prescription d'opioïdes forts est une possibilité en cas de douleur très intense.

1.4.2 Les différents paliers selon l'OMS

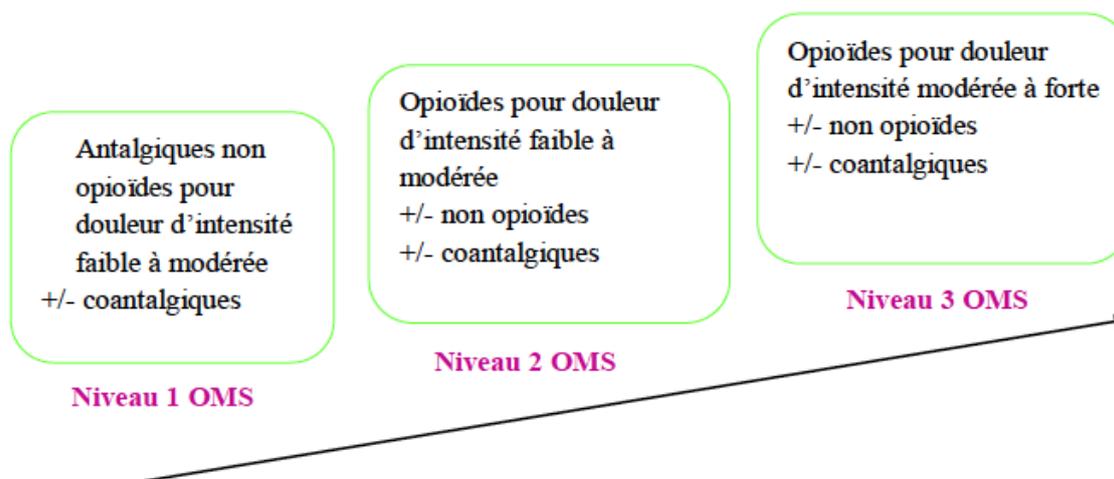


Figure 5 : Echelle analgésique de l'OMS

Niveau 1 (ou palier I) - antalgiques non opioïdes

Parfois appelés "analgésiques périphériques" ou "non morphiniques", ils ont la puissance analgésique la plus faible. Ils comprennent le paracétamol (DAFALGAN®, DOLIPRANE®), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le néfopam (ACUPAN®). Les antalgiques non opioïdes peuvent être associés aux antalgiques opioïdes (niveaux 2 et 3 de l'OMS).

Le paracétamol est recommandé en première intention dans les douleurs faibles à modérées à la dose de 1000 mg toutes les 4 à 6 heures. La dose maximale fixée par l'AMM est de 4 g par jour.

L'utilisation des AINS est recommandée dans le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses.

Le néfopam est un analgésique central non morphinique de la classe des benzoxazocines. Il inhibe la recapture des monoamines telles que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline.

Il est considéré comme palier I par sa structure non opioïde mais a une action centrale et une puissance analgésique plus proche du palier II.

Niveau 2 (ou palier II) - opioïdes faibles

Ils sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles", car ils sont actifs sur la

perception de la douleur au niveau cérébral. Ils comprennent la codéine, le tramadol, et l'opium. Ils sont utilisés seuls ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol).

Ces opioïdes dit « opioïdes faibles » sont indiqués dans les douleurs nociceptives d'intensité faible à modérée lorsqu'un résultat insuffisant est observé avec les médicaments de palier I. Il n'est pas indiqué en première intention.

Niveau 3 (ou palier III) - opioïdes forts ou « puissants »

Il regroupe des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes. Il comprend entre autre la morphine, l'oxycodone, le fentanyl,...

La Société d'Étude et de Traitement de la Douleur (SETD) recommande l'utilisation de la morphine orale comme opioïde de niveau 3 de première intention, sauf cas particuliers. Celle-ci doit être précoce en cas de douleur résistante aux niveaux 1 et 2. La morphine peut être prescrite sous forme de gélule à libération immédiate (LI), ou libération prolongée (LP)

Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les malades ayant un traitement de fond par opioïdes (6). Le choix des doses doit tenir compte des rapports d'équianalgésie (annexe 4).

1.4.3 Points faibles de l'échelle analgésique

L'approche par palier préconisée par l'OMS consistant à augmenter progressivement les paliers jusqu'au palier III après échec du palier II n'est pas toujours appropriée. En effet l'approche par palier est adaptée pour les douleurs dont l'intensité augmente progressivement, mais n'est pas appropriée pour les douleurs qui seraient sévères d'emblée. Le concept "d'ascenseur analgésique" a été suggéré pour remplacer celui "d'échelle analgésique" (7). Cette approche recommande un traitement adapté à la sévérité actuelle de la douleur afin ne pas retarder sa prise en charge. Pour une douleur sévère (EVA \geq 6), il est préférable d'utiliser des opioïdes «puissants» en première intention sans passer par les deux premiers paliers.

Le palier II (opioïdes "faibles" pour douleur modérée) pose problème pour plusieurs raisons. Le terme d'opioïde "faible" n'est pas vraiment approprié car

l'activité opioïde est dose-dépendante. Ainsi, l'activité opioïde d'une faible dose d'opioïde "puissant" peut être équivalente à une forte dose d'opioïde "faible".

D'autre part, les opioïdes « faibles » (ex. codéine) sont des prodrogues qui nécessitent une activation par les enzymes du cytochrome. Ainsi un déficit enzymatique des cytochromes CYP2D6, qu'il soit génétique ou acquis, est susceptible d'empêcher la transformation de la codéine en morphine, chez 10 à 15% des sujets (8). La titration est difficile, elle expose à des risques d'interactions médicamenteuses et à davantage d'effets indésirables, et elle présente une efficacité fluctuante entre les individus.

Ainsi, l'utilisation immédiate d'opioïdes "puissants" chez des patients avec douleur cancéreuse, d'intensité légère à modérée, sans passer par le palier II a permis un meilleur soulagement, moins de changements de traitement et un meilleur contrôle de la douleur.

Certains auteurs suggèrent de redéfinir les paliers analgésiques (9):

- Palier I : analgésiques non-opioïdes ;
- Palier II : faibles doses d'opioïdes « puissants » ;
- Palier III : opioïdes "puissants"

L'association palier I- palier III en première intension est rationnelle, si les doses initiales d'opioïdes sont faibles. Toutefois, les restrictions administratives appliquées aux médicaments de palier III constituent un obstacle à la diffusion de cette stratégie thérapeutique pourtant plus rationnelle.

1.5. La douleur dans les textes de loi

La lutte contre la douleur est depuis plusieurs années une priorité de santé publique et constitue un des éléments de la politique d'amélioration de la qualité des soins. La mise en place de programmes nationaux d'actions témoigne de la volonté du ministère de la santé de mieux maîtriser la prise en charge de la douleur

de la personne à tous les âges de la vie.

Ainsi, en 1998, un premier plan de lutte contre la douleur a été défini, dont l'objectif principal a été d'instaurer une véritable « culture de lutte contre la douleur ». La philosophie de ce programme se résumait ainsi : « La douleur n'est pas une fatalité, elle doit être au centre des préoccupations de tout professionnel de santé ».

Le deuxième programme quadriennal (2002-2005) a permis de poursuivre les axes d'amélioration du plan précédent notamment en ce qui concerne la prise en charge de la douleur chronique rebelle. Il comportait par ailleurs trois nouvelles priorités : la douleur provoquée par les soins et la chirurgie, la douleur de l'enfant et la prise en charge de la migraine.

Le troisième programme (2006-2010) déclinait de nouvelles priorités parmi lesquelles la prise en charge de la douleur des populations les plus vulnérables (dont la personne âgée) et l'amélioration des modalités de traitement médicamenteux et d'utilisation des méthodes non pharmacologiques.

Le soulagement de la douleur est devenu une obligation pour les personnels médicaux et paramédicaux. La loi du 4 mars 2002 du code de la santé publique (CSP) relative aux droits des usagers reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental des personnes. Ainsi l'absence de prise en charge de la douleur est qualifiée de faute par le tribunal administratif :

Article L 1110-5 : « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toutes circonstances prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. Les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort »

La prise en charge de la douleur fait partie du Décret n°2010-439 du 30 avril 2010 relatif à la Commission Médicale d'Établissement dans les établissements publics de santé (10) :

R. 6144-2 « La commission médicale d'établissement contribue à l'élaboration de la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, notamment en ce qui concerne : [...] 4° La prise en charge de la douleur »

Ainsi, chaque établissement de santé doit définir dans son projet d'établissement un programme d'actions visant à améliorer la prise en charge de la

douleur des personnes qu'il accueille. Ce programme s'intègre dans le volet «qualité et sécurité des soins» du contrat d'objectifs et de moyens conclu avec l'agence régionale de santé (ARS).

D'autre part, la traçabilité de l'évaluation de la douleur, encore trop peu réalisée, devient une priorité. Elle fait partie des Indicateurs Pour l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins (IPAQSS) et doit figurer dans le dossier patient.

2 DOULEUR PROCEDURALE ET SPECIFICITES CHEZ LA PERSONNE AGEE

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Prévalence de la douleur procédurale

Les soignants réalisent quotidiennement des actes diagnostiques et thérapeutiques potentiellement douloureux mais la prise de conscience de la douleur induite par les soins est récente. *Le programme national de lutte contre la douleur 2002-2005*, a défini « la douleur provoquée par les soins » comme un axe prioritaire de travail pour les équipes soignantes.

« La douleur aiguë provoquée par les soins (piqûres, ponctions diverses, pansements d'escarre...), les traumatismes (sutures...), les explorations invasives (radiologie, endoscopie...), concerne pratiquement toutes les disciplines. Cependant, elle reste encore souvent négligée. L'enfant et la personne âgée sont particulièrement concernés par ces retards. La contention physique chez l'enfant et le déni de la douleur constituent encore trop souvent les réponses des soignants vis-à-vis de ce type de douleur. Pourtant, la douleur provoquée par les soins est prévisible et les moyens de prévention et de traitement sont connus. C'est pourquoi, l'amélioration de la prise en charge de la douleur provoquée constitue un levier fort pour asseoir le changement de comportement des Français et des soignants vis-à-vis de la douleur » (11).

Depuis, plusieurs enquêtes à visée épidémiologique ont été menées par les comités de lutte contre la douleur pour connaître la prévalence et l'intensité des douleurs induites.

Ainsi en 2008, une enquête transversale a été réalisée en France, sur 684 patients adultes (moyenne d'âge 58 ans) hospitalisés à l'hôpital Henri Mondor de Créteil et à La Pitié Salpêtrière à Paris, dans tout type de service à l'exclusion des services d'urgence et de réanimation (12). Les objectifs étaient de caractériser les gestes les plus fréquemment douloureux et de préciser la prévalence et l'intensité de la douleur ressentie.

Parmi les 684 patients interrogés, 378 (55%) avaient subi un soin ou geste technique douloureux au cours des deux semaines précédant l'enquête et 671 situations douloureuses ont été rapportées (soit 1,8 geste par patient). Elles impliquaient le personnel paramédical dans 52 % des cas et les médecins dans 30 % des cas. Tous gestes confondus, l'intensité douloureuse était rapportée comme étant intense à extrêmement intense dans 57 % des cas. De plus, l'intensité maximale de la douleur augmentait si le geste avait été réalisé plusieurs fois (62% versus 53 %, $p = 0,02$).

Enfin les gestes les plus fréquemment douloureux (douleurs intenses à extrêmement intenses) étaient les ponctions vasculaires (prise de sang, pose de cathéter, gaz du sang...) et les mobilisations (toilettes, transferts...). En tête des douleurs les plus intenses arrivaient les mises en place (ou mobilisations) de redons, drains, sondes, et les mobilisations des malades.

La prévalence douloureuse s'accroît en fonction l'âge dans toutes les études anciennes ou récentes (13,14) et touche surtout les résidents des institutions, où la prévalence douloureuse peut atteindre 80 % des résidents. Les personnes âgées de plus de 75 ans, représentent une population vulnérable très exposée aux soins potentiellement douloureux, notamment en cas de dépendance.

En 2010, un état des lieux sur la prise en charge de la douleur des personnes âgées a été réalisé par le Centre National Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD) : il s'agit de l'enquête « REGARDS » *Recueil Epidémiologique en Gériatrie*

des Actes Ressentis comme Douloureux et Stressants (15). Parmi 28 centres tirés au sort en Ile-de-France (7 EHPAD, 6 USLD, 7 soins de suite et de réadaptation (SSR), 6 Court séjour gériatrique), les auteurs ont recherché pour chaque patient pendant 5 jours consécutifs, 24h/24, tous les gestes effectués, les évaluations de la douleur (échelle numérique patient, échelle numérique soignant et ALGOPLUS) et les antalgiques reçus.

Ainsi, 35 686 gestes ont été relevés chez 1 265 patients/résidents de 85 ans en moyenne (tableau 1). Parmi ces soins quotidiens, les soins des plaies, les simples mobilisations pour toilette et habillage et la rééducation sont de grands pourvoyeurs de douleurs. Moins d' 1% des gestes (329) ont été effectués avec une analgésie spécifique pour le geste.

Gestes	Total N (%)
Soins d'hygiène, d'aide et de confort	27259 (76.4)
Mobilisation, transferts, aide aux déplacements, kinésithérapie	2570 (7.2)
Prise de pression artérielle, de constantes	1697 (4.7)
Injection et/ou perfusion sous-cutanées	1237 (3.5)
Ponction digitale	974 (2.7)
Piqûre avec accès vasculaire	513 (1.4)
Soins de plaies, pansements, chirurgie mineure	334 (0.9)
Sondes et aspirations	190 (0.5)
Autres piqûres sans accès vasculaire	28 (0.08)
Autres	884 (2.5)
Total	35686 (100)

Tableau 1 : Gestes répertoriés comme douloureux par ordre de fréquence dans l'étude REGARDS

Ce travail a permis pour la première fois de quantifier et de décrire les gestes effectués quotidiennement par les soignants chez les personnes âgées en institution. Il montre notamment la nature des gestes et mesure précisément les intensités douloureuses associées et les difficultés d'évaluation de la douleur. Une auto-évaluation avec une échelle numérique a pu être réalisée pour seulement 25 % des

gestes. Les personnes âgées en institution sont particulièrement vulnérables puisque 70 à 90% avaient un score GIR (Groupe Iso Ressource) ≤ 3 (annexe 5) et plus de la moitié étaient incapable d'effectuer une auto-évaluation de la douleur.

2.1.2 Les soins pourvoyeurs de douleurs intenses chez la personne âgée

Ainsi les causes des douleurs induites sont multiples et fréquentes chez les personnes âgées. Certains soins sont pourvoyeurs de douleurs intenses et nécessitent une prémédication antalgique avant les soins.

2.1.2.1 Les soins de plaies

Les plaies chroniques sont un problème majeur de santé publique qui est souvent sous-estimé. Une plaie est considérée comme chronique après quatre à six semaines d'évolution, selon son étiologie. Les plaies chroniques fréquemment rencontrées sont les ulcères de jambe, les escarres et les plaies du patient diabétique. Elles touchent de nombreuses personnes âgées dont elles dégradent la qualité de vie. La réduction des durées de cicatrisation et la prévention des récurrences sont des enjeux importants qui requièrent une bonne qualité et efficacité des soins.

Dans le cadre des propositions de l'Assurance Maladie (2014) pour améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses, une étude a identifié environ 245000 patients pris en charge à domicile tous les ans pour les deux types de plaies (escarres et ulcères) (16):

- 130 000 patients souffrant d'escarres, qui sont pour la plupart des patients très âgés : l'âge moyen est de 78 ans, 60% ont plus de 80 ans et 80% plus de 70 ans. Ce sont majoritairement des femmes (59,6%). Un quart des patients ont été hospitalisés dans le mois précédant le début de la prise en charge.

- 115 000 patients avec ulcères veineux (ou mixtes). Ces patients ont en moyenne 71 ans avec une nette prédominance féminine (2/3 de femmes).

Les plaies chroniques nécessitent souvent une phase de détersion quotidienne notamment dans les phases nécrotique et fibreuse. L'objectif de la détersion est d'éliminer les débris (tissus morts, sang coagulé, fibrine...) qui encombrant le fond de la plaie et empêchent la cicatrisation. C'est un préalable indispensable à la cicatrisation. Les soins durant les phases de détersion provoquent des douleurs intenses qui ont un effet négatif sur la cicatrisation de la plaie et affectent la qualité de vie.

Selon World Union of Wound Healing Societies, il est possible de prendre en charge la douleur due aux procédures de renouvellement de pansement en combinant une évaluation précise avec une prise en charge compétente de la plaie et un plan d'analgésie individuel (17). Il n'existe pas de standard concernant la prémédication antalgique des soins de plaies. Un protocole individuel de prise en charge doit être conçu pour chaque personne et chaque plaie. Toute douleur non contrôlée signifie que le protocole d'antalgie doit être réadapté. Les plaies sont toutes différentes selon leur origine et leurs perspectives de guérison, ce qui peut influencer la probabilité et la sévérité de la douleur et doit guider le choix de l'option de traitement et des stratégies de changement de pansement.

2.1.2.2 Les soins chez le patient présentant des douleurs ostéo-articulaires

Les douleurs ostéo-articulaires sont très fréquentes dans la population âgée dont les douleurs rhumatologiques qui représentent plus de 50 % des cas (18).

Parmi elles, les douleurs arthrosiques qui s'expriment par des douleurs mécaniques des membres inférieurs, gênant la marche et la mobilisation. La prise en charge de ces douleurs permet de limiter les conséquences fonctionnelles délétères. Les douleurs arthrosiques sont souvent méprisées, voire intégrées dans la vie des sujets âgés.

Il en est de même pour les douleurs osseuses non cancéreuses. Pourtant elles sont fréquentes chez le sujet âgé, principalement liées aux fractures ostéoporotiques et à la maladie de Paget. Les douleurs après tassement vertébral ostéoporotique peuvent devenir chroniques et handicapantes.

Chez ces patients, les simples soins d'hygiène tels que la toilette, l'habillage et la mise au fauteuil peuvent engendrer des douleurs intenses et être répétés quotidiennement sans questionnement de la part des soignants, si ceux-ci ne sont pas sensibilisés à ces problèmes,

De même, les séances de kinésithérapie, mobilisations articulaires, levers, reprise de la marche, sont pourvoyeurs de douleurs intenses. L'utilisation d'antalgiques opioïdes avant les séances de rééducation est d'usage.

2.2 Retentissements de la douleur

2.2.1 Retentissement fonctionnel

Le retentissement des douleurs sur les activités de la vie quotidienne chez la personne âgée est non négligeable et peut affecter l'indépendance.

Une personne âgée est considérée comme indépendante (autonome) lorsqu'elle peut réaliser de façon satisfaisante l'ensemble des activités à accomplir pour remplir ses obligations de la vie courante. On divise habituellement ces activités en deux types :

- Activités de base de la vie quotidienne (AVQ), associées aux soins personnels: faire sa toilette, se laver, s'habiller, s'alimenter, se rendre aux toilettes, se déplacer, etc.
- Activités relatives à la vie domestique (AVD): utiliser le téléphone, préparer les repas, prendre ses médicaments, gérer ses finances, faire le ménage, utiliser les transports.

Ces échelles (AVQ et AVD) sont couramment utilisées en gériatrie afin de dépister un déclin fonctionnel, et une évaluation systématique de la douleur doit être réalisée. En effet, certaines douleurs associées à des fractures, tassements vertébraux, arthrose affectant la mobilité participent à la limitation fonctionnelle et entravent les activités de la vie quotidienne.

Des études se sont intéressées au lien entre la douleur chronique et le déclin fonctionnel, et ont montré que les douleurs modérées à sévères étaient

significativement corrélées à un plus haut risque d'incapacité fonctionnelle (19). Le maintien d'une mobilisation et d'une activité physique adaptée au sujet âgé est un moyen de prévention du déclin fonctionnel. La prise en charge des douleurs aiguës et/ou chroniques par des antalgiques adaptés permet d'optimiser les séances de mobilisation ou kinésithérapie et potentialise la réhabilitation.

Bien qu'il soit établi que les douleurs chroniques ont un impact sur les activités de la vie quotidienne (20), il ne faut pas négliger la prise en charge des douleurs aiguës. Une douleur de courte durée mais répétée, comme les douleurs procédurales, peut aboutir à une sensibilisation du système nerveux avec apparition d'une hyperalgésie périphérique et centrale. Celle-ci peut participer à la sévérité de la douleur aiguë et au développement d'une douleur chronique.

2.2.2 Retentissement psychologique

Il existe une intrication étroite entre la douleur et dépression notamment chez la personne âgée :

- La dépression est couramment associée à la douleur chronique et la prévalence de l'anxiété est deux fois plus importante chez les personnes âgées ayant des douleurs chroniques (21).
- Chez le sujet âgé douloureux, la dépression est corrélée à une diminution de l'autonomie.
- La douleur perçue est influencée par la dépression et les comorbidités. Il existe une forte corrélation entre intensité de la douleur et état dépressif (22).

2.2.3 Retentissement sur les soins

Les douleurs procédurales sont des douleurs aiguës ou subaiguës d'apparition brutale, et de courte durée, qui peuvent se surajouter à une douleur de fond. Elles n'apparaissent pas de façon spontanée mais sont provoquées par des gestes qui peuvent être répétés quotidiennement. Ces douleurs peuvent avoir un retentissement non négligeable et entraver la relation de soins que ce soit du côté

patient, par la mémorisation de la douleur et l'anticipation de celle-ci, ou du côté soignant par la peur de « faire mal » (23). L'altération des fonctions cognitives peut accentuer ce phénomène car les mécanismes de contrôle de la douleur sont mis en défaut. L'acte est parfois mal compris et interprété comme une agression par le patient et sa réaction va paraître inadaptée pour les soignants. Un tel comportement peut entraver le soin et, le rendre plus douloureux.

La douleur procédurale peut représenter un réel obstacle à la réalisation des soins et à leur poursuite. La détection et l'évaluation de l'intensité de la douleur avec un outil adapté au patient sont indispensables pour mieux la prendre en charge.

2.3 Evaluation de la douleur en gériatrie

La détection de la douleur chez le sujet âgé n'est pas toujours aisée car son expression est peu spécifique et parfois trompeuse. La symptomatologie est très variable, elle peut se manifester par une agitation, une confusion, une dépression, un repli, un mutisme, une anorexie, des troubles du sommeil, une perte d'autonomie ...

De ce fait, la douleur a souvent été banalisée et assimilée au grand âge. L'idée reçue que les personnes âgées souffriraient moins que les adultes en raison d'un système nerveux émoussé et d'un seuil de douleur plus élevé a été écartée notamment grâce aux différentes études épidémiologiques. On considère actuellement qu'il n'y a pas de différence significative entre la personne âgée et l'adulte dans l'intensité de la douleur ressentie, même si le seuil douloureux peut présenter des variations en fonction de l'intensité de la stimulation nociceptive, des sites douloureux et du contexte psychologique et social (24). La personne âgée peut éprouver une difficulté encore plus importante que l'adulte à décrire la douleur. En effet, 30 à 40 % des personnes âgées hospitalisées présentent des déficiences sensorielles ou cognitives, ou des troubles du langage, ce qui complexifie la communication de la douleur.

Quelle échelle chez le sujet âgé ?

L'auto-évaluation de la douleur est plus délicate à pratiquer chez le sujet âgé car elle nécessite un nouvel apprentissage et se confronte à des difficultés d'utilisations pratiques (difficultés à voir ou à déplacer le curseur). Cependant, celle-ci doit toujours être privilégiée même si le patient semble présenter des troubles cognitifs. Il est impératif de mesurer l'intensité de la douleur, de préciser les localisations, les caractéristiques (nociceptive ou neuropathique) et déterminer le retentissement affectif, fonctionnel et enfin l'impact sur la qualité de vie. L'auto-évaluation mesure directement la douleur ressentie par le patient sans intervention d'une tierce personne.

Les échelles d'autoévaluation semblent plus difficiles à réaliser chez la personne âgée. Il n'existe pas réellement de seuil Mini Mental State (MMS) critique pour utiliser les outils d'auto évaluation. L'EVA, l'EN, l'EVS et les planches de visages ont toutes été validées en gériatrie chez des patients aux fonctions cognitives intactes ou avec des troubles cognitifs modérés (MMS \geq 18) par consensus d'experts (25,30). Cependant, certains patients ayant des MMS inférieurs ont pu évaluer l'intensité de leur douleur avec une bonne cohérence (26).

D'autres études ont montré que le score de réponse et la sensibilité différaient significativement entre les différentes échelles utilisées (27, 28). La sensibilité des échelles diminue avec l'âge, 58% des patient âgés étaient capables d'utiliser l'EVA et 74% l'EVS versus 89-90 % et 96-100 % chez les sujets jeunes (29).

Il existe un consensus de recommandations pour l'évaluation globale du sujet âgé douloureux (30):

- « Quel que soit l'âge et /ou le degré des troubles cognitifs, tenter de pratiquer une auto-évaluation de la douleur chez tous les patients.
- Cibler les situations potentiellement douloureuses (aide à la prise en charge au plan préventif).
- Rechercher l'aide de personnes connaissant bien le patient (famille, aidants, soignants à domicile).
- Pratiquer une hétéro-évaluation est indispensable pour les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale mais cela peut aussi être utile dans le cadre de l'évaluation globale de tout patient âgé.

- Pratiquer un test antalgique d'épreuve.
- Réévaluer régulièrement le patient ».

L'utilisation d'outils validés d'évaluation de la douleur pendant les soins douloureux est le garant de l'appréciation de l'efficacité des thérapeutiques antalgiques.

2.4 Obstacles à la prise en charge de la douleur procédurale

Malgré une prise de conscience récente des douleurs procédurales, il existe certains freins à sa prise en charge qui peuvent être liés :

- au patient :
 - Difficulté de la personne âgée à faire part de sa douleur, du fait de troubles du langage, de troubles cognitifs),
 - Crainte d'exprimer son ressenti douloureux ou de recevoir des médicaments pouvant retentir sur son autonomie.
 - Le refus de la plainte : la résistance comme preuve de vie.
- aux professionnels de santé
 - Absence de formation au repérage, à l'évaluation et au traitement de la douleur.
 - Réticence à prescrire des antalgiques (complexité du fait des modifications physiologiques liées au vieillissement, de la polypathologie, de la polymédication, du risque iatrogène, etc.)
 - Banalisation de la douleur liée au soin de courte durée
- à une mauvaise organisation de soins :
 - Absence de protocoles d'anticipation de la douleur
 - Absence de traçabilité de l'évaluation de la douleur ou transmission soignant prescripteur pour adapter le protocole
 - Non-respect des cinétiques d'action des antalgiques.

Ainsi la prescription d'antalgiques en prémédication de soins douloureux a longtemps été limitée en gériatrie. Les travaux réalisés en collaboration étroite avec

le personnel infirmier confirment la grande fréquence des douleurs procédurales de forte intensité qui contraste avec la quasi-absence de tentative de prévention (31). La banalisation des douleurs procédurales par les soignants est fréquente, car celles-ci sont considérées comme étant de courte durée, sans conséquence durable, et donc sans nécessité d'une prémédication antalgique. Les soignants les plus expérimentés ont tendance à minimiser l'impact douloureux d'un soin, car le geste prime souvent sur la qualité du soin. De plus, les soignants peuvent exprimer une lassitude devant les plaintes répétitives et multifformes, si le patient n'est pas soulagé.

Cependant les pratiques semblent évoluer. Une enquête française a été réalisée sur cinq ans avec pour l'objectif d'analyser l'évolution au cours du temps des différents paramètres concernant la douleur provoquée par les soins d'hygiène, les pansements et la rééducation (32). Les résultats montrent une augmentation de la prise en charge des douleurs provoquées dans les différents secteurs de soins, à savoir les soins d'hygiène, les pansements et la rééducation.

La prévention de ces douleurs nécessite une sensibilisation du personnel soignant, une identification des soins douloureux, une évaluation de la douleur rigoureuse, la mise en place de protocoles d'antalgie, et une organisation des soins.

2.5 Traitement médicamenteux de la douleur procédurale

Il s'agit le plus souvent de couvrir la douleur générée par la réfection d'un pansement ou mobilisations douloureuses ainsi que l'anxiété qui lui est liée et qui majore la sensation douloureuse.

La prise en charge médicamenteuse de la douleur par excès de nociception recourt aux médicaments d'action immédiate des différents paliers de l'OMS, en fonction de l'intensité de la douleur. La forme par voie orale doit toujours être privilégiée. L'utilisation d'antalgiques de palier III est légitime pour ce type de douleurs lorsque l'EVA mesurée lors du soin est supérieure ou égale à 6. Compte-tenu de la mauvaise tolérance des paliers II chez la personne âgée, le recours aux antalgiques de palier III peut être envisagé de façon plus précoce (33). La prémédication antalgique des douleurs procédurales requiert une connaissance et un

respect du délai d'action de ces médicaments afin de programmer le soin au moment de l'efficacité maximale

2.5.1 Palier I

Paracétamol (DAFALGAN®, DOLIPRANE®)

En pratique courante, le paracétamol est utilisé à raison d'un gramme une heure avant le soin douloureux (mobilisation ou toilette). En revanche, l'efficacité est souvent insuffisante pour calmer les douleurs induites par les des actes thérapeutiques (pansements). Il est fréquemment associé avec d'autres antalgiques de palier II ou de palier III et offre une action synergique.

2.5.2 Palier II

Tramadol (CONTRAMAL®), codéine (CODOLIPRANE®), opium (LAMALINE®)

Une tendance dans la littérature est de passer au palier III de l'OMS sans passer par le palier II, notamment chez la personne âgée du fait de sa mauvaise tolérance et le risque d'inefficacité. L'utilisation d'emblée d'un palier III à très faible dose s'avère plus maniable que l'utilisation du palier II. Une étude multicentrique a été conduite en Italie pour valider cette conduite thérapeutique (33). De petites doses de morphine ont été proposées à 110 patients souffrant de douleurs cancéreuses modérées à sévères ne répondant plus aux antalgiques de palier 1. La dose quotidienne de départ était de 15 mg (10 mg chez les personnes âgées de plus de 70 ans).

2.5.3 Palier III : les opioïdes forts à libération immédiate

2.5.3.1 Chlorhydrate ou Sulfate de Morphine

La morphine est un alcaloïde du pavot, dérivé de l'opium. C'est un agoniste pur et sélectif des récepteurs μ qui diminue la libération de la substance P au niveau périphérique et central et bloque l'influx douloureux. La morphine à libération

immédiate par voie orale, commercialisée sous forme de sulfate de morphine (ACTISKENAN®), doit toujours être privilégiée. Elle a un délai d'action de 30 minutes et d'une heure pour atteindre son efficacité maximale, et une durée action de 4 heures. Le chlorhydrate de morphine injectable peut être utilisé si la voie orale n'est pas impossible ou si l'antalgie présente un caractère urgent.

Les délais d'action sont alors de l'ordre de 5 à 10 minutes en intraveineux

Absorption

La morphine est rapidement résorbée après administration orale. Sa biodisponibilité est de 30% résultant d'un effet de premier passage hépatique (supérieur à 50 %). Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 % (34).

Métabolisme

La morphine subit un glucuroconjugaison au niveau hépatique en C3 et C6 qui donne naissance à deux métabolites actifs, la morphine-3-glucuronide (M3G) et la morphine-6-glucuronide (M6G) (Figure 6). La morphine-6-glucuronide est pharmacologiquement 50 fois plus active sur le récepteur des opioïdes que la molécule mère. (35)

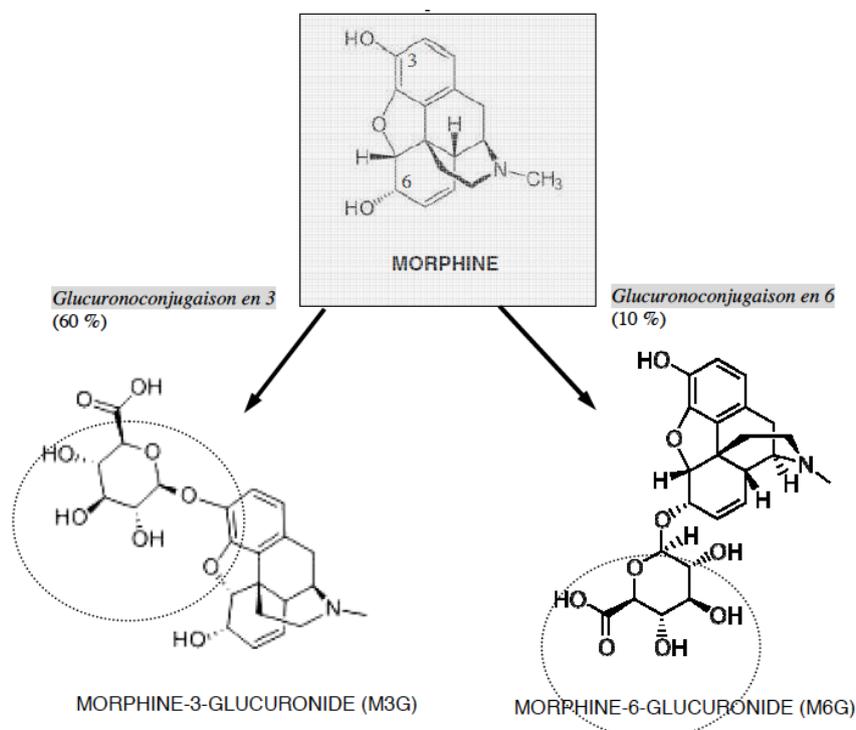


Figure 6: Métabolisation de la morphine

Elimination

L'élimination des dérivés glucuroconjugués se fait essentiellement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est faible (< 10 %). En cas d'insuffisance rénale, la M6G s'accumule et peut être responsable d'un effet analgésique, sédatif et dépresseur respiratoire. L'accumulation de la M3G quant à elle peut provoquer des effets indésirables excitateurs (délirium, myoclonie, allodynie)

2.5.3.2 L'Oxycodone

L'oxycodone est un dérivé semi synthétique de la morphine dont la puissance analgésique par voie orale est deux fois celle de la morphine par voie orale. La biodisponibilité orale de l'oxycodone est de 60 à 87% (34). L'OXYNORMORO® (comprimés orodispersibles) a un délai d'action 30 min et une durée d'action de 4h.

Métabolisme

Les principales voies métaboliques de l'oxycodone sont la N-déméthylation via le CYP3A4, formant la noroxycodone (métabolite inactif), et la O-déméthylation via le CYP2D6, formant l'oxymorphone (métabolite actif)

Excrétion

La noroxycodone est excrétée dans l'urine sous forme inchangée tandis que l'oxymorphone subit une conjugaison avec l'acide glucuronique afin d'être excrétée sous forme plus hydrophile.

Environ 10% de la dose est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

Le tableau ci-dessous (tableau 2) synthétise les délais et durées d'action des spécialités à base de morphine et oxycodone (36).

DCI	Spécialités	Pic d'action	Durée d'action
Morphine orale à libération immédiate	Sevredol' cp séc 10, 20 mg Actiskénan' gel 5, 10, 20, 30 mg Oramorph' unidose buvables 10, 30, 100 mg ou solution à 20 mg/ml (4 gouttes = 5 mg) Posologie initiale : 1 mg / kg / jour, 1 prise / 4 h	60 mn (délai d'action : 30 mn)	4 h
Morphine IV à libération immédiate	Morphine amp 1, 10, 20, 50, 100, 250, 400, 500, 1000 mg 1 prise / 4 h ou en continu	5-10 mn	4 h
Morphine SC à libération immédiate		4 à 60 mn	4 h
Morphine à libération prolongée	Skénan' gel 10, 30, 60, 100, 200 mg Moscontin' cp non sec 10, 30, 60, 100, 200 mg Posologie initiale : 1 mg / kg / jour 1 prise / 12 h	3 h (délai d'action : 2 h)	12 h
Oxycodone orale à libération immédiate	Oxynorm' cp 5, 10, 20 mg ; 1 prise / 4h Oxynormoro' cp orodispersible 5, 10, 20 mg	45 à 60 mn (délai d'action : 30 mn)	4 h
Oxycodone IV ou SC à libération immédiate	Oxynorm' amp 10, 20, 50, 200 mg 1 prise / 4 h ou en continu	10 mn	4 h
Oxycodone à libération prolongée	Oxycontin' LP cp 5, 10, 20, 40, 80, 120 mg 1 prise / 12 h	60 mn	12 h

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des durées d'action des différentes formes galéniques de la morphine et l'oxycodone.

2.5.3.3 Fentanyl transmuqueux

Depuis une dizaine d'années, de nouveaux opioïdes à action rapide ont été commercialisés et ils sont indiqués uniquement dans les accès douloureux paroxystiques (ADP) spontanés ou provoqués d'origine cancéreuse en association à un traitement de fond bien conduit.

Il existe plusieurs spécialités de fentanyl transmuqueux commercialisées en France avec des voies d'administration différentes :

- Actiq® comprimé avec applicateur (AMM en Mars 2002),
- Abstral® comprimé gingival (AMM en Février 2009),
- Effentora® comprimé oravescent (AMM en Février 2010)
- Instanyl® spray nasal (AMM en Avril 2010)
- PecFent® spray nasal (AMM en Aout 2010)

Propriétés pharmacodynamiques :

Le citrate de fentanyl est un morphinique de synthèse possédant des propriétés analgésiques et sédatives. C'est un agoniste morphinique pur avec une haute affinité et spécificité pour les récepteurs μ . au niveau du SNC.

Propriétés pharmacocinétiques :

La liposolubilité du fentanyl entraîne plusieurs différences pharmacocinétiques par rapport à la morphine.

Distribution

Le fentanyl est fortement lipophile et est bien distribué à partir du compartiment vasculaire, avec un grand volume de distribution apparent. L'absorption du fentanyl est suivie d'une distribution rapide dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis d'une redistribution plus lente dans les muscles et la graisse. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP), mais l'albumine et les lipoprotéines contribuent également dans une certaine mesure sous forme non ionisée (34). Des variations de PH physiologiques peuvent faire varier l'ionisation du principe actif et augmenter par conséquent la fraction libre diffusible. (ex : acidose).

Métabolisme

Le fentanyl subit un métabolisme hépatique via l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs (norfentanyl Despropionylfentanyl, Hydroxyfentanyl, Hydroxynorfentanyl) éliminés par voie urinaire.

Les inducteurs enzymatiques interagissant avec le cytochrome 3A4 peuvent diminuer l'efficacité du fentanyl (rifampicine) alors que les inhibiteurs peuvent augmenter son action avec un risque accru d'effets indésirables (antifongique azolés etc...). La cinétique du fentanyl n'est pas modifiée chez le patient insuffisant rénal ou hépatique, ce qui en fait un analgésique de choix dans ces circonstances.

Élimination du fentanyl

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

Le tableau ci dessous (tableau 3), synthétise les délais et durées d'action des spécialités à base de fentanyl (36).

DCI	Spécialités	Pic d'action	Durée d'action
Fentanyl transdermique	Durogésic[®], Matrifen[®] patch 12, 25, 50, 75, 100 mcg / h Un patch / 3 jours	12 h	3 jours
Fentanyl à libération immédiate	Actiq[®] cp transmuqueux 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg Abstral[®] cp sublingual 100, 200, 300, 400, 600, 800 mcg Actiq[®] cp transmuqueux Abstral[®] cp sublingual Effentora[®] cp gingival 100, 200, 400, 600, 800 mcg Instanyl[®] spray nasal 50, 100, 200 mcg Accès douloureux du cancer	20-40 mn 22 mn 20-40 mn délai 15 mn 22 mn délai 15 mn 20-50 mn délai 3-10 mn 11-13 mn délai 7 mn	2 h 2 h 2 h 2 h 1-2 h 56 mn

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des durées d'action des différentes formes galéniques du fentanyl

2.5.3.4 Effets indésirables des opioïdes

Système nerveux central :

La somnolence et l'état de confusion surviennent essentiellement au début du traitement lors de la phase de titration et disparaissent en quelques jours. Favorisées par le terrain (sujet âgé) et/ou l'association aux psychotropes dépresseurs centraux,

la somnolence peut être un signe de surdosage mais elle peut être aussi due à une dette de sommeil accumulée lorsque la douleur n'était pas contrôlée. Dans tous les cas, elle ne doit pas durer plus de 48 heures.

Si un surdosage est suspecté, une diminution de la posologie de la morphine orale ou un changement d'opioïde (rotation) pourra être réalisé.

Le myosis n'est pas un signe de surdosage mais d'imprégnation morphinique. Les risques de surdosage sont faibles chez un malade douloureux si la douleur est bien évaluée et suivie.

Système respiratoire :

L'action agoniste sur les récepteurs morphiniques μ entraîne une dépression de la fonction respiratoire. En réalité, elle est rare si l'utilisation clinique est correcte avec un respect des schémas de titration. La prudence et une surveillance étroite est recommandée chez l'insuffisant respiratoire et chez l'insuffisant rénal.

Système digestif :

Les opiacées sont responsables d'une constipation par diminution des sécrétions gastro-intestinales, d'une diminution du péristaltisme, et retard de la vidange gastrique. Il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquent et le plus persistant qui justifie un traitement préventif laxatif systématique quelle que soit la dose.

Des nausées et vomissements d'intensité variables peuvent apparaître surtout en début de traitement. En général ils sont contrôlés facilement par des antiémétiques.

Système urinaire :

Les opiacées ont un effet anticholinergique, ils entraînent des dysuries, troubles mictionnelles, des besoins impérieux d'uriner. La personne âgée et particulièrement sensible aux rétentions urinaires surtout en début de traitement

Effets cardiovasculaires :

Ils peuvent s'exprimer différemment suivant les personnes, selon l'âge:

- Hypotension par histaminolibération
- Hypotension orthostatique : baisse de la tension artérielle survenant lors du passage de la position allongée à la position debout. Elle se traduit par des

étourdissements avec risque de chute. Ce risque est plus fréquent chez la personne âgée.

- Bradycardie

Dépendance :

Il existe une dépendance à la fois psychique et physique aux opioïdes. Elle semble provenir d'une activation du système dopaminergique qui donne une sensation de plaisir. Celle-ci est surtout observée dans la douleur chronique lors de prise répétée d'opioïdes et peut déboucher sur un processus addictif.

2.5.4 Autres antalgiques utilisés dans la douleur procédurale

2.5.4.1 Le MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et Protoxyde d'Azote

Administré par inhalation, ce gaz a une action systémique. Ce produit présente une faible toxicité et une bonne efficacité. Il agit en 3 minutes et est éliminé rapidement. Il provoque essentiellement une analgésie et une amnésie. Il permet de réaliser des actes douloureux superficiels comme des pansements ou autres gestes n'excédant pas habituellement 30 minutes, l'AMM de ce mélange gazeux autorisant son utilisation pendant 60 minutes de manière quotidienne sans dépasser 15 jours de traitement successifs. En revanche, il ne convient pas pour les mobilisations douloureuses types kinésithérapie où le patient est mobile et ne peut garder un masque sur le nez. Ce produit peut être administré par du personnel non médical sur prescription médicale. Son efficacité peut être insuffisante pour les douleurs sévères et nécessite souvent une co-prescription avec des opioïdes.

En pratique, des freins à son utilisation ont été identifiés (37). L'utilisation du MEOPA nécessite une formation régulière du personnel soignant. Son administration peut nécessiter la présence de deux soignants notamment chez les patients non coopérants. Le port d'un masque peut générer une anxiété marquée chez les patients déments. La gestion des bouteilles peut être un frein à la bonne organisation des soins. Enfin le coût du gaz est plus élevé que les antalgiques morphiniques.

2.5.4.2 Anesthésique par voie locale Xylocaïne 5% nébuliseur :

Son AMM concerne l'anesthésie locale des muqueuses bucco-pharyngées et/ou des voies aériennes supérieures : fibroscopie, exploration ORL, intubation et petits actes chirurgicaux en ORL. Elle est parfois utilisée hors AMM avant la détersion d'une plaie (38). Elle a un délai d'action de quelques minutes (3 à 10 min).

2.5.5 Coûts des traitements

Le tableau qui suit présente une comparaison des prix des différentes thérapeutiques antalgiques utilisées dans les prémédications des soins de plaies.

Les calculs sont effectués à partir des prix publics présents dans les RCP des produits (34). Sur les hypothèses suivantes :

- Soin quotidien pendant une durée d'un mois
- Besoin d'un seul antalgique par soin
- durée d'un soin : 20 minutes
- durée du traitement : 1 mois

Traitement	Prix	Coût mensuel du médicament
Traitement antalgique d'action rapide		
Fentanyl intranasal flacon de 8 pulvérisations de PecFent [®] 100µg	58,70 € TTC 7,30€ /j	219 € TTC
Traitement antalgique avec délai d'action de 30-45 minutes (pic d'action 1heure)		
<u>Sulfate de morphine</u> Actiskenan [®] 5mg (14 gel)	1,85 € TTC 0,13€ /j	55,50 € TTC
Actiskenan [®] 10 mg (14 gel)	2,32 € TTC 0,16€ /j	70 € TTC
<u>Oxycodone</u> Oxynormoro [®] 5mg (14 gél)	2,78 € TTC 0,19€ /j	83,40 € TTC
Oxynormoro [®] 10mg (14gél)	4,94 TTC 0,19€ /j	132 € TTC

Tableau 4 : Comparaison des coûts des traitements utilisés dans les soins de plaie

On constate des écarts de prix selon les produits. Le prix du médicament n'est pas la seule composante du coût du traitement qui doit être évalué dans sa globalité. Par exemple, la gestion du délai d'action est une composante qui doit également être analysée en termes d'impact économique (temps de passage du personnel soignant, risque de non qualité des soins et de prolongation de la durée de traitement en cas de non respect du délai d'anticipation)

2.6 Spécificité de la prise en charge antalgique chez la personne âgée

Les antalgiques utilisés chez la personne âgée sont les mêmes que chez l'adulte jeune. Mais le vieillissement va entraîner des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui vont être responsables d'un risque accru d'apparition d'effets secondaires

2.6.1 Modifications pharmacocinétiques

Absorption

Le vieillissement entraîne une diminution de la sécrétion gastrique par atrophie de la muqueuse. La baisse d'acide chlorhydrique entraîne une augmentation du pH gastrique qui peut modifier le degré d'ionisation des bases faibles, lesquels seront moins absorbés. La vidange gastrique, la motilité intestinale et le débit sanguin diminuent avec l'âge.

Une augmentation de la biodisponibilité peut s'observer pour les médicaments qui ont un effet de premier passage important, comme la morphine. Le flux sanguin hépatique diminue avec l'âge.

En général, le changement pharmacocinétique se situe plutôt au niveau de la vitesse d'absorption plutôt que de la quantité absorbée. La vitesse d'absorption est appréciée sur la courbe pharmacocinétique par la valeur du t_{max} (temps observé au pic de concentration C_{max}). Chez le sujet âgé l'augmentation de t_{max} des médicaments témoigne d'une absorption ralentie. (39).

Distribution

La majorité des médicaments quitte le compartiment sanguin pour être distribué dans des compartiments tissulaires où se situent leurs sites d'action. Cette distribution est appréciée quantitativement par le volume apparent de distribution (Vd), qui peut être modifié en fonction de l'âge.

Avec l'âge, l'augmentation des tissus adipeux au détriment de la masse musculaire entraîne d'une manière générale une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles (fentanyl), ce qui augmente leur demi vie leur durée d'action. Le volume de distribution des molécules hydrophiles (morphine) est diminué et leur taux sérique est augmenté.

Il y a une diminution de l'eau corporelle totale, une diminution de la perfusion sanguine des tissus et une modification de la liaison aux protéines plasmatiques. La présence de maladie chronique (insuffisance hépatique), et la dénutrition protéino énergétique contribue à l'hypoalbuminémie fréquente chez la personne âgée. Celle-ci peut entraîner une augmentation de la fraction libre des molécules fortement liées à l'albumine exposant à un risque de surdosage. Cependant ces changements de liaisons aux protéines sont cliniquement significatifs pour les molécules liées à l'albumine à plus de 90% qui possèdent un volume de distribution et un index thérapeutique étroit, ce qui n'est pas le cas des opioïdes.

Métabolisation

Le métabolisme hépatique diminue d'environ 30 % après 70 ans. Les médicaments les plus concernés sont ceux dont la clairance hépatique intrinsèque est élevée (comme la morphine), où la clairance hépatique évolue dans le même sens que le débit sanguin hépatique.

Les voies métaboliques de phase I, en particulier les réactions d'oxydation sont les plus touchées avec l'âge en raison de la diminution de l'activité des enzymes microsomiales et en particulier du cytochrome P450 (39.)

Peu ou pas de changement sont observés dans les processus de conjugaison, biotransformations de phase II.

Elimination

Tous les composés hydrosolubles (molécule mère ou métabolites) sont éliminés par voie rénale. Pour les médicaments majoritairement éliminés par voie rénale (> 60 %), une diminution du débit de filtration glomérulaire peut provoquer une accumulation qui expose à un risque de surdosage (notamment pour la morphine et l'oxycodone)

2.6.2 Modifications pharmacodynamiques

Les changements pharmacodynamiques liés au vieillissement se traduisent souvent par une augmentation de la sensibilité aux médicaments, et par conséquent entraîne une fréquence accrue d'effets indésirables. De façon plus spécifique, les patients âgés ont une sensibilité accrue des récepteurs cholinergiques qui les rend plus sensibles aux effets indésirables des médicaments anticholinergiques (par exemple le néfopam).

2.6.3 Stratégie médicamenteuse chez la personne âgée

Les opioïdes sont aussi recommandés chez les patients âgés pour le traitement de la douleur chronique d'intensité modérée à sévère, accompagnée d'impact fonctionnel ou de diminution de la qualité de vie. Ils répondent aussi bien que les plus jeunes à un traitement avec opioïdes, mais la survenue d'effets indésirables est souvent un facteur limitant (40, 41). Le manque de données objectives sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des opioïdes chez les patients âgés ne permet pas de recommander l'utilisation d'un opioïde spécifique, cependant l'oxycodone a été suggérée comme opioïde à favoriser (7, 42). Les médicaments du palier II étant souvent mal supportés (hallucinations, confusion, vomissements,..) et difficiles à titrer, sont à éviter chez la personne âgée. Celle-ci étant souvent polypathologique et polymédicamentée, le choix du traitement devrait être fonction des propriétés pharmacologiques de l'opioïde, et tenir compte des comorbidités du patient (insuffisance hépatique ou rénale) et du risque d'interactions médicamenteuses.

Le principe de titration à partir d'une faible posologie au départ puis d'augmenter lentement la dose du médicament « Start low, go slow » s'applique pour les opioïdes. Un opioïde doit être initié à la dose la plus faible possible et être augmenté progressivement selon la réponse analgésique et les effets indésirables. Les opioïdes à libération prolongée sont privilégiés lorsque la douleur est continue ou fréquente, alors que les opioïdes à libération immédiate sont prescrits pour la douleur épisodique.

2.7 Contexte de l'étude

2.7.1 Problématique de la douleur procédurale en gériatrie

La prise en charge antalgique des douleurs aiguës et notamment celles liées aux soins de plaies et à la rééducation, ne fait pas l'objet de consensus et dépend principalement de l'expérience clinique du prescripteur et des soignants (43). En gériatrie, les soins responsables de douleur sont «classiquement » les pansements, prélèvements et autres actes médicaux sans oublier les douleurs induites par une «simple » mobilisation au lit, un change, une toilette, un transfert lit-fauteuil ou un acte de rééducation. Ces soins peuvent être pourvoyeurs de douleurs modérées à intenses qui nécessitent habituellement l'utilisation d'opioïdes à action immédiate.

Le médicament idéal pour ces douleurs aiguës, posséderait ainsi un délai d'action rapide et une courte durée d'action et serait administré juste avant les actes douloureux afin de soulager le patient et permettre une meilleure tolérance. Les thérapeutiques actuelles bénéficiant d'une AMM hors ADP chez le patient atteint de cancer, ont un délai d'action de l'ordre de trente minutes et contraignent le soignant à une organisation réfléchie de manière à assurer une anticipation de la douleur induite par la séance de soins. Une mauvaise coordination des soins peut aboutir à une antalgie inefficace. De plus une titration est nécessaire chez un patient naïf, mais les opioïdes par voie orale n'offrent pas de possibilité de titration durant le soin. Enfin, les morphiniques classiques ont une action qui perdure au-delà de l'accès douloureux lié à la séance et exposent ainsi à plus d'effets indésirables.

L'arrivée sur le marché des nouveaux opioïdes sous forme de citrate de fentanyl transmuqueux possédant un délai d'action très rapide et une action de courte durée pourrait offrir une alternative intéressante dans les douleurs procédurales. En effet, l'avantage des formes transmuqueuses par rapport aux formes à libération immédiate de morphine dans le traitement des ADP, repose sur leur cinétique d'action (délai d'action : 10 min ; durée d'action : 45 min-1heure) qui correspond mieux à celle des ADP. Mais à l'heure actuelle, le fentanyl transmuqueux est indiqué uniquement dans les ADP d'origine cancéreuse en association à un traitement de fond bien conduit.

Après référencement de différentes spécialités à bases de fentanyl transmuqueux (EFFENTORA®, ABSTRAL®, PECFENT®) une augmentation des consommations internes à l'établissement et associées à des utilisations hors AMM a rapidement été identifiée en 2012 au CHU de Grenoble et notamment en gériatrie pour le traitement de douleurs à la mobilisation.

Nous nous sommes interrogés sur l'efficacité et surtout la tolérance du fentanyl transmuqueux dans les douleurs procédurales hors cancérologie et/ou chez les patients sans traitement de fond.

2.7.2 Utilisation du fentanyl transmuqueux dans les douleurs procédurales

C'est en préhospitalier que le fentanyl transmuqueux a initialement été testé dans les douleurs procédurales notamment en traumatologie (44, 45, 46,47).

Une étude prospective monocentrique a été réalisée par le CHU de Grenoble en 2009 avec du fentanyl transmuqueux versus prise en charge antalgique habituelle (48). Pour toute intervention traumatologique, l'analgésie était réalisée par citrate de fentanyl transmuqueux administré dès l'arrivée des secours ou par une analgésie IV du choix du médecin. L'antalgie délivrée librement par les médecins correspond à leur pratique habituelle en pré-hospitalier et est donc un choix individuel. Pour toute intervention traumatologique avec Echelle Numérique (EN) >3, le médecin réalisait soit une analgésie par fentanyl transmuqueux (200µg si patient < 40 kg, 400µg si >

40 kg), soit une analgésie IV de son choix. Les effets indésirables et l'EN étaient évalués toutes les 10 minutes. 226 patients ont été inclus. Le fentanyl transmuqueux a été administré à 31 patients sans effets indésirables graves.

A 20 minutes, l'EN médiane diminuait de 8 à 4 dans le groupe transmuqueux et de 7 à 3 dans le groupe IV, l'antalgique IV le plus utilisé dans ce groupe étant la morphine. Les résultats de cette étude ont montré que la voie transmuqueuse est utilisable en secours hélicoptéré dans la prise en charge de douleurs traumatiques. Aux posologies utilisées, les effets indésirables sont peu fréquents et l'efficacité comparable à la voie IV.

Dans la littérature, l'utilisation du fentanyl transmuqueux dans la prévention des douleurs procédurales est documentée chez les patients cancéreux traités avec un traitement de fond (AMM) en onco-radiothérapie (49). Beaucoup de patients présentent des ADP pendant les séances de radiothérapie alors que la douleur de fond est bien contrôlée. Ces ADP peuvent entraîner une interruption de leur traitement et avoir un impact négatif sur le pronostic. Cinq cas rapportés de patients douloureux pendant les séances de radiothérapie ont bénéficié d'une administration de PecFent® 20 minutes avant les séances. Ceci a permis de réduire de la douleur ressentie et de minimiser les interruptions de traitement (50).

Deux autres études, toujours en cours, s'intéressent à l'utilisation du Fentanyl Transmuqueux dans la douleur procédurale :

- L'étude FARADI (51) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Citrate de Fentanyl Transmuqueux dans les Accès Douloureux induits (ADi) lors des examens diagnostiques ou thérapeutiques chez des patients souffrant de cancer. L'étude comprend 186 patients, et est séparée en 2 bras non comparatifs : un bras avec des patients ayant un traitement de fond avec un palier III comme précisé dans l'AMM et un bras hors AMM avec des patients naïfs d'opioïdes. L'efficacité est évaluée par la possibilité de réaliser l'examen (imagerie) ou le traitement (radiothérapie) dans les conditions normales prévues pour la procédure (immobilité, position demandée...) La tolérance est évaluée par l'apparition d'effets indésirables empêchant la

réalisation de l'examen ou du traitement : nausées, vomissements, vertiges, somnolence.

- Une étude finlandaise randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité de l'ABSTRAL® versus placebo lors d'une coloscopie (52). Deux cents inclusions sont attendues dans l'étude. L'efficacité est évaluée par une EVA demandée au patient et une échelle de satisfaction a été réalisée pour les soignants. La tolérance est évaluée par une échelle de sédation et le relevé des effets indésirables.

Ces études vont permettre d'avoir une première idée de l'efficacité et de la tolérance dans les douleurs procédurales sans traitement de fond.

2.7.3 Choix du médicament de l'étude

Le PecFent® (fentanyl intranasal) référencé au livret thérapeutique du CHU de Grenoble a été retenu pour l'étude. Le profil pharmacocinétique du fentanyl PecFent® est déjà bien documenté et semble intéressant dans la prise en charge des douleurs procédurales (53, 54). La voie d'administration par voie nasale semble bien appropriée chez la personne âgée car elle permet de s'affranchir de la voie orale en cas de mycose buccale ou trouble de la déglutition.

Données Pharmacocinétiques du PecFent®:

D'après le RCP, le fentanyl intranasal est absorbé par les muqueuses olfactives permettant d'éviter les éliminations pré-systémiques (fort coefficient d'extraction hépatique du fentanyl) et d'avoir un effet rapide sur le système nerveux central. La biodisponibilité est bonne (71 à 89%), la Cmax est atteinte rapidement à 6-8 min, offrant une analgésie durant environ 1 heure (34). Le fentanyl est très peu éliminé par voie rénale, contrairement à la morphine, et de ce fait le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale est moindre. Bien que la durée d'action du fentanyl soit courte car il est rapidement éliminé au niveau du SNC, la demi-vie terminale du fentanyl est plus longue que celle de la morphine. Le fentanyl est une molécule lipophile qui se fixe sur muscle et le tissu adipeux, pouvant entraîner un

risque de relargage du fentanyl et augmenter sa demi-vie. Le rapport de la masse adipeuse sur la masse maigre étant augmentée chez le sujet âgé, la pharmacocinétique du fentanyl pourrait être modifiée. En cas d'analgésie insuffisante, le court délai d'action permet une titration au cours du geste douloureux : Trois Sociétés Savantes de la douleur (SFETD, SFAP, AFSOS) recommandent l'administration d'une deuxième dose de fentanyl intranasal dans l'autre narine 15 à 30 min après la première dans le cadre des ADP d'origine cancéreuse (55)

L'intérêt du fentanyl transmuqueux dans les douleurs procédurales est en cours d'évaluation surtout en cancérologie. Il n'existe cependant pas d'étude d'efficacité et de tolérance du fentanyl transmuqueux hors cancérologie et chez la population âgée sans traitement de fond. Il y avait donc nécessité de construire une étude pour objectiver l'intérêt et la sécurité de l'utilisation du PecFent® dans les douleurs procédurales chez la personne âgée. Il s'agit de l'étude FenTA que nous présentons ici.

3 MATERIEL ET METHODE

3.1 Objectif principal : tolérance du PecFent®

Cette première étude pilote a pour objectif principal d'étudier la tolérance du fentanyl intranasal (PecFent®) dans les soins douloureux (soin de plaie et réhabilitation) chez la personne âgée avec ou sans traitement de fond opioïde.

Critère de jugement principal

La tolérance est évaluée grâce au recueil de l'ensemble des évènements indésirables médicaux survenus au cours de l'étude. Parmi eux la fréquence et la nature des évènements indésirables liés à l'utilisation du PecFent® seront recensées.

Le recueil des évènements indésirables se fait d'une part, par le recueil des plaintes spontanées des patients auprès des soignants du service et d'autre part, par une recherche systématique auprès du patient en posant la question suivante à chaque début de séance :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soin ? »

Le recueil des effets indésirables se fait jusqu'à 5 jours après la dernière administration de PecFent® en posant la question :

«Avez-vous eu des problèmes de santé depuis les 5 derniers jours ? »

Le choix d'une question ouverte est de ne pas influencer le patient dans sa réponse en lui proposant une liste d'effets indésirables connus des opioïdes.

De plus, une vigilance de la sédation et de la fréquence respiratoire est faite à l'aide de l'échelle respiratoire (ER) et de l'échelle de sédation de RAMSEY (56). Celle-ci est également utilisée pour la titration du fentanyl.

ECHELLE DE SEDATION DE RAMSEY	ECHELLE RESPIRATOIRE (ER)
1 : Malade anxieux, agité	R0 : Respiration régulière et fréquence respiratoire > 10 / min
2 : Malade coopérant, orienté et calme	R1 : Ronflement et fréquence respiratoire > 10 / min
3 : Malade répondant aux ordres	R2 : Respiration irrégulière, ou fréquence respiratoire < 10 / min
4 : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense	R3 : Pauses, apnées
5 : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	
6 : Pas de réponse aux stimulations nociceptives	

Tableau 5 : Echelle de sédation de Ramsey et Echelle respiratoire.

Le rythme de surveillance de la tolérance se fait selon les modalités suivantes :

- T15min : tolérance 5 min après le début du soin
- T30min : tolérance 20 min après le début du soin
- TFS : tolérance en fin de soin
- TFS+30min : tolérance 30mn après la fin des soins
- TFS+60min : tolérance 60mn après la fin des soins

Le patient sera considéré en surdosage si le score de sédation de Ramsey est > 4 et la fréquence respiratoire est < 10/min.

Une conduite à tenir en cas de surdosage est prévue dans le protocole (annexe 6) et une formation aux soignants a été réalisée avant le début de l'étude.

3.2 Objectifs secondaires

3.2.1 Efficacité du PecFent®

Le premier objectif secondaire est de mesurer l'efficacité du traitement sur la douleur pendant les séances. Cette efficacité est évaluée à l'aide d'une échelle d'auto évaluation de la douleur soit avec l'EVA, soit avec l'EN. En effet l'autoévaluation doit toujours être privilégiée car c'est le seul moyen de retranscrire directement la douleur ressentie par le patient. L'hétéro évaluation n'a pas été retenue car effectuée par des soignants différents, elle aurait apporté des biais et la de subjectivité supplémentaire.

Critères de jugement

Lors de chacune des six premières séances de soin, le patient évalue la douleur qu'il ressent :

- Une première EVA_{t0} de référence est réalisée 10 minutes avant le début du soin, soit juste avant la prise de PecFent® lorsque celui-ci est administré.
- Une EVA_{t15min} est réalisée au cours du soin à 15 minutes par rapport à t₀, soit environ après 5 minutes de soin.
- Une autre EVA_{t30min} est réalisée au cours du soin, 30 minutes après t₀, soit environ après 20 minutes de soin.
- Une dernière évaluation est faite à 1 heure de la fin des soins (EVA_{FS+60min}).

Lors de chaque séance, l'évolution de la douleur de t₀ à h1, sera analysée. L'évolution de la douleur lors des séances sans fentanyl sera comparée à l'évolution de la douleur lors des séances avec fentanyl.

3.2.2 Impact sur la réalisation des soins

Le deuxième objectif secondaire est d'évaluer l'impact d'un traitement de la douleur par du fentanyl transmuqueux sur la réalisation des objectifs fixés en début de séance de soins ou de réhabilitation

Critères de jugement

Une échelle de satisfaction est proposée aux soignants. Elle comporte 4 points (très satisfait, satisfait, peu satisfait, non satisfait) par rapport aux objectifs atteints durant la séance. En parallèle, une question sur les objectifs de la séance est posée : « Est-ce que les objectifs de la séance ont été limités par la douleur ? La réponse est soit « oui » soit « non »

3.2.3 Satisfaction du patient

Le troisième objectif secondaire est d'évaluer la satisfaction du patient sur le déroulement de la séance.

Critères de jugement

Une échelle de satisfaction est présentée au patient de 4 points (très satisfait, satisfait, peu satisfait, non satisfait).

3.3 Population de l'étude

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont récapitulés dans le tableau ci-dessous (tableau 6) ;

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES DE NON-INCLUSION
<ul style="list-style-type: none">- Patient âgé de plus de 75 ans- Patient hospitalisé en service de gériatrie et nécessitant un soin ou une réhabilitation- Patient manifestant une douleur pendant un soin ou une mobilisation. (EN ≥ 4)- Personne affiliée à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime- Consentement éclairé et écrit signé par le patient	<ul style="list-style-type: none">- Toutes fractures instables- Confusion : incapable d'évaluer son niveau de douleur à l'aide d'une EN.- Contre-indications aux morphiniques.- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.- Dépression respiratoire sévère ou bronchopneumopathie obstructive sévère- Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale

Tableau 6 : Critères d'inclusion et de non inclusion dans l'étude

Tous les traitements sont autorisés y compris les thérapeutiques antalgiques associées. L'ensemble des traitements pris durant l'étude sera colligé sur le cahier d'observation.

3.4 Déroulement de la recherche

L'étude FenTA est une étude thérapeutique, monocentrique, ouverte, non contrôlée, non randomisée.

3.4.1 Schéma de l'étude

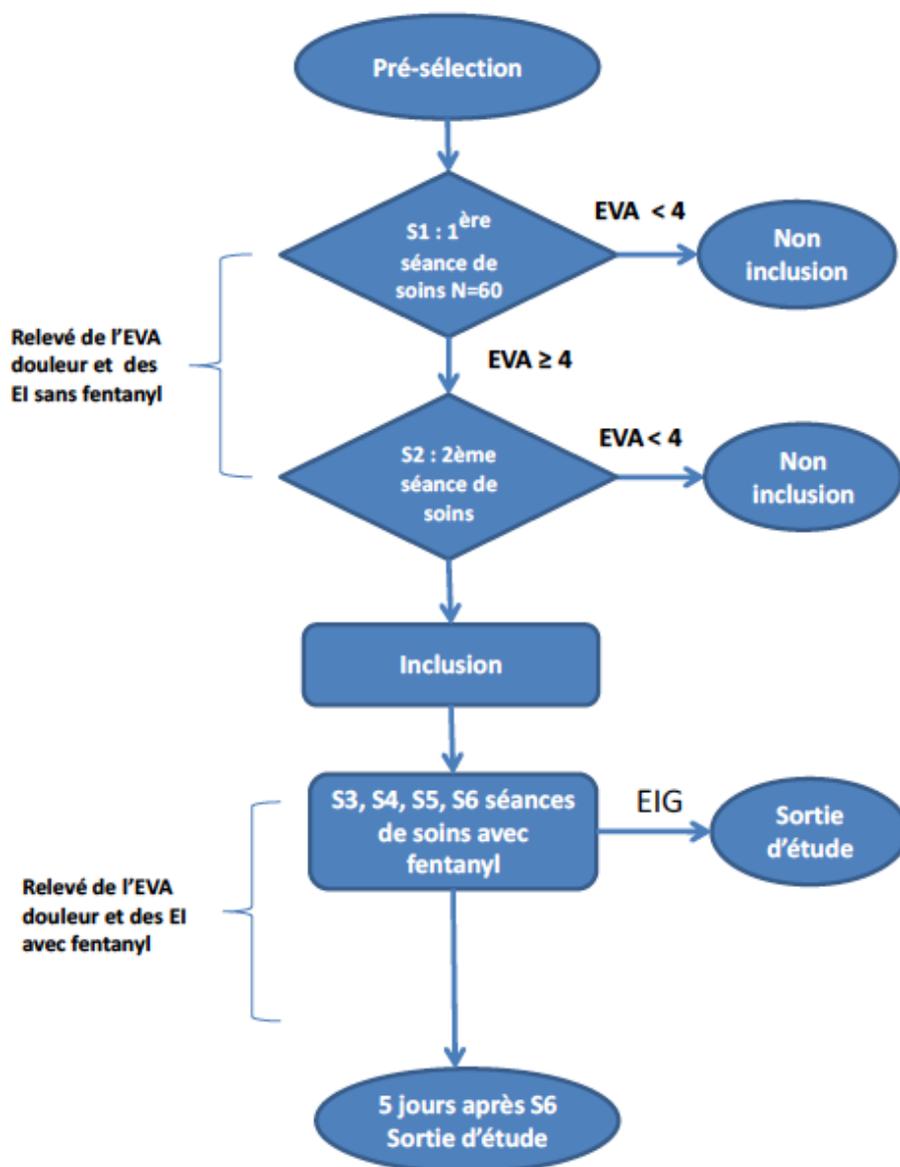


Figure 7: Schéma de l'étude FenTA

Séance 1 et 2: sélection et inclusion des patients et évaluation sans traitement.

Sélection :

Une pré-sélection sera effectuée parmi les patients hospitalisés dans les services de gériatrie du CHU de Grenoble qui nécessitent des soins ou des séances de réhabilitation. Les patients répondant aux critères de sélection seront informés de l'étude et auront durant les deux premières séances de soins ou de réhabilitation plusieurs évaluations de leur niveau de douleur à l'aide d'une EVA de 10cm selon la séquence les modalités exposées précédemment: EVA_{t0}, EVA_{t15min}, EVA_{t30min} EVA_{FS+60min}.

Après chaque EVA une évaluation du niveau de sédation (échelle de Ramsey) et de la fréquence respiratoire sera réalisée à T_{15min}, T_{30min}, TFS : tolérance en fin de soin, TFS+30min, TFS+60min.

Inclusion :

Les patients pour lesquels au moins une des deux EVA (EVA_{t15min}, EVA_{t30min}) évaluées durant les deux premières séances de soin est supérieure ou égale à 4 pourront être inclus dans l'étude. Ils recevront une lettre information détaillée (annexe 7) sur l'étude et seront invités à signer le consentement de participation à l'étude.

Séances 3 à 6 : Prise du traitement et évaluation de la tolérance et de l'efficacité

Les séances de soins suivantes (3 à 6) se dérouleront de la manière suivante :

- Dix minutes avant le début des séances de soins ou de réhabilitation, les patients inclus dans l'étude auront une première évaluation de leur niveau de douleur basale (EVA_{t0}) selon le même schéma que celui de la phase de présélection. Il leur sera posé la question suivante :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soin ? ».

Les échelles de sédation et respiratoire seront évaluées.

Les patients recevront ensuite une première dose de PecFent® de 100µg

- Dix minutes plus tard les séances de soins ou de réhabilitation pourront commencer.
- Si le patient ressent une douleur estimée supérieure ou égal à 4 sur l'EVA à l'une des évaluations pendant la séance (EVAT15 ou EVAT30), une nouvelle dose de PecFent® pourra être donnée au patient

Phase d'étude	Sélection / inclusion/ Evaluation sans fentanyl		Période d'évaluation avec fentanyl			
	S1 1 ^{ère} séance	S2 2 ^{ème} séance	S3 3 ^{ème} séance	S4 4 ^{ème} séance	S5 5 ^{ème} séance	S6 6 ^{ème} séance
Visites cliniques						
Critères de sélection	X	X				
Signature du consentement		X				
Anamnèse		X				
Traitements associés		X	X	X	X	X
Examen clinique préalable		X				
Traitement par fentanyl transmuqueux			X	X	X	X
Relevé des événements indésirables	X	X	X	X	X	X
EVA douleur à T ₀ , T _{15min} , T _{30min} , T _{FS+60min}	X	X	X	X	X	X
Echelles sédation et respi à T ₀ , T _{15min} , T _{30min} , T _{FS} , T _{FS+30min} , T _{FS+60min}	X	X	X	X	X	X
Evaluation de la satisfaction du soignant	X	X	X	X	X	X
Evaluation de la satisfaction du patient	X	X	X	X	X	X

Tableau 7 : Récapitulatif du déroulement de l'étude FenTA

3.4.2 Traitement évalué dans l'étude : PecFent® 100µg et 400µg.

3.4.2.1 Formes et présentations

Le PecFent® se présente sous forme de solution pour pulvérisation nasale à 100 µg et à 400 µg (aqueuse, limpide ou quasiment limpide, incolore) : Flacon pulvérisateur de 1,55 ml (8 pulvérisations à pleine dose), muni d'une pompe doseuse avec compteur de doses sonore et capuchon de protection, dans un emballage extérieur avec sécurité enfant, boîte unitaire.

3.4.2.2 Posologie et mode d'administration dans le cadre de l'étude

Il existe des flacons de deux dosages de PecFent® 100 µg et 400µg. Un flacon contient 8 doses. La posologie usuelle est comprise entre 100 à 800 µg par séance. Selon le RCP

Dose	Dosage du flacon	Nombre de pulvérisations
100 µg	PecFent® 100 µg	1 (pulvérisation dans une seule narine)
200 µg	PecFent® 100 µg	2 (1 pulvérisation dans chaque narine)
400 µg	PecFent® 400 µg	1 (1 pulvérisation dans une seule narine)
800 µg*	PecFent® 400 µg	2 (1 pulvérisation dans chaque narine)

La posologie sera augmentée jusqu'à obtention d'une dose « efficace » par titration. L'augmentation de la posologie entre 2 soins douloureux se fera après avis médical et sur nouvelle prescription.

Les patients naïfs de traitement par opioïdes ne pourront pas avoir une dose de PecFent® supérieur à 400µg.

- Pour les patients prenant un traitement de fond par opioïdes

Le traitement par PecFent® 100µg sera initié 10 min avant la 3^{ème} séance. Si la dose n'est pas efficace une nouvelle dose de PecFent® 100µg sera administrée 15 minutes après la première dose.

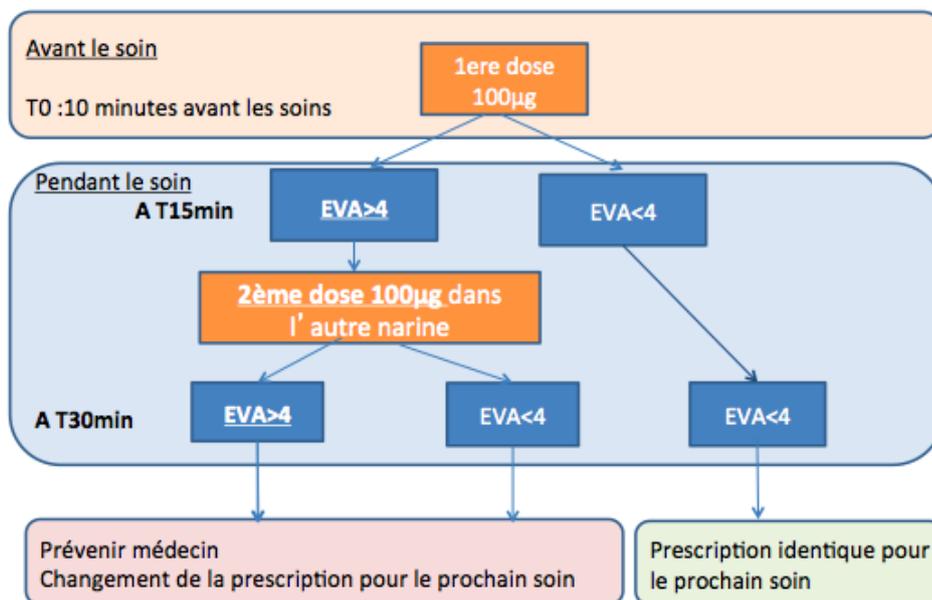


Figure 8 : Premier niveau de titration du PecFent®

Si la dose de 200µg est considérée comme efficace alors la dose de 200µg sera donnée pour le reste de l'étude.

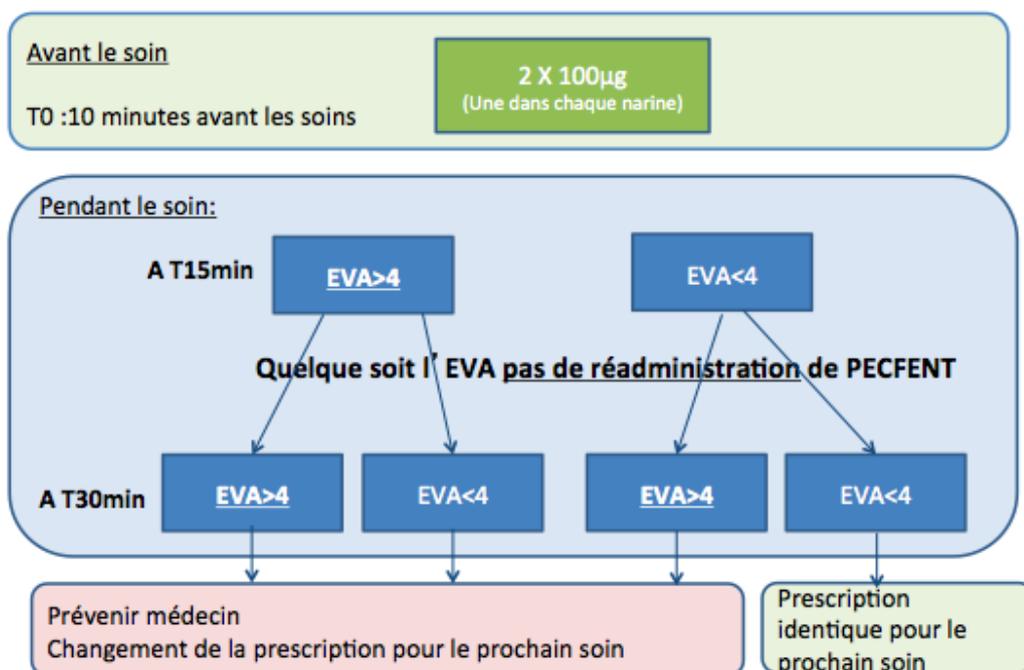


Figure 9 : Deuxième niveau de titration du PecFent®

Si la dose de 200 µg n'est pas efficace lors des séances de soins ou de réhabilitation, une dose de 400µg sera administrée. Si cette dernière dose est efficace, elle sera utilisée pour les séances suivantes. Dans le cas contraire la dose sera augmentée pour atteindre le seuil maximal de 800µg par séance.

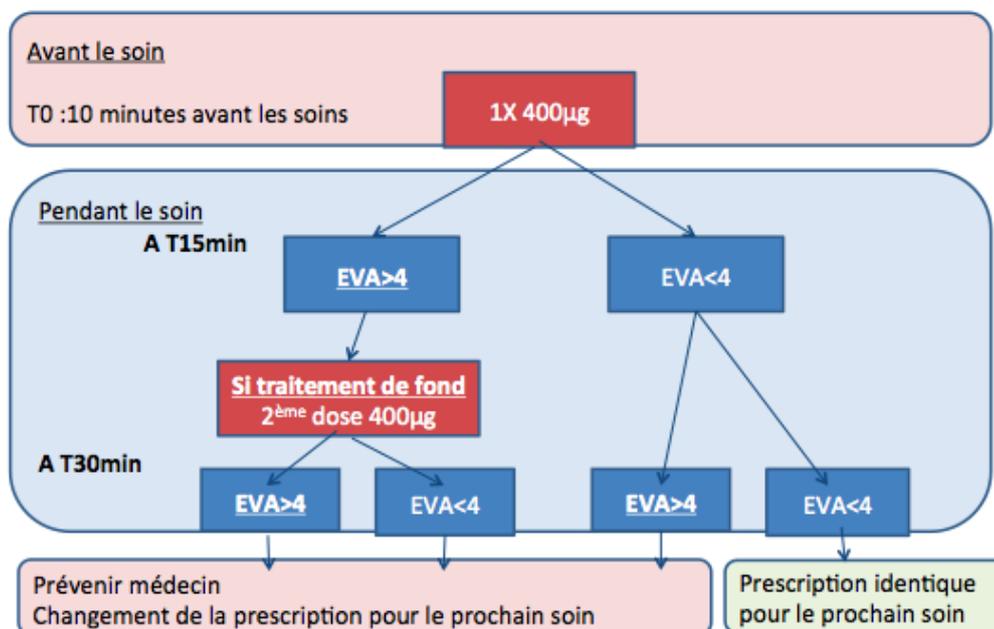


Figure 10: Troisième niveau de titration du PecFent®

- **Pour les patients ne prenant pas de traitements de fond par opioïdes**

Le traitement par PecFent® 100µg sera initié 10 min avant les soins ou les séances de réhabilitation. Si la dose n'est pas efficace une nouvelle dose de PecFent® 100µg sera administrée 15 minutes après la première dose. Si la dose de 200µg est considérée comme efficace alors la dose de 200µg sera donnée pour le reste de l'étude.

Si la dose de 200 µg n'est pas efficace lors des séances de soins ou de réhabilitation suivantes, une dose de 400µg sera administrée. La dose de 400µg sera la dose maximale administrée aux patients naïfs de traitement.

3.4.3 Calendrier de l'étude

3.4.3.1 Les étapes préalables à l'étude

La loi définit 3 types de recherches sur la personne humaine :

- la recherche biomédicale, organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, implique des actes ou l'utilisation de produits ne relevant pas de la prise en charge habituelle.
- la recherche évaluant les soins courants lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole.
- la recherche non interventionnelle (ou observationnelle), où tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Le protocole FenTA fait partie de la recherche biomédicale. Elle nécessite l'obtention de l'autorisation d'un Comité de Protection des Personnes (CPP), qui garantit le respect de l'éthique, ainsi que des autorités compétentes l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) régulant la collecte de données.

Les différentes étapes pour permettre la mise en place de l'étude ont été réalisées :

- Validation du protocole par le Comité scientifique : le 18/03/2014
- Envoi du protocole à l'ANSM et CPP : le 25/07/14
- Avis favorable du CPP SE V : le 03/09/2014 (annexe 8)
- Demande d'informations complémentaires ANSM: 19/09/2014. Conduite à tenir en cas de surdosage
- Protocole final : version 2.1 envoyé le 25/09/2014 à l'ANSM
- Autorisation de l'ANSM reçue le 02/10/2014 (annexe 9)
- Mise en place de l'étude avec la DRCI (Direction de recherche clinique et à l'innovation)
- Mail d'autorisation à démarrer la recherche : le 25/11/2014
- Formation des soignants : Début décembre 2014

L'étude FenTA est enregistrée sur la base EudraCT recensant tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments dans la Communauté Européenne (EudraCT: 2014-003156-31) et sur le site public Clinicaltrials.gov (NCT02298582).

3.4.3.2 Calendrier prévisionnel

- Durée de l'étude par sujet : 4 séances après l'inclusion (S3, S4, S5, S6) puis un suivi de 5 jours après la dernière séance. Soit environ 9 jours minimum si une séance par jour.
- Durée totale de l'étude : 2 ans et demi
- Date prévue pour le début des inclusions : septembre 2014
- Date prévue pour la fin des inclusions : mars 2017
- Date prévue pour la fin de l'étude si différente de la date de dernière visite de suivi du dernier sujet inclus : juin 2017

3.5 Recueil des données

Toutes les données de l'interrogatoire et des examens cliniques devront être présentées dans un dossier spécifique au protocole, consultable par le promoteur, qui constituera les données sources.

Les cahiers d'observation (Annexe 10) seront remplis et signés par l'investigateur.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des "Bonnes Pratiques Cliniques" et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité.

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le coordonnateur

3.6 Analyse statistiques des données mesurées

3.6.1 Calcul du nombre de sujets

Le nombre de sujets nécessaires pour cette étude est estimé à 60 patients (30 pour les soins d'escarre + 30 pour la réhabilitation). L'étude proposée ici est un essai thérapeutique de tolérance du fentanyl intranasal (PecFent®) dans le traitement des douleurs procédurales chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond. L'évaluation de la tolérance sera descriptive. Aucune hypothèse sur le taux des événements indésirables n'a été faite; donc le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas réalisable.

En plus de l'évaluation de la tolérance du produit, cette étude permettra d'avoir des premières données sur l'efficacité du produit dans le traitement de la douleur aux cours de soins ou de séances de réhabilitation chez la personne âgée.

3.6.2 Stratégie d'analyse des données

3.6.2.1 Objectif principal

L'évaluation de la tolérance sera descriptive. Pour chaque événement indésirable, la fréquence des événements, l'effectif et le pourcentage de sujets sera calculé et présenté selon la classification MedDRA par système-organe (MedDRA SOCs). Pour chaque événement indésirable, la relation avec la prise du produit (si applicable), l'intensité, l'heure de début, la durée et l'évolution seront rapportées. Un recueil systématique des événements indésirables sera effectué dans ce but.

3.6.2.2 Objectifs secondaires

L'efficacité du fentanyl transmuqueux dans le traitement de la douleur aux cours de soins ou de séances de réhabilitation sera évaluée à l'aide d'une EVA, proposée au patient lors de chacune des six premières séances. (EVAT0, EVAT15, EVAT30, EVTFS+60)

L'analyse quantitative de cet objectif sera réalisée par une analyse de variance à mesures répétées, dans un plan factoriel avec deux facteurs intra-sujets : le facteur séance à 6 niveaux (S1 à S6) et le facteur temps à 4 niveaux (T0, T15, T30 et TFS+60). L'efficacité du traitement sur l'EVA douleur lors des séances avec fentanyl comparée à celles sans fentanyl sera évaluée par l'interaction séance*temps. Une interaction significative montrera une évolution différente de l'EVA dans le temps selon la séance de soins.

L'efficacité sera aussi évaluée à l'aide d'une EVA maximale (EVAmax) ressentie lors d'une séance de soin, c'est-à-dire la plus grande valeur entre l'EVA mesurée à t15 et à t30 après le début des soins. La différence EVAmax - EVAt0 lors des séances sans fentanyl sera comparée à la différence EVAmax - EVAt0 lors des séances avec fentanyl. Pour cela une analyse de variance à mesures répétées avec un seul facteur intra-sujet, le facteur séance à 6 niveaux (S1 à S6) sera réalisée.

L'impact d'un traitement de la douleur par du fentanyl intranasal sur la réalisation des objectifs fixés en début de séance de soins ou de réhabilitation sera évaluée à l'aide d'une EVS de 4 points (très satisfait, satisfait, peu satisfait, non satisfait), proposée au soignant à la fin de chacune des six premières séances. L'hypothèse selon laquelle la distribution des 4 modalités de réponses est différente entre les 6 séances de soins sera vérifiée par le test de Cochran. En cas de significativité, des comparaisons 2 à 2 entre les séances sans fentanyl (S1, S2) et chacune des séances avec fentanyl (S3, S4, S5, S6) seront réalisées à l'aide du test de Mc Nemar.

L'impact sur les objectifs de soin sera aussi évalué à l'aide d'une question à réponse binaire «Est-ce que les objectifs de la séance ont été limités par la douleur ?», proposée au soignant à la fin de chacune des six premières séances. L'hypothèse selon laquelle la distribution des 2 modalités de réponses (Oui, Non) est différente entre les 6 séances de soins sera vérifiée par le test de Cochran. En cas de significativité, des comparaisons 2 à 2 entre les séances sans fentanyl (S1, S2) et chacune des séances avec fentanyl (S3, S4, S5, S6) seront réalisées à l'aide du test de Mc Nemar.

4 RESULTATS INTERMEDIAIRES

4.1 Rythme d'inclusion



Figure 11 : Nombre d'inclusions réelles et prévues dans l'étude FenTA au cours du temps

L'étude a débuté en décembre 2014, après la réception de l'autorisation pour démarrer l'étude. Le calendrier prévisionnel prévoit 60 inclusions sur deux ans et demi, soit un rythme d'inclusion de 2 à 3 patients par mois. L'analyse intermédiaire révèle des difficultés à inclure des patients puisqu'en juin 2015, nous avons 8 patients inclus sur les 18 attendus si le rythme d'inclusion avait été respecté (Figure 11).

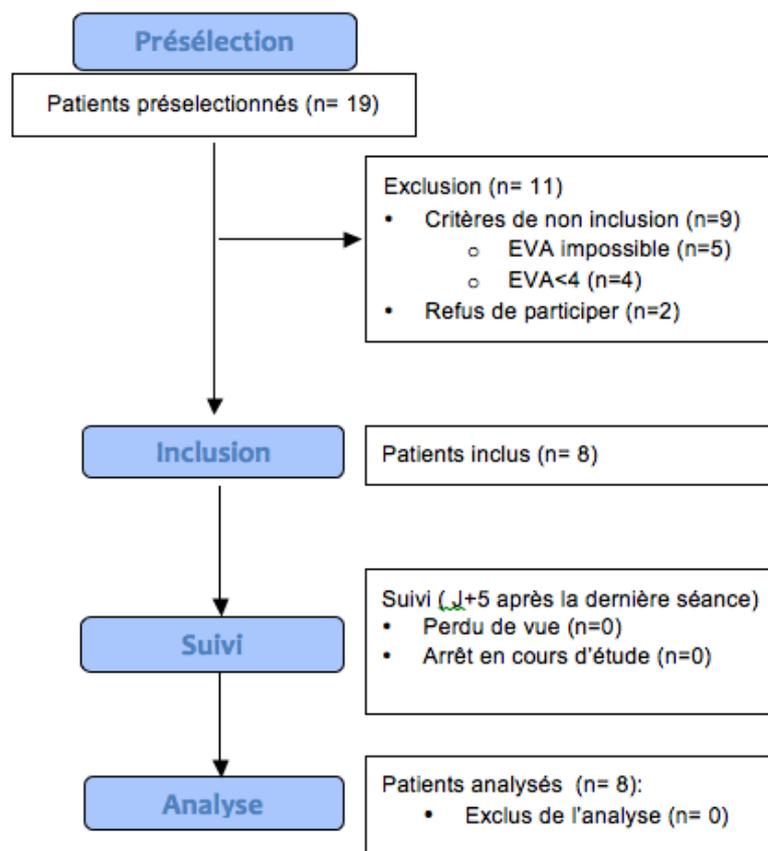


Figure 12 : Flow Chart de l'étude FenTA

D'après la figure 12, dix-neuf patients ont été présélectionnés dans l'étude et parmi eux, 11 patients n'ont pas été inclus. Les raisons de non inclusion étaient une non indication, une EVA impossible à réaliser ou un refus de signature du consentement.

Au cours de l'étude, une erreur médicamenteuse a été signalée. La patiente n°5, encore naïve d'opioïde, a reçu lors de la 3^{ème} séance une dose de PecFent® 400µg au lieu du PecFent® 100µg utilisé pour la titration normale. Le soin s'est déroulé normalement, la patiente a été somnolente après le soin. La fréquence respiratoire est restée supérieure à 10 /min, aucun autre d'évènement indésirable n'a été signalé. La patiente a continué l'étude. Une titration normale a été reprise à la séance suivante.

4.2 Description de la population

Huit patientes ont été incluses dans l'étude (tableau 8). Il s'agit uniquement de femmes, âgées de 81 à 95 ans, avec une moyenne d'âge se situant à 88,4 ans.

Sept patientes appartenaient au groupe « réhabilitation » et une patiente au groupe « soins de plaies ».

Une minorité des patientes (n=3) possédaient un traitement de fond toujours instauré pendant l'hospitalisation. La plupart des patientes n'avaient pas de douleur en dehors du soin. Les patients étaient polypathologiques (tableau 9) et polymédiqués (tableau 10) avec en moyenne 5 traitements chroniques par patiente.

Caractéristiques	Résultats (n=8)
Age moyen : années (extrêmes)	88,4 (81-95)
Sexe : Femme	8
IMC : moyenne (extrêmes)	21,6 (16,3-34)
MMS : moyenne (extrêmes)	23,5 (16-27)
Indication : n (%)	
Mobilisations	7 (87,5%)
Plaie	1 (12,5%)
Traitement de fond de la douleur : n (%)	
Oui	3 (38%)
Nombre de médicaments chroniques : moyenne (extrêmes)	5 (1-9)

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques des patients

Comorbidités	N	%
cardiovasculaire		
HTA	8	100%
Cardiopathie	4	50%
Arythmie	4	50%
AOMI	2	25%
AVC	1	13%
Endocrinien		
Diabète	2	25%
Autres	2	25%
Neuro-psychologique		
Dépression	4	50%
Ostéo-articulaire		
Prothèse de hanche	6	75%
Ostéoporose	2	25%
Arthrose	2	25%
Respiratoire		
HTAP	1	13%

Tableau 9 : Comorbidités des patients

Traitements Chronique	N	%
Antihypertenseur	8	100%
Antiagrégant plaquettaire	4	50%
Antidépresseur	4	50%
Benzodiazépine	3	38%
Statine	3	38%
Inhibiteur de la pompe à proton	3	38%
Anti vitamine K	2	25%
Insuline	2	25%
Bronchodilatateur	1	13%

Tableau 10: Traitements médicamenteux chroniques pris par les patients

Le tableau 10 décrit les traitements chroniques des patientes incluses avant hospitalisation. Celles-ci n'avaient pas d'antalgiques à domicile.

4.3 Besoins en PecFent® pour l'étude

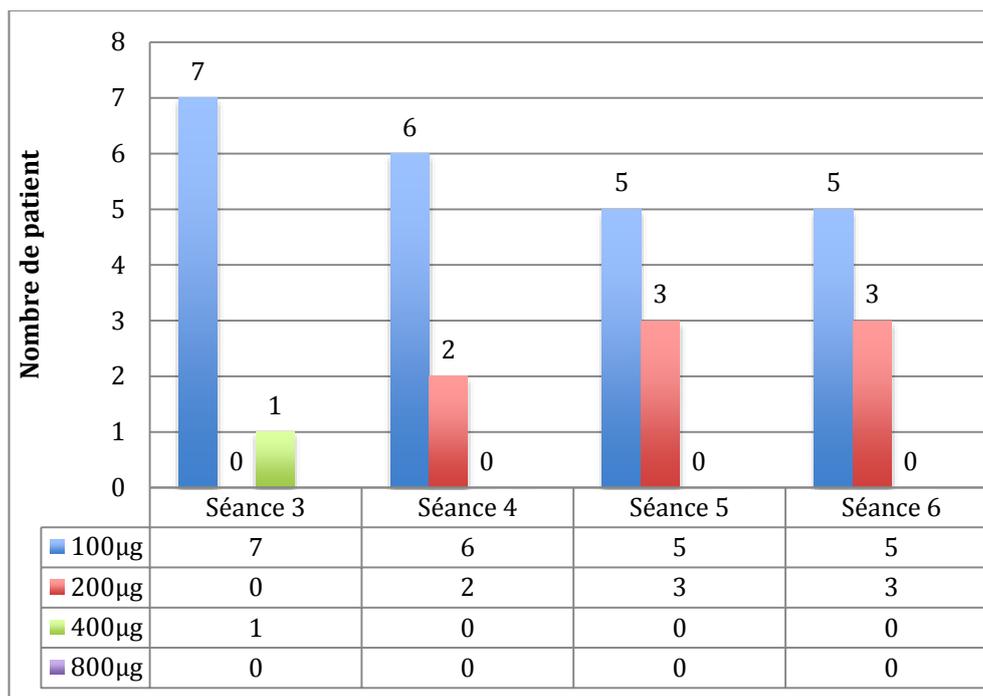


Figure 13 : Doses de Pecfent® reçues au cours des séances S3 à S6

Après deux premières séances de présélection sans traitement, chacune des huit patientes a réalisé 4 séances (S3 à S6) avec administration de PecFent® avant les soins. Soit au total 32 séances avec PecFent®.

Les doses reçues sont variables selon les patientes. Au cours des séances, il y a eu une titration progressive de dose.

Ainsi à la 3ème séance toutes les patientes ont reçu une dose de 100µg de PecFent® mise à part la patiente n°5 qui a reçu 400µg de PecFent®. A la séance suivante (séance 4), 2 des 8 patientes ont bénéficié d'une deuxième dose de 100µg (soit 200µg) en cours de soin. A la dernière séance (séance 6), 3 patientes (38%) recevaient 200µg de PecFent® et 5 (62%) recevaient toujours 100µg de PecFent®.

4.4 Tolérance

Tous les patients ont réalisé les 6 séances. Aucun patient n'est sorti de l'étude prématurément et aucun traitement de secours n'a été utilisé (antidote, oxygène).

Au total, 15 évènements indésirables ont été déclarés chez cinq patientes (tableau 11) :

- 9 (60%) des évènements étaient d'intensité légère,
- 4 (27%) d'intensité modérée,
- 2 (13%) d'intensité importante. Ces évènements prolongeant l'hospitalisation étaient d'origine infectieuse et n'étaient pas liés au traitement.

7 évènements indésirables attribuables au traitement ont été déclarés chez quatre patientes (50%) (tableau 12).

- 6 (86%) effets indésirables étaient d'intensité légère (sommolence, constipation, nausées, vertiges)
- 1 (14%) effets indésirables étaient d'intensité modérée (dyspnée de Cheyne Stokes)

Patient	Evènements indésirables	Sévérité	Commentaire	Traitement de fond	Dose de PecFent®
1	Vertiges	Légère	Non Déterminé (avant traitement)	Oui	100µg
	Constipation	Légère	Médicament concomittant + PecFent®		
	Crise hémorroïdaire	Modérée	Maladie intercurrente		
2				Non	200µg
3	Dyspnée de type Cheyne Stokes	Modérée	Médicament concomittant + PecFent®		100µg
	Vertiges	Légère	Médicament concomittant + PecFent®		
	Nausée	Légère	Médicament concomittant + PecFent®		
	Somnolence	Légère	Médicament concomittant + PecFent®		
	Bouche sèche	Légère	Non Déterminé		
	Grippe	Modérée	Maladie intercurrente		
4	Grippe	Sévère	Maladie intercurrente	Non	100µg
	Infection urinaire	Légère	Maladie intercurrente		
	Exanthème	Modérée	Médicament concomittant		
	Constipation	Légère	PecFent®		
5	Somnolence	Légère	PecFent®	Non	400µg
6				Non	200µg
7	Pyélonéphrite	Sévère	Maladie intercurrente	Oui	100µg
8				Non	100µg

Tableau 11 : Ensemble des évènements indésirables survenus pendant l'étude

Effet indésirable/ Intensité	légère	modérée	sévère	Total
Vertiges	1	0	0	1
Nausées	1	0	0	1
Somnolence	2	0	0	2
Dyspnée (Cheyne-stoke)	0	1	0	1
Constipation	2	0	0	2
Total	6	1	0	7

Tableau 12 : Type et intensité des effets indésirables liés au PecFent®

La plupart des effets indésirables sont apparus chez des patients ayant reçu du PecFent® 100µg et traités avec un traitement de fond. Les patients traités par PecFent® 200µg n'ont pas présenté d'effets indésirables alors qu'ils n'avaient pas de traitement de fond. Il est difficile de discerner les effets indésirables liés au PecFent® de ceux liés au traitement de fond.

Un cas de somnolence est lié à une erreur médicamenteuse après administration de 400µg de PecFent® sans titration à la séance n°3. La patiente est restée consciente pendant le soin et était somnolente 1 heure après le soin mais toujours réveillable.

4.5 Efficacité

	SANS PECFENT		AVEC PECFENT			
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6
EVAt0 moyenne (écartype)	3,81 (3,251)	2,75 (3,012)	1,44 (1,678)	3,13(3,98)	0,5 (0,926)	1 (1,512)
EVAt15moyenne (écartype)	5,31 (2,154)	5,06 (1,972)	3,69 (2,283)	4,44 (2,528)	3 (2,449)	3,5 (3,556)
EVAt30 moyenne (écartype)	5,94 (0,943)	6,31 (3,305)	3,38 (2,066)	5,75 (1,909)	2,44 (2,896)	1,88 (1,959)
EVAtfs60 moyenne (écartype)	3,75 (2,188)	2,25 (2,435)	0,87 (1,642)	0,63 (0,916)	1,63 (3,068)	1,44 (1,841)

Tableau 13 : Evolution des EVA au cours des séances

L'ANNOVA par mesures répétées montre :

- un effet séance ($p=0.001$) c'est-à-dire que les EVA moyennes diffèrent significativement entre les séances. Le tableau 13 montre que les EVA moyennes à la séance 1 sont supérieures aux EVA moyennes à la 6ème séance. La douleur de base EVAt0 à 3.81 à S1 diminue au cours des séances (EVAt0 à 3.81 à S1 versus 1 à S6)
- un effet temps. L'EVA moyenne varie de manière significative au cours de la séance (t0, t15, t30, tfs60). Les EVA sont plus élevées pendant le soin (T15,t30) qu'en dehors du soin (T0 et TFS60)
- pas d'interaction séance* temps. L'évolution de l'EVA au cours de la séance n'est pas significativement différente d'une séance à l'autre. Bien que la douleur de base diminue entre les séances, l'amplitude de la douleur reste la même.

4.6 Impact sur la qualité des soins

L'impact de l'utilisation du PecFent® sur la réalisation des objectifs des séances est évalué grâce à une échelle de satisfaction proposée aux patients et soignants en 4 points (très satisfait, satisfait, peu satisfait ; pas satisfait). Une question était posée au soignant « Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? »

Patiente	Séance	Satisfaction patient	Satisfaction Soignant	limitation par douleur
1	S1	Peu satisfait	Satisfait	Oui
	S2	Très satisfait	Satisfait	Oui
	S3	Satisfait	Satisfait	Non
	S4	Satisfait	Satisfait	Oui
	S5	Satisfait	Satisfait	Non
	S6	Satisfait	Satisfait	Oui
2	S1	Très satisfait	Satisfait	Non
	S2	Très satisfait	Satisfait	Non
	S3	Très satisfait	Satisfait	Non
	S4	Très satisfait	Satisfait	Oui
	S5	Très satisfait	Très satisfait	Non
	S6	Très satisfait	Satisfait	Non
3	S1	Satisfait	Satisfait	oui
	S2	Satisfait	satisfait	oui
	S3	Très satisfait	Très satisfait	Non
	S4	Satisfait	Satisfait	Non
	S5	Très satisfait	Satisfait	Non
	S6	Très satisfait	Très satisfait	Non
4	S1	Satisfait	Satisfait	Non
	S2	Satisfait	Très satisfait	Non
	S3	Satisfait	Satisfait	Non
	S4	Satisfait	Satisfait	Non
	S5	Peu satisfait	Satisfait	Non
	S6	Satisfait	Satisfait	Oui
5	S1	Satisfait	Satisfait	Oui
	S2	peu satisfait	Satisfait	Oui
	S3	DM	DM	Non
	S4	Satisfait	satisfait	DM
	S5	Satisfait	peu satisfait	Non
	S6	Peu satisfait	satisfait	Oui
6	S1	Peu satisfait	Non satisfait	Oui
	S2	DM	DM	DM
	S3	Satisfait	Satisfait	Non
	S4	Satisfait	Satisfait	Non
	S5	Satisfait	Satisfait	Non
	S6	Satisfait	Satisfait	Non
7	S1	Très satisfait	Très satisfait	Non
	S2	satisfait	peu satisfait	oui
	S3	Satisfait	Satisfait	Non
	S4	Satisfait	Satisfait	Non
	S5	Satisfait	Satisfait	Non
	S6	Satisfait	Satisfait	Non
8	S1	Très satisfait	Très satisfait	oui
	S2	Très satisfait	Satisfait	oui
	S3	Satisfait	Très satisfait	Non
	S4	Très satisfait	Satisfait	Non
	S5	Très satisfait	Satisfait	Non
	S6	Très satisfait	Satisfait	Non

Tableau 14 Satisfaction des patients et des soignants

DM= Données manquantes

Il n'y a pas assez de patients inclus pour pouvoir analyser les résultats mais le recueil des huit premières inclusions montre une hétérogénéité des réponses (tableau 14). On ne retrouve pas réellement d'insatisfaction pour les séances sans traitement. De même les séances 1 et 2 ne sont pas toujours limitées par la douleur. On ne peut conclure sur l'amélioration sur la qualité du soin avec l'utilisation du PecFent®.

5 DISCUSSION

L'étude de la tolérance du PecFent® dans les soins douloureux liés à la rééducation et soins de plaie a été menée en conditions réelles de soin sur des personnes âgées, population rarement incluse dans des études cliniques.

5.1 Synthèse des résultats intermédiaires sur FenTA

Objectif principal

Les premiers résultats sur la tolérance du PecFent® sont rassurants.

Les effets indésirables rapportés étaient principalement de faible intensité (constipation, nausées, somnolence) et sont apparus majoritairement chez des patients ayant un traitement de fond associé. Il était donc difficile d'en attribuer l'origine. Les effets indésirables étaient peu nombreux chez les patients naïfs d'opioïdes alors que ceux-ci avaient reçu 200µg de PecFent®.

Un cas de somnolence faisait suite à une erreur de titration avec une administration de PecFent® 400 µg chez une patiente naïve de morphine, soulignant le risque de confusion entre les deux dosages.

Dans les études de tolérance réalisées avant la commercialisation du PecFent® (57), les événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 99 patients sur 403 (24,6%) : de sévérité faible chez 52 patients (12,9%), modérée chez 40 patients (9,9%) et importante chez 7 patients (1,7%). Ces études ont été réalisées chez des patients jeunes (moyenne d'âge 53 ans) ayant un traitement de fond.

Dans le cadre de l'étude FenTA, la population étant limitée à 60 patients, la probabilité de relever des effets indésirables rares (souvent les plus graves) est faible, même si la personne âgée est plus vulnérable. Nous n'avons pas observé d'effets indésirables graves à cette étape de l'étude.

Les titrations ont été effectuées de manière très précautionneuse. La titration maximale en PecFent® a été de 200µg, Les doses à 400µg et 800µg n'ont pas été utilisées (mise à part l'erreur médicamenteuse). Dans le cadre de l'étude nous avons

respecté les modalités de titration du RCP qui préconise de doubler la dose en cas de douleur incontrôlée. Ainsi la titration n'offre que 4 possibilités de dose (100, 200, 400, 800µg). La douleur évolue au cours du temps comme le montrent les résultats intermédiaires. Il semble que la douleur soit plus intense dans les phases précoces de détersion des plaies ou lors de la première séance de kinésithérapie qu'à la dernière séance, même sans traitement. Le mode de titration préconisé par le RCP n'est peut être pas optimal, la possibilité d'administrer des doses intermédiaires offrirait plus de flexibilité comme le suggère une étude pharmacocinétique qui a montré l'équivalence entre une dose de PecFent® 400µg et 4 doses de PecFent® 100µg (58).

Objectifs secondaires

Cette première analyse ne nous permet pas de conclure quant à l'efficacité du PecFent® sur l'évolution de l'EVA au cours des séances ni sur l'amélioration de la qualité des soins.

L'analyse intermédiaire des EVA apporte des données précises sur l'évolution de l'intensité de la douleur procédurale au fil des séances. La douleur maximale (EVA_{max}) et la douleur basale (EVA_{t0}) diminuent au fil des séances mais nous n'avons pas montré de diminution de l'amplitude de la douleur (EVA_{max}-EVA_{t0}). L'évolution de la douleur au cours des séances confirme la nécessité de réévaluation constante de la douleur par les soignants pour adapter la prémédication antalgique.

La qualité des soins est évaluée par une échelle de satisfaction destinée aux soignants et aux patients et par une question sur la limitation du soin due à la douleur.

Les réponses des patientes aux échelles de satisfaction sont assez hétérogènes, puisqu'elles englobent plusieurs facteurs et ne retranscrivent pas uniquement la douleur ressentie. La plupart des patientes étaient satisfaites même pour les premières séances douloureuses de kinésithérapie. La possibilité de sortir de leur chambre et remarcher était la raison de la satisfaction. Inversement, les raisons d'insatisfaction étaient souvent autres que la douleur (patiente grippée, séance pendant la visite de la famille,...).

Il en est de même pour les réponses des soignants concernant la question de la limitation du soin due la douleur. Les patients sont souvent désadaptés à l'effort et le critère de limitation était dû à l'essoufflement et non à la douleur pendant les séances de rééducation selon les soignants.

Etant donné que l'étude a été réalisée dans des conditions de soins habituelles, les séances de soins n'ont pas pu être protocolisées. Les séances sont hétérogènes en elles mêmes, pratiquées par des soignants différents. Elles n'étaient pas reproductibles en termes d'intensité, durée, et effort. Cela se traduit dans les résultats de l'échelle de satisfaction.

On ne peut en effet pas conclure sur l'impact du Pecfent® sur la satisfaction mais avec plus de résultats nous espérons montrer qu'il améliore la prise en charge globale de la rééducation.

5.2 Originalité de l'étude

5.2.1 Tolérance hors cadre AMM

Le PecFent® est indiqué dans les ADP chez le patient cancéreux ayant une douleur chronique bien contrôlée par un traitement de fond. L'indication stricte provient de la définition rigoureuse des accès douloureux paroxystiques (ADP) ou « breakthrough pain (BP)» en anglais. Le concept d'ADP date des années 1990 et s'applique uniquement à une population cancéreuse présentant « une douleur transitoire, sévère, atroce, qui dure de quelques secondes à des heures et est superposée sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde ».(59, 60) La définition des ADP fait encore débat. Certains auteurs soutiennent que la définition est limitée et remettent en cause la notion de douleur de fond. Des pics douloureux sont observés chez des malades sans traitement de fond.

Les données sur le PecFent® sont bien documentées dans la population générale en cancérologie. Il a déjà été expérimenté en dehors de son AMM dans de nombreux domaines tels que les urgences (44, 45, 46, 47), la pédiatrie, la

traumatologie, la gastroentérologie, et il fait l'objet de nombreuses prescriptions hors AMM en ville (61, 62).

En revanche, il n'existe pas de données dans les douleurs liées aux soins d'escarre ou de mobilisation. Ces soins sont difficiles à soulager avec les thérapeutiques actuelles à l'hôpital mais encore plus en ville (soins à domicile) car ils nécessitent avec une anticipation de la venue de l'infirmière par le patient ou son entourage qui n'est pas toujours possible. Ces thérapeutiques innovantes pourraient être intéressantes dans ce type indications où la douleur est brève, transitoire, intense, et s'apparente à la cinétique d'un ADP. Dans l'étude FenTA, les patients ne présentent pas forcément de douleurs au repos et sont parfois naïfs d'opioïdes. L'étude apportera des données de tolérance supplémentaires dans ce cadre.

5.2.2 Essai clinique chez la personne âgée.

La grande originalité de l'étude est la population étudiée. La moyenne d'âge des patients inclus est de 88,4 ans. Très peu de données sont disponibles chez les personnes âgées car elles ne sont que très peu incluses dans les essais cliniques réalisés par les industriels alors que c'est la population la plus exposée aux médicaments et aux effets indésirables.

Les personnes âgées sont le plus souvent traitées par des médicaments qui n'ont été testés que chez l'adulte jeune. L'exclusion des personnes âgées est fréquente et en partie liée à la difficulté de conduire des études cliniques gériatriques. Cette population présente plus d'effets indésirables et plus de comorbidités, qui rendent l'interprétation des résultats difficile.

Des études ont montré que dans un tiers des études, les personnes âgées de plus 75 ans sont exclues sans aucune justification (63) et que parmi les protocoles soumis à un comité d'éthique portant sur des thèmes impliquant potentiellement des personnes âgées, 55% contenaient une limite d'âge maximale injustifiée (64). L'âge ne devrait pas être une « contre-indication » du fait de l'hétérogénéité de cette population.

En ce qui concerne PecFent®, les études menées pour l'obtention de l'AMM, incluaient 356 patients cancéreux présentant des ADP (65, 66, 67, 68). Bien que la population âgée soit bien représentée en cancérologie, l'âge moyen des personnes incluses était de 53,8 ans et seulement 3,8 % avaient de plus de 75 ans. Peu de données existent pour les personnes de plus de 75 ans, le RCP du PecFent® préconise donc la prudence chez cette population (34):

« Rien n'indiquait que chez les patients âgés la dose efficace tendait à être plus faible ou que les effets indésirables aient été plus nombreux. Néanmoins, étant donné l'importance des fonctions rénale et hépatique dans le métabolisme et la clairance du fentanyl, des précautions supplémentaires s'imposent lors de l'utilisation de PecFent® chez les sujets âgés. Aucune donnée sur la pharmacocinétique de PecFent® chez les patients âgés n'est disponible ».

L'étude FenTA permettra d'avoir des données plus approfondies de tolérance chez la personne âgée. Dans un contexte de vieillissement de la population, il devient nécessaire d'inclure cette population dans les essais cliniques même si leur mise œuvre est plus complexe.

En effet le retard des inclusions par rapport au rythme prévu illustre la difficulté de mettre en place un protocole demandant une implication importante des soignants.

Dans l'étude FenTA, la principale difficulté est de cibler les patients douloureux pendant les soins, qui pourraient bénéficier d'une inclusion dans l'étude. Des patients présélectionnés n'ont pas été inclus, car ils n'étaient pas capables de réaliser une auto-évaluation ce qui représentait un critère de non inclusion. L'auto-évaluation impose un état cognitif préservé.

Bien que l'objectif principal soit la tolérance, nous avons retenu seulement les échelles d'auto évaluation, notamment l'EVA et l'EN, comme critère de jugement, qui font office de référence dans les études d'efficacité des antalgiques. Cependant l'EVS semble être une échelle plus adaptée dans cette population. D'après P.Rat, «l'EVA ne semble pas être l'échelle de choix pour une utilisation chez un sujet âgé. L'EN est moins exigeante en termes d'abstraction. L'EVS présente le plus faible taux d'échec lors de son utilisation chez les personnes âgées et est d'ailleurs largement

plébiscitée dans cette population. Cette supériorité est probablement en rapport avec le fait que l'EVS utilise des mots et concepts familiers qui ne nécessitent pas d'apprentissage particulier, contrairement à l'EVA »(30). Nous avons choisi l'EVA et l'EN afin d'avoir des résultats précis pour évaluer l'efficacité, mais l'objectif principal étant la tolérance, l'EVS aurait pu être utilisée.

Plus de patients auraient pu être inclus dans l'étude en ajoutant une échelle d'hétéro-évaluation. Mais celle-ci aurait apporté plus de subjectivité (celle du soignant). L'inclusion de patients avec des troubles cognitifs aurait posé davantage de problèmes pratiques et éthiques pour la signature du consentement éclairé. Cependant, l'utilisation de l'EN et EVA nous apportera des données précises sur le profil d'intensité de la douleur liée aux soins de plaies et séance de rééducation.

Après la deuxième séance douloureuse, il est proposé au patient de participer à l'étude. Une lettre d'information lui est donnée expliquant le détail de l'étude et du produit. Le patient doit ensuite signer un consentement éclairé s'il souhaite participer à l'étude. Des difficultés pour signer le consentement éclairé ont été identifiées :

- Incapacité d'écrire (patiente hémiplegique)
- Volonté d'informer la famille et que celle-ci soit présente pour signer le consentement.
- Phobie des morphiniques

Mener une étude clinique chez la personne âgée occasionne quelques difficultés supplémentaires qu'il faut prendre en compte lors de la rédaction et la mise en place d'un protocole d'essai clinique. Mais la nécessité d'inclure et d'évaluer les médicaments chez cette population doit toujours primer, et l'âge ne devrait pas représenter un critère d'exclusion.

5.2.3 Conditions réelles de soins

L'étude est réalisée dans les conditions habituelles du service. Le budget de l'étude ne permettant pas d'avoir du temps infirmier ou kinésithérapeute supplémentaire pour les soins dans le cadre de l'étude, ceux-ci ont été réalisés par le personnel soignant du service, exactement de la même manière que pour les patients hors protocole.

L'organisation des soins étant primordiale dans la prise en charge de la douleur procédurale, une dotation de PecFent® 100µg et 400µg, étiquetés au nom de l'étude, a été mise en place dans le service pour faciliter l'accessibilité aux traitements quand cela est nécessaire. S'agissant d'une étude en ouvert, les flacons n'étaient pas numérotés ni attribués, et la gestion laissée libre aux soignants avec un risque d'erreur médicamenteuse. Au cours de l'étude une confusion entre les 2 dosages s'est produite et a nécessité une révision du stockage.

L'étude exige un respect du délai entre l'administration du PecFent® et le début des séances, et les relevés d'EVA. Les soignants en gériatrie étant peu habitués à la recherche clinique interventionnelle, une sensibilisation à la rigueur des protocoles d'étude clinique, une formation et un accompagnement au début de l'étude ont été nécessaires. L'interne de pharmacie clinique, intégré au service gériatrie joue un rôle essentiel dans le bon déroulement de l'étude. Son rôle dans la formation, l'encadrement et la coordination des soignants est primordial afin de garantir la fiabilité du recueil des données.

Le nombre de soignants (kiné, infirmiers, médecins) susceptibles d'intervenir dans l'étude étant d'environ 35 soignants, plusieurs créneaux de formation et sensibilisation ont été réalisés.

L'étude a permis de sensibiliser les soignants à l'importance de l'évaluation de la douleur. La mise en œuvre d'une évaluation de la douleur systématique (au repos et pendant les séances) pour tous les soins quotidiens a permis d'améliorer la transmission soignants médecins et d'adapter au mieux le protocole antalgique.

THESE SOUTENUE PAR :

Marion PAYEN

TITRE :

TOLERANCE DU FENTANYL INTRANASAL DANS LES DOULEURS
PROCEDURALES CHEZ LA PERSONNE AGEE : ELABORATION ET MISE EN
PLACE D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE - ETUDE FENTA

CONCLUSION :

Les douleurs procédurales sont des douleurs aiguës, provoquées par des soins, très fréquemment rencontrées en gériatrie. Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge médicamenteuse de ces douleurs. Le recours aux antalgiques à libération immédiate est d'usage mais ces thérapeutiques ne sont pas optimales sur le plan pharmacocinétique, en termes de couverture des besoins antalgiques et d'organisation des soins. Le fentanyl transmuqueux, indiqué dans les accès douloureux paroxystiques chez le patient atteint de cancer, possède un profil cinétique rapide et de courte d'action qui pourrait correspondre davantage aux caractéristiques de la douleur procédurale. Quelques études préliminaires en traumatologie ou en pré-hospitalier confirment cette hypothèse. Néanmoins il n'existe pas de données de tolérance ou d'efficacité du fentanyl transmuqueux dans la douleur procédurale, chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond opioïde.

Face à ce constat, nous avons construit une étude clinique prospective dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du fentanyl intranasal (PecFent®) chez la personne âgée dans les douleurs liées aux soins de plaie et de réhabilitation.

L'étude, débutée en décembre 2014, prévoit l'inclusion de 60 patients qui réaliseront chacun 6 séances de soins douloureux : deux premières séances sans PecFent® puis 4 séances avec PecFent®. La tolérance est évaluée par recueil de la nature et de la fréquence des événements indésirables. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité et l'impact du PecFent® sur la qualité des soins. L'efficacité est mesurée par comparaison des évaluations de la douleur ressentie pendant les différentes séances de soins. L'impact sur la qualité des soins est évalué par des questionnaires de satisfaction proposés aux patients et aux soignants, ainsi que par la non limitation de la réalisation des objectifs de soins fixés à chaque séance.

L'analyse intermédiaire des résultats sur les 8 premiers patients montrent une bonne tolérance du PecFent® chez la personne âgée même sans traitement de fond

opioïde. Aucun effet indésirable grave n'a été relevé pour ces patients. Il est trop tôt dans le déroulement de l'étude pour conclure quant à l'efficacité ou l'amélioration de la qualité du soin. L'étude est toujours en cours et les résultats seront présentés en mars 2017.

L'originalité de l'étude FenTA est qu'elle s'intéresse à une population peu incluse dans les essais cliniques de pré-commercialisation des médicaments. Elle est, dans ce cadre, l'occasion de définir les forces et difficultés de mener des études cliniques dans la population gériatrique.

D'autres éléments pourront être inclus en complément de cette étude, les rapports coût/efficacité et risques/bénéfices indispensables dans une étude clinique comparative en tenant compte d'éléments tels que : 1- coût du traitement proprement dit 2- durée du traitement dans une indication précise 3- fréquence et durée et simplicité de la prise en charge des soins et 4-confort du patient (soulagement de la douleur et effets indésirables).

Grâce à la méthodologie rigoureuse du relevé des évaluations de la douleur, cette étude nous apportera également de nouvelles données sur le profil d'intensité de la douleur procédurale et son évolution au fil des séances de soins. Elle aura également permis de sensibiliser les soignants sur l'importance de l'évaluation systématique de la douleur pendant le soin, prérequis indispensable pour une meilleure prise en charge antalgique et le bon déroulement des séances de soins.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 1/8/2015

LE DOYEN

Pr. Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr Jean CALOP



Annexe 1 : Echelle Doloplus 2

ECHELLE DOLOPLUS - 2 EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE

NOM :	Prénom :	Service :	DATES			
Observation Comportementale						
RETENTISSEMENT SOMATIQUE						
1• Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0	
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1	
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2	
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3	
2• Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0	
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1	
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2	
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3	
3• Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0	
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1	
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2	
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3	
4• Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0	
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1	
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2	
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3	
5• Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0	
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1	
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2	
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3	
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR						
6• Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0	
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1	
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2	
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3	
7• Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0	
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1	
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aide, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2	
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3	
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL						
8• Communication	• inchangée	0	0	0	0	
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1	
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2	
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3	
9• Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0	
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1	
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2	
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3	
10• Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0	
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1	
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2	
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3	
COPYRIGHT			SCORE			

Annexe 2 : Echelle Comportementale pour Personnes Agées (1^{ère} partie)

<p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Service :</p> <p>Date :</p>	<p>SCORE TOTAL (sur 32) :</p>
I OBSERVATION AVANT LES SOINS	
<p>1° Expression du visage : REGARD et MIMIQUE</p> <p>0 : Visage détendu</p> <p>1 : Visage soucieux</p> <p>2 : Le sujet grimace de temps en temps</p> <p>3 : Regard effrayé et/ou visage crispé</p> <p>4 : Expression complètement figée</p> <p>2° POSITION SPONTANEE au repos (recherche d'une attitude ou d'une position antalgique)</p> <p>0 : Aucune position antalgique</p> <p>1 : Le sujet évite une position</p> <p>2 : Le sujet choisit une position antalgique</p> <p>3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique</p> <p>4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur</p> <p>* : se référer aux jours précédents</p> <p>** : ou prostration</p> <p>N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle</p>	<p>3° MOUVEMENTS (ou MOBILITE) du patient (hors et/ou dans le lit)</p> <p>0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*</p> <p>1 : Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements</p> <p>2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*</p> <p>3 : Immobilité contrairement à son habitude*</p> <p>4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude*</p> <p>4° RELATION A AUTRUI</p> <p>Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression ...</p> <p>0 : Même type de contact que d'habitude*</p> <p>1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude*</p> <p>2 : Evite la relation contrairement à l'habitude*</p> <p>3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude*</p> <p>4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude*</p>

II OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5° Anticipation ANXIEUSE aux soins

- 0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété
- 1 : Angoisse du regard, impression de peur
- 2 : Sujet agité
- 3 : Sujet agressif
- 4 : Cris, soupirs, gémissements

6° Réactions pendant la MOBILISATION

- 0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière
- 1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins
- 2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins
- 3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins
- 4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins

7° Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

- 0 : Aucune réaction pendant les soins
- 1 : Réaction pendant les soins, sans plus
- 2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses
- 3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses
- 4 : L'approche des zones est impossible

8° PLAINTES exprimées PENDANT les soins

- 0 : Le sujet ne se plaint pas
- 1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui
- 2 : Le sujet se plaint en présence du soignant
- 3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne
- 4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne

Annexe 3 : Echelle Comportementale Simplifiée (ECS)

Observation	Spontanément			A l'examen*		
	Absent 0	Faible 1	Marqué 2	Absent 0	Faible 1	Marqué 2
Gémissements, Plaintes
Front plissé, Visage crispé
Position antalgique
Mouvements précautionneux
Total / 8		 / 8		
<i>0 : pas de douleur</i> <i>1 à 3 : douleur faible</i> <i>4 à 6 : douleur modérée</i> <i>7 à 8 : douleur intense</i>						
* Y compris lors des changes, toilettes et manipulations diverses						

Annexe 4 Tableau d'équianalgésie

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais d'action approximatifs de morphine L.I. : orale : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn.
 1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 17,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
 1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1).

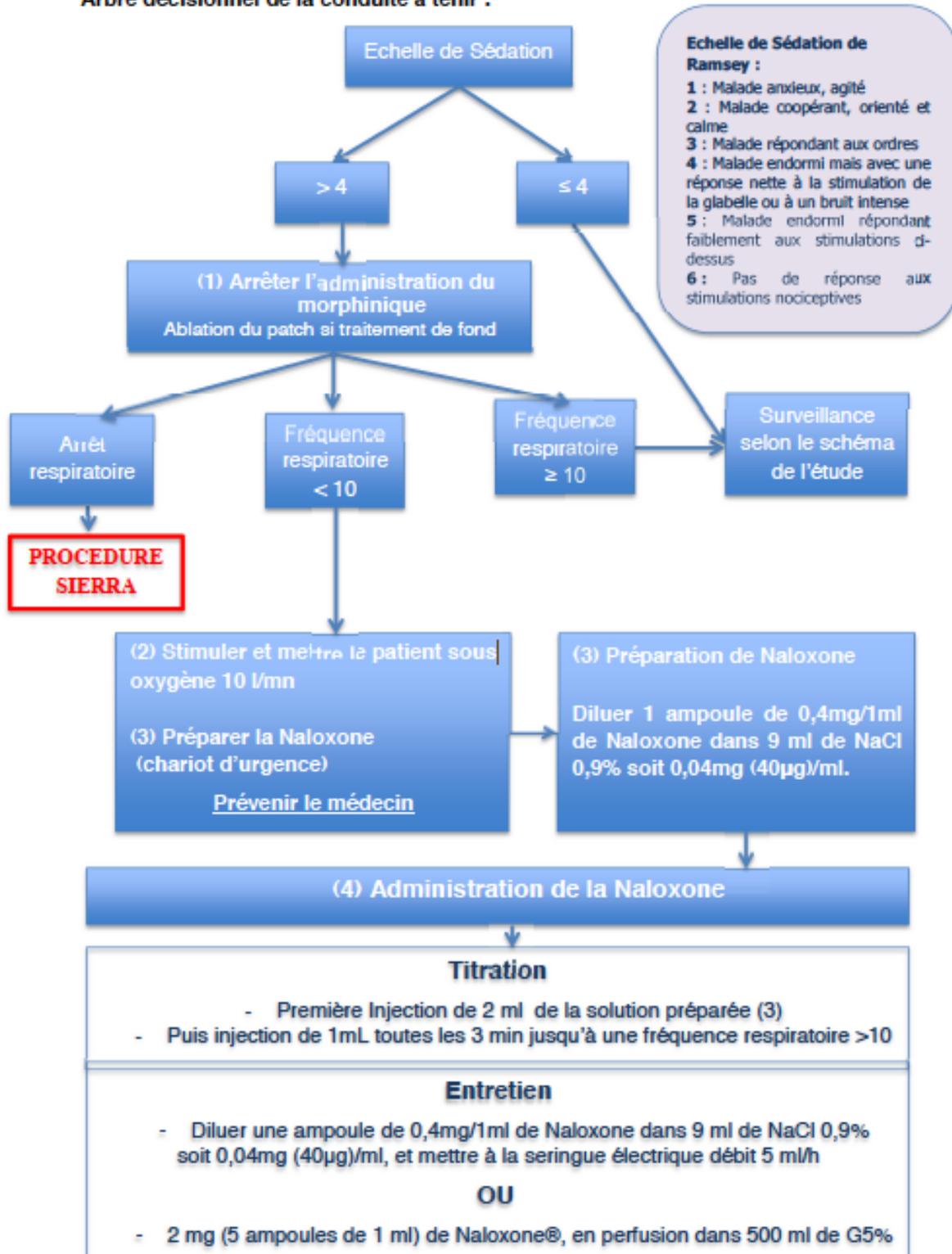
		Morphine en milligrammes				Oxycodone en milligrammes				Hydromorphone en milligrammes		Fentanyl µg/heure	
Dose / 24 h	Morphine orale	Morphine SC		Morphine IV		Oxycodone orale		Oxycodone SC - IV		Hydromorphone orale		transdermique	transmuqueux
	Dose du bolus**	Dose par 24 heures		Dose du bolus**		Dose du bolus**		Dose par 24 heures		Dose / 24 h		Dose / 72 h	Dose du bolus
Moscontin cp L.P.	Actixénan gel L.I.	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	Sophidone gel L.P.		Durogesic patch	Actiq
5 - 10 - 20 - 30 mg	5 - 10 - 20 - 30 mg	1	1,5	1	1,5	1	1,5	1	1,5	4 - 8 - 16 - 24 mg		Fentanyl ratiopharm*	200 - 400 - 600 -
Skénan gel L.P.	Sévrédol cp L.I.	1,5	2,5	1	1,5	1,5	2,5	10	1,5			Matrifén patch*	800 - 1200 -
10 - 20 mg	10 - 20 mg	3	5	2	3	3	5	20	3			12 - 25 - 50	1600 µg/h
Oramorph sol. buv. unilodose L.I.	Oxymorphan sol. inj.	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6			75 - 100 µg/h	
60 - 100 - 200 mg	50 - 100 - 200 - 400 - 500 mg	1	1,5	1	1,5	1	1,5	6,5	0,5				
20	10	10	10	10	10	10	10	10	10				
30	15	15	15	15	15	15	15	15	15				
60	30	30	30	30	30	30	30	30	30				
90	45	45	45	45	45	45	45	45	45				
120	60	60	60	60	60	60	60	60	60				
160	80	80	80	80	80	80	80	80	80				
180	90	90	90	90	90	90	90	90	90				
200	100	100	100	100	100	100	100	100	100				
240	120	120	120	120	120	120	120	120	120				
280	140	140	140	140	140	140	140	140	140				
300	150	150	150	150	150	150	150	150	150				
360	180	180	180	180	180	180	180	180	180				
400	200	200	200	200	200	200	200	200	200				
480	240	240	240	240	240	240	240	240	240				
540	270	270	270	270	270	270	270	270	270				
600	300	300	300	300	300	300	300	300	300				
720	360	360	360	360	360	360	360	360	360				
900	450	450	450	450	450	450	450	450	450				
1000	500	500	500	500	500	500	500	500	500				
	167	500	83	333	56	50	83	333	56				

* à paraître courant 2009 ** dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 h par la même voie L.P. = Libération Prolongée = durée d'action 12 h L.I. = Libération Immédiate = durée d'action 4 à 6 h

Annexe 5 : Groupes Iso Ressources et degrés de dépendance

Groupes Iso-Ressources	Degrés de dépendance et aide adéquate
GIR 1	<p>Fonctions intellectuelles et motrices gravement altérées : Individu en fin de vie, ou immobilisé dans un lit ou dans un fauteuil et dont les facultés mentales sont très atteintes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nécessite une présence constante car la personne est totalement dépendante.
GIR 2	<p>Fonctions intellectuelles <u>ou</u> motrices sérieusement altérées : Individu immobilisé mais dont les facultés intellectuelle sont intactes, ou individu pouvant se déplacer mais dont les facultés mentales sont atteintes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nécessite la présence d'une tierce personne quasi constante.
GIR 3	<p>Fonctions motrices altérées : Individu qui ne peut effectuer certains gestes de la vie quotidiennes (se laver, se lever, s'habiller, se coucher...) mais qui a conservé toutes ses facultés mentales.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nécessite une aide partielle mais quotidienne pour les gestes de la vie quotidienne.
GIR 4	<p>Fonctions motrice légèrement altérées : Individus pouvant effectuer les gestes de la vie quotidienne mais qui ne peut pas se déplacer seul, ou, individu qui peut se déplacer seul mais qui ne peut effectuer certains gestes.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nécessite une aide partielle et éventuellement quotidienne selon les cas.
GIR 5	<p>Fonctions motrice occasionnellement diminuées : Individus ayant occasionnellement les fonctions motrices diminuées.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nécessite une aide occasionnelle uniquement pour certains gestes.
GIR 6	Personnes autonomes

Arbre décisionnel de la conduite à tenir :



FORMULAIRE D'INFORMATION DE L'ETUDE FenTA	
Médecin investigateur coordonnateur : Pr Gaëtan GAVAZZI, Service de Gériatrie CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09 Tel : 04 76 76 57 97	Promoteur : CHU de Grenoble Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, C.H.U de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 68 15

Le Dr..... vous propose de participer à une recherche biomédicale organisée par le CHU de Grenoble. **Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche et vous pouvez retirer à tout moment votre consentement** sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice de ce fait.

Afin d'éclairer votre décision voici des informations concernant cette recherche.

TITRE IDENTIFIANT LA RECHERCHE

«Etude de la tolérance du fentanyl intranasal (Pecfent®) dans le traitement des douleurs procédurales chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond.»

Nom abrégé : FenTA

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Vous allez bénéficier de séances de soins ou de réhabilitation. Celles-ci nécessitent des gestes qui peuvent s'accompagner de douleurs et ainsi gêner le bon déroulement de la séance. C'est pourquoi nous souhaitons évaluer l'intérêt de prendre avant les séances de soins ou de réhabilitation, un traitement par fentanyl intranasal (pecfent®) comme traitement préventif de la douleur liée aux soins ou à la réhabilitation.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérance du fentanyl intranasal lorsqu'il est utilisé pour la prévention de la douleur liée aux soins ou à la réhabilitation de personnes âgées. Un autre objectif est d'avoir une première idée de l'efficacité de ce traitement contre la douleur lorsqu'il est utilisé pour les séances de soins ou de réhabilitation.

METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une **recherche biomédicale portant sur un médicament déjà commercialisé le fentanyl intranasal (pecfent®).**

Afin de préciser l'intérêt de l'utilisation de ce traitement contre les douleurs survenant au cours des séances de soins ou de réhabilitation chez les personnes âgées, nous avons besoin de comparer le déroulement des séances sans fentanyl par rapport au déroulement des séances avec fentanyl. Ainsi les deux premières séances de soins ou de réhabilitation se dérouleront avec la prise en charge habituelle sans traitement par fentanyl. Puis pour les 4 séances suivantes les patients qui participent à l'étude auront en plus de la prise en charge habituelle un traitement par fentanyl intranasal.

Il est prévu que 60 personnes participent à cette étude.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Cette étude a lieu dans les Services d'hospitalisation de Gériatrie de l'hôpital de Grenoble.

Elle se déroule au cours des 6 premières séances de soins ou de réhabilitation.

Déroulement des 2 premières séances :

Au cours de ces 2 séances vous bénéficierez de la prise en charge habituellement pratiquée dans le service. Plusieurs évaluations de votre niveau de douleur vous seront proposées à l'aide d'une échelle visuelle :

- Avant les séances de soins
- Après 5 minutes de soins
- Après 20 minutes de soins
- Puis 1 heure après la fin de la séance

A la fin de la séance il vous sera demandé d'évaluer votre niveau satisfaction et d'anxiété par rapport au déroulement de la séance.

A l'issue de ces 2 premières séances, le médecin évaluera votre niveau de douleur au cours des séances et en fonction de celui-ci, vous proposera de participer à cette étude.

Si vous acceptez de participer à l'étude, il vous sera demandé de signer un consentement de participation.

Déroulement des 4 séances suivantes :

Au cours de ces 4 séances **vous recevrez un traitement par fentanyl intranasal en plus de la prise en charge habituelle**. Dix minutes avant la séance vous aurez une première pulvérisation nasale de fentanyl, une deuxième pulvérisation pourra éventuellement vous être proposée au cours de la séance si votre niveau de douleur le nécessite. De même, une nouvelle adaptation de dose pourra être faite au cours des séances suivantes.

Les séances de soins ou de réhabilitation ne seront pas modifiées par le protocole.

Comme pour les 2 premières séances, plusieurs évaluations de votre niveau de douleur vous seront proposées à l'aide d'une échelle visuelle :

- Avant les séances de soins
- Après 5 minutes de soins
- Après 20 minutes de soins
- Puis 1 heure après la fin de la séance

Une personne évaluera également votre niveau de veille et votre fréquence respiratoire.

A la fin de chaque séance il vous sera demandé d'évaluer votre niveau satisfaction et d'anxiété par rapport au déroulement de la séance.

BENEFICES ATTENDUS

Bénéfice **potentiel** pour les patients participant à l'étude : il est attendu une baisse de douleur ressentie au cours des séances de soins ou de réhabilitation avec la prise de fentanyl intranasal. Ceci devrait faciliter le déroulement des séances et les rendre plus efficaces.

Bénéfice collectif potentiel : Cette étude nous permettra d'évaluer pour la première fois, l'intérêt de l'utilisation du fentanyl intranasal pour la prise en charge de la douleur des soins ou de la réhabilitation des personnes âgées.

TRAITEMENT DE L'ETUDE

Le traitement étudié est le fentanyl intranasal (Pecfent®). Il s'agit d'un traitement contre la douleur qui agit rapidement et possède une durée d'action courte c'est pourquoi son utilisation est intéressante dans le cas des soins et de la réhabilitation.

Ce traitement est déjà commercialisé, il est

utilisé pour traiter les crises de douleurs des patients souffrant d'un cancer.

Dans le cadre de l'étude la dose maximale sera de de 400µg pour les patients ne prenant pas de traitement de fond de la douleur et de 800µg pour les autres.

Comme tout médicament le fentanyl intranasal peut provoquer des effets indésirables, l'ensemble des effets indésirables décrits dans la notice du produit sont les suivants

- Fréquents :

Désorientation

Dysgueusie, étourdissements, somnolence, céphalées

Épistaxis, rhinorrhée, inconfort nasal

Vomissements, nausées, constipation

Prurit

- Peu fréquents :

Pneumonie, rhinopharyngite, pharyngite, rhinite, Neutropénie,

Hypersensibilité, déshydratation, hyperglycémie, perte de l'appétit, augmentation de l'appétit,

Dépendance, délire, hallucination, syndrome confusionnel, dépression, trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité, anxiété, humeur euphorique, nervosité

Perte de conscience, diminution du niveau de conscience, convulsions, agueusie, anosmie, troubles de la mémoire, parosmie, troubles de la parole, sédation, léthargie, tremblements

Vertiges

Cyanose

Insuffisance cardiovasculaire, lymphoedème, hypotension, bouffées vasomotrices

Obstruction des voies aériennes supérieures, douleur laryngopharyngée, rhinalgie, affection de la muqueuse nasale, toux, dyspnée, éternuement, congestion des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, hypoesthésie intranasale, irritation de la gorge, écoulement pharyngé postérieur, sécheresse nasale

Perforation intestinale, péritonite, hypoesthésie buccale, paresthésie buccale, diarrhée, haut-le-coeur, douleur abdominale, affection de la langue, ulcération buccale, dyspepsie, sécheresse buccale

Hyperhidrose, urticaire

Arthralgie, fasciculations musculaires

Anurie, dysurie, protéinurie, hésitation mictionnelle

Hémorragies vaginales

Douleur thoracique d'origine extracardiaque, asthénie, frissons, oedème de la face, oedème

périphérique, trouble de la marche, pyrexie, fatigue, malaise, soif
Thrombopénie, gain pondéral
Chute, mésusage délibéré du médicament, erreur médicamenteuse

Alternatives médicales possibles: Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, vous bénéficierez de la prise en charge habituelle du Service.

Prise en charge médicale à l'issue de la recherche et en cas d'arrêt prématuré de l'étude: Dans ces deux cas, vous bénéficierez de la prise en charge habituelle du Service.

Tout au long de la recherche vous aurez le droit d'avoir communication sur les informations concernant votre santé.

CONTRAINTES ET RISQUES

Les contraintes de cette étude sont faibles car elle a lieu durant votre hospitalisation.

Les risques prévisibles sont liés aux effets indésirables du fentanyl (cf traitement à l'étude)

INDEMNITES ET PERIODE D'EXCLUSION.

Vous ne recevrez pas d'indemnité pour votre participation à cette étude.

Vous ne pourrez pas vous prêter à une autre recherche biomédicale durant votre participation à la présente étude et durant 1 jour suivant la fin de votre participation.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 03/09/2014 et a été autorisée par l'Agence Nationale de sécurité du médicament le 02/10/2014.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes

(contrat d'assurance SHAM n°135.751 ; 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08).

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux par courrier.

Votre participation à cette étude ne vous occasionnera pas de frais supplémentaires.

DONNEES INFORMATISEES

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHU de Grenoble. Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales.

EN RESUME

Cette étude implique pour vous :

- Une série d'évaluation de votre niveau de douleur et votre satisfaction par rapport au déroulement des soins
- Une ou deux prises de fentanyl intranasal au cours de 6 séances de soins

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude.

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Médecin investigateur coordonnateur :
Pr Gaëtan GAVAZZI,
Service de Gériatrie
CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09
Tel : 04 76 76 57 97

Promoteur :
CHU de Grenoble
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation,
C.H.U de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09
Tel : 04 76 76 68 15

Titre identifiant la recherche : Etude de la tolérance du fentanyl intranasal (Pecfent®) dans le traitement des douleurs procédurales chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSOUS.

Si je le désire, j'ai le droit de refuser de participer à cette recherche. Je peux retirer mon consentement à tout moment. Je n'encourrai aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Les informations recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le souhaitez pas. J'en informerai alors le Dr qui vous proposera le suivi médical adapté. Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès des médecins investigateurs.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après l'anonymat, par le promoteur ou pour son compte. Mon droit d'accès prévu par la loi informatique et liberté s'exerce à tout moment.

J'ai reçu une fiche d'information détaillée m'expliquant les conditions de l'étude. J'ai reçu une copie du présent document. J'ai été informé(e) qu'une copie sera aussi conservée par les organisateurs dans des conditions garantissant la confidentialité. J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les recherches biomédicales le Comité de Protection des Personnes Sud-Est V a donné un avis favorable le 03/09/2014 et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a donné son autorisation le 02/10/2014 pour la réalisation de cette recherche

Nom du volontaire :

Prénom du volontaire :

Date :

Signature du volontaire

Nom de l'investigateur :

Prénom de l'investigateur :

Date :

Signature de l'investigateur

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V

Grenoble le, 08/09/2014

Président :
M. Jean GRUNWALD

Vice-Président :
Dr Daniel ANGLADE

Secrétaire Général :
Dr Dominique CHARLETY

Secrétaire Général Adjoint :
Dr Joel JUGE

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
cppsudEst5@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06 50 85 79 26

Domiciliation :

CHU de Grenoble
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Haut Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

N° SIRET : 130 016 017 00019
N°APE : 8412Z

IRB: 6705

Promoteur :
Madame H. SABBAN-GUILLAUME
*Directrice de la Recherche Clinique et des
partenariats*
CHU de Grenoble



39. Réf. CPP: 14-CHUG-29

Réf. Etude : FenTA

N° ID RCB : 2014-003156-31

Documents fournis :

Protocole : version 2.0 du 28/07/2014

Lettre d'information au patient : version 2.0 du 28/07/2014

Formulaire de consentement : version 2.0 du 28/07/2014

Autres documents :

Liste investigateurs : version 1.0 du 28/07/2014

Promoteur : CHU de Grenoble

Investigateur Principal : Pr Gaëtan GAVAZZI - CHU de Grenoble

Type Recherche Biomédicale : MEDICAMENT

Objet : Avis favorable

Madame,

Le Président du Comité, a donné un avis FAVORABLE, en date du 03 SEPTEMBRE 2014, pour le protocole reçu le 29 Juillet 2014, intitulé :

Etude de la tolérance du fentanyl intranasal (Pecfent®) dans le traitement des douleurs procédurales chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond

après consultation des rapporteurs et examen par le Comité à la séance du 03/09/2014.

Le promoteur est le CHU de Grenoble - CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9.

L'investigateur est le Pr Gaëtan GAVAZZI - Service de Gériatrie - CHU de Grenoble
N° RPPS : 10003456224

Les investigateurs associés sont au CHU de Grenoble :

Dr Caroline MAINDET DOMINICI - Centre de la douleur

N° RPPS : 10003947586

Dr Aurélie DESBOIS - Service de Gériatrie

N° RPPS : 10005190409



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

Nombre de pages : **1**
(incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : **02 OCT. 2014**

Identifiants de l'essai clinique			
Titre	Etude de la tolérance du feritanyl intranasal (Pecent®) dans le traitement des douleurs procédurales chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond.		
Promoteur	CHU GRENOBLE	Réf. CPP	Non disponible
Réf. Promoteur	38RC14.245 (FenTA)	N° EudraCT	2014-003156-31
		Réf. ANSM	140994A-32
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH		Laurène MAILLARD CHU GRENOBLE 33 0476766815	
Dossier suivi par : Marie COULON Tél : 33 (0) 1 55 87 38 71 Fax : 33 (0) 1 55 87 33 09		Fax : 04 76 76 52 21	
CPP destinataire en copie		Sud-Est V (Grenoble)	Fax : 04.76.76.51.77

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, L. 1123-12 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 26 septembre 2014 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version 2.1 datée du 25/09/2014), suite à la demande de l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Le chef produits arthrogé, rhumatologie, pneumologie,
ORL, stomatologie et ophtalmologie
Direction des médicaments en neurologie, pédiatrie, arthrogé,
rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Sylvain GUEHO

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : acc-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous prie de noter qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MS/ Réf ANSM du dossier Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mûres (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA/ Réf ANSM du dossier Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit NEURHO / Equipe DOLORH au : 33 (0) 1 55 87 30 75.**

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire visé ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain professional or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Page 1 sur 1



Cahier d'observation

FENTA

*Etude de la tolérance du fentanyl intranasal (Pecfent®)
dans le traitement des douleurs procédurales chez la
personne âgée, avec ou sans traitement de fond.*

Initiales patient : -
Nom prénom

Investigateur coordonnateur :

Pr Gaëtan GAVAZZI
Service de Gériatrie
CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09

Investigateurs :

- Dr Caroline MAINDET-DOMINICI, Centre de la Douleur, CHU de Grenoble
- Dr Aurélie DESBOIS Service de Gériatrie, C.H.U. de Grenoble

Centre de coordination :

Centre d'Investigation Clinique
CHU Grenoble
38043 Grenoble Cedex 9

Promoteur :

CHU de Grenoble
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex9

TABLE DES MATIERES

<i>CONSIGNES POUR REMPLIR LES CAHIERS D'OBSERVATION :</i>	<i>3</i>
<i>SELECTION S1, 1^{ERE} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION</i>	<i>4</i>
<i>SELECTION, S2, 2^{EME} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION</i>	<i>8</i>
<i>INCLUSION DU VOLONTAIRE, S3 : 3^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION</i>	<i>11</i>
<i>S4 : 4^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION</i>	<i>16</i>
<i>S5 : 5^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION</i>	<i>20</i>
<i>S6 : 6^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION</i>	<i>24</i>
<i>FICHE DES TRAITEMENTS ASSOCIES</i>	<i>29</i>
<i>ÉVENEMENTS INDESIRABLES</i>	<i>32</i>
<i>FEUILLE DE SORTIE PREMATUREE DE L'ETUDE</i>	<i>37</i>
<i>SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR</i>	<i>38</i>

CONSIGNES POUR REMPLIR LES CAHIERS D'OBSERVATION :**Le cahier d'observation doit être complété de la manière suivante :**

- Compléter toutes les sections, si une donnée est manquante, noter « DM » à côté de la case correspondante.
- Ecrire sur le cahier d'observation avec **un stylo bille noir**, de façon lisible.
- Les peignes doivent être remplis en alignant les informations à droite. Ex : 0 4 5
- Les corrections doivent être faites de la façon suivante : rayer l'ancienne donnée de manière à ce qu'elle soit toujours lisible, écrire la nouvelle valeur à côté ainsi que la date de la correction et la signature ou paraphe de l'investigateur. Ne jamais utiliser de blanc correcteur.

Ex :
 Poids : 0 6 5 1 Kg 69,1 le 02/12/03 

- En cas de modification d'une page entière, barrer toute la page d'un grand trait et remplir une page vierge qui sera datée, signée et insérée dans le cahier d'observation.
- Toutes les cases des en-têtes de page doivent être renseignées.
- Eviter les abréviations, elles peuvent porter à confusion.
- En cas de survenue d'événement indésirable grave : l'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés (à l'aide du formulaire de recueil des événements indésirables graves) qui doivent être transmis dans les plus brefs délais.
N.B. Le promoteur est responsable de la déclaration des événements indésirables graves aux autorités compétentes et autres instances (comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale, investigateur principal).
- La fiche de consentement du volontaire doit être impérativement complétée et signée par le volontaire et l'investigateur préalablement à l'entrée du volontaire dans l'étude (article L1122-1 du CSP). Un exemplaire est conservé par le volontaire, un autre par l'investigateur.
- Remplir la fiche de sortie prématurée d'étude du volontaire, le cas échéant.
- Note : Aucune donnée directement ou indirectement nominative (nom, prénom, initiales, date de naissance, adresse, etc.) ne fera partie de la saisie informatique.
- Le cahier d'observation doit être impérativement signé par l'investigateur, en dernière page lors de la sortie d'étude du sujet.

SELECTION SI, 1^{ère} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION**ANTECEDENTS**

Noter les événements médicaux **importants** passés ou en cours.

Si le sujet n'a pas d'antécédents médicaux importants, cocher cette case

Evènements médicaux	Date de survenue ou de diagnostic	Toujours évolutif (cocher)
Exemple : <i>fracture avant-bras droit</i>	<i>Mars 1998</i>	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

TRAITEMENTS EN COURS

Le patient a-t-il des traitements en cours : Oui Non, si oui veuillez compléter la fiche des traitements associés figurant à la fin du cahier

SELECTION SI, 1^{ère} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION**PREMIERE SEANCE DE SOINS :**

Date de la séance : [] [] / [] [] / 20 [] []				Type : <input type="checkbox"/> Soins d'escarres <input type="checkbox"/> Réhabilitation			
T₀ (10 min avant le début de la séance) : [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{15 min} (05 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{30 min} (20 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS} (à la fin du soin) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
	Evaluation par le patient : de son niveau de satisfaction par rapport à la séance: <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait						
	Evaluation de la satisfaction du soignant : Par rapport aux objectifs de la séance ; <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
	Remarques						
T_{FS+30min} (30 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS+60min} (60 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				

* Echelle de sédation de Ramsey	** Echelle respiratoire
1 : Malade anxieux, agité	R0 : Respiration régulière et fréquence respiratoire > 10 / min
2 : Malade coopérant, orienté et calme	R1 : Ronflement et fréquence respiratoire > 10 / min
3 : Malade répondant aux ordres	R2 : Respiration irrégulière, ou fréq respiratoire < 10 / min
4 : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense	R3 : Pauses, apnées
5 : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	
6 : Pas de réponse aux stimulations nociceptives	

SELECTION SI, 1^{ère} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION**TRAITEMENTS ANTALGIQUES PRIS CE JOUR**

Nom commercial	Posologie journalière

DOULEUR RESSENTIE DURANT LA SEANCE❖ **A l'issue de la première séance de soins :**

Au moins l'une des deux EVA (EVA₁₅, EVA₃₀) est ≥ 4 :

Oui Non

Si oui :

- Faire la deuxième séance de soins

Si non

- Le patient n'est pas incluable dans l'étude.

SELECTION, S2, 2^{ème} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION

DATE:			
	J J	M M	A A
Nom du soignant			

ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES SURVENU DEPUIS LA DERNIÈRE SEANCE :**Recueil des plaintes spontanées du patient et d'évènements relevés par le personnel soignant.**

Depuis la dernière séance, le patient a-t-il eu des évènements médicaux notables ?

Si oui, veuillez relever l'évènement sur le tableau des EI à la fin du cahier:

Veuillez poser la question suivante au patient :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soins / réhabilitation ? »

Réponse du patient : Oui Non

Si oui, veuillez préciser la plainte du patient. Si EI veuillez le reporter sur le tableau des EI en fin de CRF.

TRAITEMENTS ASSOCIÉS

TRAITEMENTS EN COURS		
Le volontaire a-t-il pris d'autres médicaments depuis la dernière séance de soins?	NON	OUI
Si Oui, compléter la fiche traitements associés.	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)

SELECTION, S2, 2^{ME} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION**DEUXIEME SEANCE DE SOINS :**

Date de la séance : [] [] / [] [] / 20 [] []				Type : <input type="checkbox"/> Soins d'escarres <input type="checkbox"/> Réhabilitation			
T₀ (10 min avant le début de la séance) : [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{15 min} (05 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{30 min} (20 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS} (à la fin du soin) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4	Evaluation par le patient : de son niveau de satisfaction par rapport à la séance: <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait			
	Evaluation de la satisfaction du soignant : Par rapport aux objectifs de la séance ; <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait						
	Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
	Remarques						
T_{FS+30min} (30 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS+60min} (60 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				

* Echelle de sédation de Ramsey	** Echelle respiratoire
1 : Malade anxieux, agité	R0 : Respiration régulière et fréquence respiratoire > 10 / min
2 : Malade coopérant, orienté et calme	R1 : Ronflement et fréquence respiratoire > 10 / min
3 : Malade répondant aux ordres	R2 : Respiration irrégulière, ou fréq respiratoire < 10 / min
4 : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle ou à un bruit intense	R3 : Pauses, apnées
5 : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	
6 : Pas de réponse aux stimulations nociceptives	

SELECTION, S2, 2^{ème} SEANCE DE SOINS OU REHABILITATION**TRAITEMENTS ANTALGIQUES PRIS CE JOUR**

Nom commercial	Posologie journalière

DOULEUR RESSENTIE DURANT LA SEANCE**❖ A l'issue de la deuxième séance de soin :**

Au moins l'une des deux EVA (EVA₁₁₅ ou EVA₀₁₀) évaluée lors de cette séance de soin est supérieure ou égale à 4 :

Oui Non

Si non

Le patient n'est pas incluable dans l'étude.

Si oui :

- *Remettre au volontaire la fiche d'information liée au protocole*
- *Recueillir le consentement du (de la) volontaire*
- *Compléter les informations du (de la) volontaire concernant son inclusion.*

COMMENTAIRES

INCLUSION DU VOLONTAIRE, S3 : 3^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION

DATE: [][] [][] [][] [][] J J M M A A
Nom du soignant _____

SIGNATURE DU CONSENTEMENT

Le volontaire a bien signé le consentement de participation à l'étude.

EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENU DEPUIS LA DERNIERE SEANCE :**Recueil des plaintes spontanées du patient et d'évènements relevés par le personnel soignant.**

Depuis la dernière séance, le patient a-t-il eu des évènements médicaux notables ?

Si oui, veuillez relever l'évènement sur le tableau des EI à la fin du cahier:

Veillez poser la question suivante au patient :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soins / réhabilitation ? »

Réponse du patient : Oui Non

Si oui, veuillez préciser la plainte du patient. Si EI veuillez le reporter sur le tableau des EI en fin de CRF.

INCLUSION DU VOLONTAIRE, S3 : 3^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**TRAITEMENTS ASSOCIES**

TRAITEMENTS EN COURS					
Le volontaire a-t-il pris d'autres médicaments depuis la dernière séance de soins? Si Oui, compléter la fiche traitements associés.	<table> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> (0)</td> <td><input type="checkbox"/> (1)</td> </tr> </table>	NON	OUI	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)
NON	OUI				
<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)				

EXAMEN CLINIQUE

AGE :	ans
SEXE :	<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
TAILLE :	cm
POIDS :	, kg
MMS :	/ 30

INCLUSION DU VOLONTAIRE, S3 : 3^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION

ADMINISTRATION DU PECFENT



Le traitement par Fentanyl intranasal débute lors de cette séance de soin. Le pefcent® nécessite une titration qui doit se faire sous contrôle médical, une réévaluation de la dose doit être faite par un médecin si une des EVA réalisée en cours de soin est supérieure à 4.

ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL T₀ (10 min avant le début de la séance) :

Dose administrée : [][] μg Heure d'administration : [][]hh[][]mm

N° DE TRAITEMENT : [][][] N° de lot :

Veillez compléter le tableau page suivante pour l'évaluation au temps T0

TITRATION EN COURS DE SOIN:

Si EVA douleur > 4 et bonne tolérance du pefcent® :

NOUVELLE ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL :

Dose administrée : [][] μg Heure d'administration : [][]hh[][]mm

N° DE TRAITEMENT : [][][] N° de lot :

INCLUSION DU VOLONTAIRE, S3 : 3^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**TROISIEME SEANCE DE SOINS :**

Date de la séance : [] [] / [] [] / 20 [] []				Type : <input type="checkbox"/> Soins d'escarres <input type="checkbox"/> Réhabilitation			
T₀ (10 min avant le début de la séance) : [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{15 min} (05 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{30 min} (20 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS} (à la fin du soin) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
	Evaluation par le patient : de son niveau de satisfaction par rapport à la séance: <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait						
	Evaluation de la satisfaction du soignant : Par rapport aux objectifs de la séance ; <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
	Remarques						
T_{FS+30min} (30 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS+60min} (60 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				

* Echelle de sédation de Ramsey	** Echelle respiratoire
1 : Malade anxieux, agité	R0 : Respiration régulière et fréquence respiratoire > 10 / min
2 : Malade coopérant, orienté et calme	R1 : Ronflement et fréquence respiratoire > 10 / min
3 : Malade répondant aux ordres	R2 : Respiration irrégulière, ou fréq respiratoire < 10 / min
4 : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense	R3 : Pauses, apnées
5 : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	
6 : Pas de réponse aux stimulations nociceptives	

INCLUSION DU VOLONTAIRE, S3 : 3^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION

TRAITEMENTS ANTALGIQUES PRIS CE JOUR

Nom commercial	Posologie journalière

COMMENTAIRES

S4 : 4^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION

DATE:			
	J J	M M	A A
Nom du soignant			

ÉVENEMENTS INDESIRABLES SURVENU DEPUIS LA DERNIERE SEANCE :**Recueil des plaintes spontanées du patient et d'évènements relevés par le personnel soignant.**

Depuis la dernière séance, le patient a-t-il eu des évènements médicaux notables ?

Si oui, veuillez relever l'évènement sur le tableau des EI à la fin du cahier:

Veuillez poser la question suivante au patient :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soins / réhabilitation ? »

Réponse du patient : Oui Non

Si oui, veuillez préciser la plainte du patient. Si EI veuillez le reporter sur le tableau des EI en fin de CRF.

TRAITEMENTS ASSOCIES

TRAITEMENTS EN COURS	NON	OUI
Le volontaire a-t-il pris d'autres médicaments depuis la dernière séance de soins? Si Oui, compléter la fiche traitements associés.	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)

S4 : 4EME SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**ADMINISTRATION DU PECFENT**

Le pefcent® nécessite une titration qui doit se faire sous contrôle médical, une réévaluation de la dose doit être faite par un médecin si une des EVA réalisée en cours de soin est supérieure à 4.

ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL T_0 (10 min avant le début de la séance) :

Dose administrée : [][][][] µg Heure d'administration : [][][]hh[][][]mm

N° DE TRAITEMENT : [][][][] N° de lot :

Veillez compléter le tableau page suivante pour l'évaluation au temps T0

TITRATION EN COURS DE SOIN:

Si EVA douleur > 4 et bonne tolérance du pefcent® :

NOUVELLE ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL :

Dose administrée : [][][][] µg Heure d'administration : [][][]hh[][][]mm

N° DE TRAITEMENT : [][][][] N° de lot :

S4 : 4EME SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**QUATRIEME SEANCE DE SOINS :**

Date de la séance : [] [] / [] [] / 20 [] []				Type : <input type="checkbox"/> Soins d'escarres <input type="checkbox"/> Réhabilitation			
T₀ (10 min avant le début de la séance) : [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{15 min} (05 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{30 min} (20 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS} (à la fin du soin) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4	Evaluation par le patient : de son niveau de satisfaction par rapport à la séance: <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait			
	Evaluation de la satisfaction du soignant : Par rapport aux objectifs de la séance ; <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait						
	Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
	Remarques						
T_{FS+30min} (30 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS+60min} (60 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				

* Echelle de sédation de Ramsey	** Echelle respiratoire
1 : Malade anxieux, agité	R0 : Respiration régulière et fréquence respiratoire > 10 / min
2 : Malade coopérant, orienté et calme	R1 : Ronflement et fréquence respiratoire > 10 / min
3 : Malade répondant aux ordres	R2 : Respiration irrégulière, ou fréq respiratoire < 10 / min
4 : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense	R3 : Pauses, apnées
5 : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	
6 : Pas de réponse aux stimulations nociceptives	

S4 : 4EME SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**TRAITEMENTS ANTALGIQUES PRIS CE JOUR**

Nom commercial	Posologie journalière

COMMENTAIRES

S5 : 5^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION

DATE:			
	J J	M M	A A
Nom du soignant			

ÉVENEMENTS INDESIRABLES SURVENU DEPUIS LA DERNIERE SEANCE :**Recueil des plaintes spontanées du patient et d'évènements relevés par le personnel soignant.**

Depuis la dernière séance, le patient a-t-il eu des évènements médicaux notables ?

Si oui, veuillez relever l'évènement sur le tableau des EI à la fin du cahier:

Veuillez poser la question suivante au patient :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soins / réhabilitation ? »

Réponse du patient : Oui Non

Si oui, veuillez préciser la plainte du patient. Si EI veuillez le reporter sur le tableau des EI en fin de CRF.

TRAITEMENTS ASSOCIES

TRAITEMENTS EN COURS	NON	OUI
Le volontaire a-t-il pris d'autres médicaments depuis la dernière séance de soins? Si Oui, compléter la fiche traitements associés.	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)

S5 : 5^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**ADMINISTRATION DU PECFENT**

Le pefcent® nécessite une titration qui doit se faire sous contrôle médical, une réévaluation de la dose doit être faite par un médecin si une des EVA réalisée en cours de soin est supérieure à 4.

ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL T_0 (10 min avant le début de la séance) :

Dose administrée : | | | | µg Heure d'administration : | | | |hh| | | |mm

N° DE TRAITEMENT : | | | | N° de lot :

Veillez compléter le tableau page suivante pour l'évaluation au temps T0

TITRATION EN COURS DE SOIN:

Si EVA douleur > 4 et bonne tolérance du pefcent® :

NOUVELLE ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL :

Dose administrée : | | | | µg Heure d'administration : | | | |hh| | | |mm

N° DE TRAITEMENT : | | | | N° de lot :

S5 : 5^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**CINQUIEME SEANCE DE SOINS :**

Date de la séance : [] [] / [] [] / 20 [] []				Type : <input type="checkbox"/> Soins d'escarres <input type="checkbox"/> Réhabilitation			
T₀ (10 min avant le début de la séance) : [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{15 min} (05 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{30 min} (20 min après le début de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS} (à la fin du soin) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4	Evaluation par le patient : de son niveau de satisfaction par rapport à la séance: <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait			
	Evaluation de la satisfaction du soignant : Par rapport aux objectifs de la séance ; <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait						
	Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non						
	Remarques						
T_{FS+30min} (30 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm		Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				
T_{FS+60min} (60 min après la fin de la séance) [] [] hh [] [] mm	EVA douleur patient [] [] [] , [] [] / 10	Niveau de sédation (Ramsey*) [] [] [entre 1 et 6]	Respiration Fréquence [] [] [] cycles/min Echelle** : <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3 <input type="checkbox"/> R4				

* Echelle de sédation de Ramsey	** Echelle respiratoire
1 : Malade anxieux, agité	R0 : Respiration régulière et fréquence respiratoire > 10 / min
2 : Malade coopérant, orienté et calme	R1 : Ronflement et fréquence respiratoire > 10 / min
3 : Malade répondant aux ordres	R2 : Respiration irrégulière, ou fréq respiratoire < 10 / min
4 : Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabella ou à un bruit intense	R3 : Pauses, apnées
5 : Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus	
6 : Pas de réponse aux stimulations nociceptives	

S5 : 5^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**TRAITEMENTS ANTALGIQUES PRIS CE JOUR**

Nom commercial	Posologie journalière

COMMENTAIRES

S6 : 6^{EME} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION

DATE:			
	J J	M M	A A
Nom du soignant			

ÉVENEMENTS INDESIRABLES SURVENU DEPUIS LA DERNIERE SEANCE :**Recueil des plaintes spontanées du patient et d'évènements relevés par le personnel soignant.**

Depuis la dernière séance, le patient a-t-il eu des évènements médicaux notables ?

Si oui, veuillez relever l'évènement sur le tableau des EI à la fin du cahier:

Veuillez poser la question suivante au patient :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis la dernière séance de soins / réhabilitation ? »

Réponse du patient : Oui Non

Si oui, veuillez préciser la plainte du patient. Si EI veuillez le reporter sur le tableau des EI en fin de CRF.

TRAITEMENTS ASSOCIES

TRAITEMENTS EN COURS	NON	OUI
Le volontaire a-t-il pris d'autres médicaments depuis la dernière séance de soins? Si Oui, compléter la fiche traitements associés.	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)

S6 : 6^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**ADMINISTRATION DU PECFENT**

Le pefcent® nécessite une titration qui doit se faire sous contrôle médical, une réévaluation de la dose doit être faite par un médecin si une des EVA réalisée en cours de soin est supérieure à 4.

ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL T_0 (10 min avant le début de la séance) :

Dose administrée : [][][][] µg Heure d'administration : [][][]hh[][][]mm

N° DE TRAITEMENT : [][][][] N° de lot :

Veillez compléter le tableau page suivante pour l'évaluation au temps T0

TITRATION EN COURS DE SOIN:

Si EVA douleur > 4 et bonne tolérance du pefcent® :

NOUVELLE ADMINISTRATION DU FENTANYL INTRANASAL :

Dose administrée : [][][][] µg Heure d'administration : [][][]hh[][][]mm

N° DE TRAITEMENT : [][][][] N° de lot :

S6 : 6^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**SIXIEME SEANCE DE SOINS :**

T₀ (10 min avant le début de la séance) : _ _ hh _ _ mm	EVA douleur patient _ _ , _ /10	Niveau de sédation (Ramsey) _ [entre 1 et 6]	Fréquence respiratoire _ _ cycles/min
T_{15 min} (05 min après le début de la séance) _ _ hh _ _ mm	EVA douleur patient _ _ , _ /10	Niveau de sédation (Ramsey) _ [entre 1 et 6]	Fréquence respiratoire _ _ cycles/min
T_{30 min} (20 min après le début de la séance) _ _ hh _ _ mm	EVA douleur patient _ _ , _ /10	Niveau de sédation (Ramsey) _ [entre 1 et 6]	Fréquence respiratoire _ _ cycles/min
T_{FS} (à la fin du soin) _ _ hh _ _ mm		Niveau de sédation _ [entre 1 et 6]	Fréquence respiratoire _ _ cycles/min
	<p>➤ Evaluation par le patient : De son niveau de satisfaction par rapport à la séance: <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait</p> <p>De son niveau d'anxiété lors de la séance : EVA anxiété _ _ , _ /10</p>		
	<p>➤ Evaluation de la satisfaction du soignant : Par rapport aux objectifs de la séance : <input type="checkbox"/> Très satisfait <input type="checkbox"/> Satisfait <input type="checkbox"/> Peu satisfait <input type="checkbox"/> Non satisfait</p> <p>Les objectifs de la séance ont-ils été limités par la douleur ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Remarques</p>		
T_{FS+30min} (30 min après la fin de la séance) _ _ hh _ _ mm		Niveau de sédation (Ramsey) _ _ [entre 1 et 6]	Fréquence respiratoire _ _ cycles/min
T_{FS+60min} (60 min après la fin de la séance) _ _ hh _ _ mm	EVA douleur patient _ _ , _ /10	Niveau de sédation (Ramsey) _ _ [entre 1 et 6]	Fréquence respiratoire _ _ cycles/min

S6 : 6^{ème} SEANCE DE SOIN OU REHABILITATION**TRAITEMENTS ANTALGIQUES PRIS CE JOUR**

Nom commercial	Posologie journalière

COMMENTAIRES

--

EVALUATION DE LA TOLERANCE 5 JOURS APRES LA DERNIERE SEANCE DE SOIN AVEC LE PECFENT

DATE:	[][]	[][]	[][]
	J J	M M	A A
Nom du soignant _____			

EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENU DEPUIS LA DERNIERE SEANCE DE L'ETUDE :**Recueil des plaintes spontanées du patient et d'évènements relevés par le personnel soignant.**

Depuis les 5 derniers jours, le patient a-t-il eu des évènements médicaux notables ?

Oui Non

Si oui, veuillez relever l'évènement sur le tableau des EI à la fin du cahier:

Veuillez poser la question suivante au patient :

« Avez-vous eu des problèmes de santé depuis les 5 derniers jours ? »

Réponse du patient : Oui Non

Si oui, veuillez préciser la plainte du patient. Si EI veuillez le reporter sur le tableau des EI en fin de CRF.

FICHE DES TRAITEMENTS ASSOCIES

Nom du médicament (Nom commercial)	Voie*	Posologie (ex : 500 mgx3/j)	Indication (ou symptôme si aucun diagnostic)	Date de début / Date de fin	En cours	Traitement autorisé**
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

*PO = Orale ; SC = Sous-cutanée ; IM = Intramusculaire ; IV = Intraveineuse ; IH = Inhalation ; TO = Topique ; AU = Auriculaire ; TD = Transdermique

IN = Intranasale ; IO = Intraoculaire ; PR = Rectale ; SL = Sublinguale ; VA = Vaginale

**si traitement non autorisé, compléter le formulaire de fin d'étude

Document type N° DTCIC-03-07-4

version 2.8 du 22/10/2012

FICHE DES TRAITEMENTS ASSOCIES

Nom du médicament (Nom commercial)	Voie*	Posologie (ex : 500 mgx3/j)	Indication (ou symptôme si aucun diagnostic)	Date de début / Date de fin	En cours	Traitement autorisé**
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
				___/___/_____ ___/___/_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

*PO = Orale ; SC = Sous-cutanée ; IM = Intramusculaire ; IV = Intraveineuse ; IH = Inhalation ; TO = Topique ; AU = Auriculaire ; TD = Transdermique

IN = Intranasale ; IO = Intraoculaire ; PR = Rectale ; SL = Sublinguale ; VA = Vaginale

**si traitement non autorisé, compléter le formulaire de fin d'étude

Document type N° DTCIC-03-07-4

version 2.8 du 22/10/2012

EVENEMENTS INDESIRABLES**Définition de l'évènement indésirable :**

Toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement lié à ce traitement.

Définition de l'effet indésirable :

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée.

Définition de l'évènement indésirable grave ou effet indésirable grave :

Evènement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales.

Est également considéré comme grave tout évènement qui serait jugé médicalement important par l'investigateur.

Définition de l'évènement indésirable inattendu :

Effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit).

- **Si un évènement indésirable notable EI est survenu, remplir la feuille de description des évènements indésirables.**
- **Si un évènement indésirable grave EIG est survenu, remplir la feuille de description des évènements indésirables grave et la faxer immédiatement à la vigilance
Pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
Tel : 04 76 76 51 45 Fax 04 76 76 56 55**
- **Si le patient a terminé l'étude sans évènement indésirable, veuillez cocher la case suivante**



Essais cliniques promus par le CHUG : Fiche de déclaration d'évènement indésirable « Médicament » (EI)

Déclarant Nom* : Prénom : Médecin Pharmacien ARC Autre : Adresse* : eMail : Tel* :		A adresser à : Dr Edith SCHIR - Centre Régional de Pharmacovigilance ESchir@chu-grenoble.fr Pharmacovigilance@chu-grenoble.fr Fax 04 76 76 83 54 Tel : 04 76 76 67 51				
Nom de l'essai* : Fenta N° EudraCT* : 2014-003-156-31 Date de déclaration :		N° Patient : Nom* : [] [] [] [] ... Prénom : [] [] [] [] Sexe* : M F Age ou date de naissance* : Antécédents : Poids : Taille :				
Description complète de l'évènement* avec diagnostic retenu	Date de début	Gravité 2 à 7 : Déclaration Immédiate Non grave 1 Hospitalisation - Prolongation d'hospit. 2 Séquelles 3 Mise en jeu du pronostic vital 4 Décès 5 Anomalie congénitale 6 Evènement médicalement significatif 7	Intensité Légère 1 Modérée 2 Sévère 3	Evolution Guérison 1 Non rétabli 2 En voie de guérison 3 Guérison avec séquelle 4 Décès 5 Inconnue 6	Durée de l'EI	Selon l'investigateur, l'évènement indésirable semble plutôt lié à : Précisez 1 : Médicament de la recherche, 2 : Maladie intercurrente ; 3 : Médicaments concomitants, 4 : Progression de la maladie, 5 : procédures de la recherche

* Champs obligatoires CRPV-FOR-002 – Juin 2007 version cjc jan10
 Document type N° DCIC-03-07-1 version 2.8 de 22/10/2012



Essais cliniques promus par le CHUG : Fiche de déclaration d'évènement indésirable « Médicament » (EI)

Déclarant Nom* : Prénom : Médecin Pharmacien ARC Autre : Adresse* : eMail : Tel* :		A adresser à : Dr Edith SCHIR - Centre Régional de Pharmacovigilance ESchir@chu-grenoble.fr Pharmacovigilance@chu-grenoble.fr Fax 04 76 76 83 54 Tel : 04 76 76 67 51				
Nom de l'essai* : Fenta N° EudraCT* : 2014-003-156-31 Date de déclaration :		N° Patient : Nom* : [] [] [] [] ... Prénom : [] [] [] [] Sexe* : M F Age ou date de naissance* : Antécédents : Poids : Taille :				
Description complète de l'évènement* avec diagnostic retenu	Date de début	Gravité 2 à 7 : Déclaration Immédiate Non grave 1 Hospitalisation - Prolongation d'hospit. 2 Séquelles 3 Mise en jeu du pronostic vital 4 Décès 5 Anomalie congénitale 6 Evènement médicalement significatif 7	Intensité Légère 1 Modérée 2 Sévère 3	Evolution Guérison 1 Non rétabli 2 En voie de guérison 3 Guérison avec séquelle 4 Décès 5 Inconnue 6	Durée de l'EI	Selon l'investigateur, l'évènement indésirable semble plutôt lié à : Précisez 1 : Médicament de la recherche, 2 : Maladie intercurrente ; 3 : Médicaments concomitants, 4 : Progression de la maladie, 5 : procédures de la recherche

* Champs obligatoires CRPV-FOR-002 – Juin 2007 version cjc jan10
 Document type N° DCIC-03-07-1 version 2.8 de 22/10/2012

	RAPPORT D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE Médicament DRCI-VIG-FOR-001	CRPV-Direction de la Recherche CHU de Grenoble Pavillon E 38 043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 67 51 Fax : 04 76 76 83 54
	A fixer au 04 76 76 83 54 ou à transmettre par mail à vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr	

n° promoteur : N°DRCI 38RC14.245 **Etude FenTA** : Etude de la tolérance du fentanyl intranasal (Pecfent®) dans le traitement des douleurs chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond.
 EudraCT n° 2014-003-156-31

Rapport initial : Rapport de suivi : N° base Safety : (réserve PV : n° de suivi)

1) Informations sur le patient : Date d'inclusion : N° unique d'inclusion : Bras de traitement (si applicable) : Initiales du sujet : _/ _/ _ Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Date de naissance : Poids :kg Taille :cm	2) Antécédents significatifs (médicaux, chirurgicaux, allergie connues)
--	---

3) Evénement indésirable * : (description, symptômes et diagnostic retenu) Date de début : Description : Diagnostic retenu : Intensité de l'événement (entourer) : légère / modérée / sévère Durée de l'événement (du point de vue clinique) : Evénement attendu <input type="checkbox"/> inattendu <input type="checkbox"/> Evolution : <input type="checkbox"/> Amélioration en cours <input type="checkbox"/> Résolution (sans séquelle <input type="checkbox"/> , avec séquelles <input type="checkbox"/> : Date de résolution..... <input type="checkbox"/> Sans changement <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Inconnu	Gravité de l'événement : Effet grave depuis le : <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital. <input type="checkbox"/> Hospitalisation : Du au..... <input type="checkbox"/> Séquelles ou invalidité. Préciser : <input type="checkbox"/> Médicalement significatif. <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale. Préciser : <input type="checkbox"/> Décès. Date du Décès : Précisez la (les) cause(s) du décès :
--	--

4) Médicaments : Noter tous les médicaments (expérimentaux et concomitants) pris par le patient avant la survenue de l'événement. Ne pas noter les médicaments pris pour corriger les événements indésirables.

Nom (préciser les spécialités) Voie d'administration	Posologie	Indication	Date de début	Date de fin	Actions prises	Imputabilité
PecFent®	J1 J2 J3-J4					<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure

L'événement est-il réapparu après administration d'un traitement ? Oui Non
 Si oui, de quel(s) traitement (s) s'agit-il ?

5) Conclusion : Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié : <input type="checkbox"/> aux traitement(s) de l'essai <input type="checkbox"/> autre(s) traitement(s) concomitant(s) <input type="checkbox"/> au protocole de l'essai (en dehors traitement à l'essai) : Préciser : <input type="checkbox"/> à la progression de la maladie <input type="checkbox"/> autre(s) maladie(s)concomitante(s) : Préciser : <input type="checkbox"/> autre(s) Préciser :	6) Auteur de la déclaration : Investigateur <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Nom du déclarant : Tel : Mail : Date et signature de l'investigateur :
--	--

* Joindre le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation et examens biologiques

	RAPPORT D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE GRAVE Médicament DRCI-VIG-FOR-001	CRPV-Direction de la Recherche CHU de Grenoble Pavillon E 38 043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 87 51 Fax : 04 76 76 83 54
---	---	--

A fixer au 04 76 76 83 54 ou à transmettre par mail à vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr

n° promoteur : N°DRCI 38RC14.245 **Etude FenTA** : Etude de la tolérance du fentanyl intranasal (Pecfent®) dans le traitement des douleurs procédurales chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond.
 EudraCT n° 2014-003-156-31

Rapport initial : Rapport de suivi : N° base Safety : (réserve PV : n° de suivi)

1) Informations sur le patient : Date d'inclusion : N° unique d'inclusion : Bras de traitement (si applicable) : Initiales du sujet : _/ _/ _ Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Date de naissance : Poids :kg Taille :cm	2) Antécédents significatifs (médicaux, chirurgicaux, allergie connues)
--	---

3) Evénement indésirable * : (description, symptômes et diagnostic retenu) Date de début : Description : Diagnostic retenu : Intensité de l'événement (entourer) : légère / modérée / sévère Durée de l'événement (du point de vue clinique) : Événement attendu <input type="checkbox"/> inattendu <input type="checkbox"/> Evolution : <input type="checkbox"/> Amélioration en cours <input type="checkbox"/> Résolution (sans séquelle <input type="checkbox"/> , avec séquelles <input type="checkbox"/> : Date de résolution..... <input type="checkbox"/> Sans changement <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Inconnu	Gravité de l'événement : Effet grave depuis le : <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital. <input type="checkbox"/> Hospitalisation : Du au..... <input type="checkbox"/> Séquelles ou invalidité. Préciser : <input type="checkbox"/> Médicalement significatif. <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale. Préciser : <input type="checkbox"/> Décès. Date du Décès : Précisez la (les) cause(s) du décès :
---	---

4) Médicaments : Noter tous les médicaments (expérimentaux et concomitants) pris par le patient avant la survenue de l'événement. Ne pas noter les médicaments pris pour corriger les événements indésirables.

Nom (préciser les spécialités) Voie d'administration	Posologie	Indication	Date de début	Date de fin	Actions prises	Imputabilité
PecFent®	J1 J2 J3-J4					<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure
						<input type="checkbox"/> Effet lié <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Ne peut conclure

L'événement est-il réapparu après administration d'un traitement ? Oui Non

Si oui, de quel(s) traitement (s) s'agit-il ?

5) Conclusion : Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié : <input type="checkbox"/> aux traitement(s) de l'essai <input type="checkbox"/> autre(s) traitement(s) concomitant(s) <input type="checkbox"/> au protocole de l'essai (en dehors traitement à l'essai) : Préciser : <input type="checkbox"/> à la progression de la maladie <input type="checkbox"/> autre(s) maladie(s)concomitante(s) : Préciser : <input type="checkbox"/> autre(s) Préciser :	6) Auteur de la déclaration : Investigateur <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Nom du déclarant : Tel : Mail : Date et signature de l'investigateur :
--	--

* Joindre le(s) compte-rendu(s) d'hospitalisation et examens biologiques

FEUILLE DE SORTIE PREMATUREE DE L'ETUDE

Cette feuille doit être complétée pour toute sortie du volontaire avant le terme de l'essai.

Date de sortie d'étude du volontaire : | | | | | | | | | |

Quelles est la raison de cette sortie ?

- Une demande du volontaire :

NON

OUI. Préciser

- Une détérioration sévère de l'état de santé du volontaire :

NON

OUI. Préciser

- Un effet indésirable :

NON

OUI. Préciser

- La perte de vue du volontaire :

NON

OUI.

- D'autres raisons

OUI. Préciser :
.....

COMMENTAIRES

SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR

Le volontaire a-t-il complété l'étude ?

OUI

NON

Si non, compléter la feuille de sortie d'essai prématuré page 27 et si nécessaire les feuilles de recueil des événements indésirables (page 26).

Je soussigné déclare avoir vérifié l'exactitude des données enregistrées dans ce document.

Date : [][] [][] [][][][]

Nom et prénom du médecin investigateur :

Signature :

--

Références bibliographiques

- 1- Merkey H, Bogduk N. International Association for the Study of Pain, editors
Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. Seattle: IASP Press 1994; 222p.
- 2- Donnadieu S, Wrobel J. Douleurs induites. Rueil-Malmaison : Institut USPA de la douleur ; 2005.
- 3- American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. Clinical practice guidelines: the management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2002;50:S205–S224
- 4- World Health Organisation. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organisation, 1986.
- 5- World Health Organisation. Traitement de la douleur cancéreuse. Geneva: World Health Organisation, 1997.
- 6- Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer, mise à jour en 2002. Fédération Nationale des Centres de lutte contre le Cancer.
- 7- LUISSE D. Spécificités de la prise en charge antalgique de la douleur chez la personne âgée. In : Pickering G editors. Douleur et personne âgée. Paris : A Editorial ; 2010.
- 8- Sindrup SH, Brøsen K. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. Pharmacogenetics. 1995 Dec;5(6):335-46.
- 9- Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, et al. Time to modify the WHO analgesic ladder? Pain: Clinical Updates 2005; 3(5): 1-4.
- 10- <http://www.legifrance.gouv.fr/> page consulté en mai 2015
- 11- Le programme national de lutte contre la douleur 2002-2005, circulaire DHOS/E n° 2002-266
- 12- Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M et al. Care related pain in hospitalized patients: a cross-sectional study. Eur J Pain. 2008;12(1):3-8.
- 13- Aquino JP, Ruault, G. La douleur de la personne âgée: état des lieux en France. UPSA 2011
- 14- AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons .The management of persistent pain in older persons. J. Am. Geriatr. Soc. juin 2002.
- 15- Cimerman P, Galinski M, Thibault P et al. Etude REGARDS: Recueil épidémiologique en Gériatrie des Actes Ressentis comme Douloureux et Stressants
- 16- Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2014 Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au

Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance maladie au titre de 2014 (loi du 13 août 2004)

- 17- Principles of best practice: Minimising pain at wound dressing-related procedures. A consensus document. London: MEP Ltd, 2004
- 18- Perrot S Douleurs ostéo-articulaires de la personne âgée USPA 2011
- 19- Landi F, Russo A, Liperoti R et al. Daily pain and functional decline among old-old adults living in the community: results from the iSIRENTE Study. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):350-7
- 20- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Comorbid painful physical symptoms and depression : Prevalence, work loss and help seeking. *J Affect Disord* 2006; 92:185-93.
- 21- Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003; 163:2433-45.
- 22- Allaz A.F, Cedraschi C. Dimensions psychologiques de la douleur chronique chez la personne âgée USPA 2011
- 23- Le Breton D. Douleur et relation de soins. *Soins.* 2010; 749(55):34-35
- 24- Stotts NA, Puntillo K, Hutt JS et al. Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults? *AcPain.* 2007; 9(3):125-34.
- 25- Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007;23: 1-43
- 26- Closs SJ, Barr B, Briggs M et al. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:196–205.
- 27- Heer K, Mobily P. Comparaison of selected pain assessment tools for use with the elderly. *Appl Nursing Res* 1993; 6: 39-46.
- 28- Pautex S, Michon A, Guedira M et al. Pain in severe dementia: self-assessment or observational scales? *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1040–1045.
- 29- Rat P, Bonin-Guillaume S. Douleur du sujet âgé et difficulté d'évaluation. *Douleurs* 2008; 9; HS1:2-8.
- 30- Michel M ; Rat P. Évaluation de la douleur chez la personne âgée : les problématiques, les outils, les limites . USPA 2011
- 31- Coutaux. A, Collin E. Douleurs induites par les soins : épidémiologie, retentissements, facteurs prédictifs *Doul. et Analg.* (2008) 21: 126–138
- 32- Lhuillery D, Cosquéric G. Douleurs induites par les soins : analyse de l'évolution des données d'une enquête annuelle de prévalence de la douleur. *Douleurs*, 2008 : 3, 113-11

- 33- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P et al . Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Mar;31(3):242
- 34- RCP Actiskenan, oxynormoro, PecFent consulté en mai 2015
- 35- Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur*. ed : Les presses de l'université de montreal,2005
- 36- Livret douleur de l'AP-HP, 2011, consulté le 01/06/2015 sur <http://www.institut-upsa-douleur.org/Media/Default/Documents/IUDTHEQUE/GUIDES/institut-upsa-guide-livret-douleur-ap-hp.pdf>
- 37- Bozyigit A ; Hached D; Kiffel C. Intérêt, limites d'utilisation et tolérance du mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygene pour les actes douloureux en gériatrie. *Douleurs*, 2005; 6; 238-246.
- 38- Vidalreco MAJ 2014- escarre et ulcère. Consultation en ligne en mai 2015
- 39- Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir* ; 2004 ;21(5) : 825
- 40- Gloth FM. Pain management in older adults: prevention and treatment. *J Amer GeriatrSoc* 2001; 49:188-199.
- 41- Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging*. 2005;22(8):641-54.
- 42- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *PainPract* 2008; 8:287-313.
- 43- Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations – Prise en charge des douleurs provoquées lors des ponctions sanguines, lombaires et osseuses chez l'adulte en cancérologie, janvier 2005.
- 44- Hansen MS, Dahl JB. Limited evidence for intranasal fentanyl in the emergency department and the prehospital setting--a systematic review. *Dan Med J*. 2013 Jan.
- 45- Karlsen AP, Pedersen DM, Trautner S et al. Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2014 Jun;63(6):699-703
- 46- Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 10 *J Opioid Manag*. 2014 Jan-Feb;10(1):21-8.
- 47- Schacherer NM, Ramirez DE, Frazier SB. Expedited Delivery of Pain . Medication for Long-Bone Fractures Using an Intranasal Fentanyl Clinical Pathway. *Pediatr Emerg*

Care. 2015 Apr 14.

- 48- Lydie Lefebvre- Evaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicoptéré : étude prospective d'une analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus analgésie classique en secours hélicoptéré thèse med Gé grenoble
- 49- Bell BC, Butler EB. Management of predictable pain using fentanyl pectin nasal spray in patients undergoing radiotherapy. *J Pain Res.* 2013 Dec 11;6:843-8.
- 50- Thronæs M, Kaasa S, Dale O. A pilot study of nasal fentanyl for patient controlled treatment of cancer pain. *J Opioid Manag.* 2014 Jan-Feb;10(1):21-8.
- 51- Fentanyl et Accès Dououreux diagnostiques et thérapeutiques induits (étude FARADI) www.clinicaltrial.gov consulté en mai 2015
- 52- Procedural Pain Treatment With Transmucosal Sublingual Fentanyl Tablet in Colonoscopy Patients (Abstral) .Turku University Hospit. www.clinicaltrial.gov consulté en mai 2015
- 53- Panagiotou I, Mystakidou K. Intranasal fentanyl: from pharmacokinetics and bioavailability to current treatment applications. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1009-21.
- 54- Guirimand, F Le fentanyl en soins palliatif : de la pharmacologie à la clinique : *Medecine palliative*, 2011 :10, 296-305
- 55- Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux - Septembre 2011 Groupe de Médecins Experts nommés par l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP)
- 56- Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br Med J* 1974 ; 2 : 656-9.
- 57- Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, and al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag.* 2010 (5) : 319-28
- 58- Perelman M, Knight A. A pharmacokinetic assessment of an alternate titration strategy for fentanyl pectin nasal spray. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013 Dec;51(12):942-7
- 59- Fisher A, Watling M, Smith A, Knight A. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100 - 800 µg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* *J Opioid Manag.* 2010;6(6):407.
- 60- Zeppetella J , Portenoy RK : Management of Breakthrough Pain :286-295 in *Cancer Pain* 2008 éditeur: Hodder Arnold
- 61- ANSM. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information 25/09/2013

- 62- Hériard-Dubreuil Nollet. C. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014. Thèse d'exercice. Médecine: Médecine Générale Paris Descartes. 2014
- 63- Bujega G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research : A descriptive study of published reports. *BMJ* 1997 ; 315 : 1059.
- 64- Bayer A, Tadd W. Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval : Descriptive study. *BMJ* 2000 ; 321 : 992-3.
- 65- Fallon M, Reale C, Davies A and al, Efficacy and Safety of Fentanyl Pectin Nasal Spray Compared with Immediate-Release Morphine Sulfate Tablets in the Treatment of Breakthrough Cancer Pain: A Multicenter, Randomized, Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Multiple-Crossover Study; *J Support Oncol* 2011;9:224–231.
- 66- Portenoy R, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151:617– 624
- 67- A Davies. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate release morphine sulphate in breakthrough cancer pain *Journal of Pain and Symptom Management* 2010; 41(2): 358-66
- 68- Portenoy RK, et al. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273-81.



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Marion PAYEN- Thèse d'internat en pharmacie – 22/09/2015	
Adresse : Mail :	<i>[Données personnelles retirées de la version diffusée]</i>
Intitulé	Tolérance du fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales chez la personne âgée : Elaboration et mise en place d'un protocole de recherche - Etude FenTA
Résumé	<p>Les douleurs procédurales sont des douleurs aiguës, provoquées par des soins, très fréquemment rencontrées en gériatrie. Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge médicamenteuse de ces douleurs. Le recours aux opioïdes d'action rapides est d'usage mais ces thérapeutiques ne sont pas optimales sur le plan pharmacocinétique. Le fentanyl transmuqueux possède un profil cinétique rapide et de courte d'action qui pourrait correspondre davantage aux caractéristiques de la douleur procédurale. Néanmoins il n'existe pas de données de tolérance ou d'efficacité du fentanyl transmuqueux dans cette indication, chez la personne âgée avec ou sans traitement de fond.</p> <p>Face à ce constat, nous avons construit une étude clinique prospective dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et du fentanyl intranasal (Pecfent®) chez la personne âgée dans la douleur liée aux soins de plaie et réhabilitation. L'étude prévoit l'inclusion de 60 patients qui réaliseront de 6 séances de soins douloureux dont 2 séances sans traitement et 4 séances avec pecfent®. La tolérance est évaluée par recueil de la nature et fréquence des événements indésirables. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité et l'impact sur la qualité des soins.</p> <p>L'étude est toujours en cours, les premiers résultats sur 8 patientes montrent une bonne tolérance du Pecfent® chez la personne âgée, même sans traitement de fond. Il est trop tôt dans le déroulement de l'étude pour conclure sur l'efficacité ou l'amélioration de la qualité du soin. Les résultats seront présentés en mars 2017. Cette étude permettra d'apporter des données de tolérance dans une nouvelle indication, chez une population non-étudiée, dans les essais cliniques. Elle soulève aussi la nécessité et la difficulté de mener une étude clinique en gériatrie.</p>
Mots Clés	Tolerance - Fentanyl intranasal- Douleur procedurale- Personne agée- Essai clinique