



HAL
open science

Dispensation du fentanyl transmuqueux à l'officine : analyse pharmaceutique et conseils aux patients

Anne-Sophie Benkovsky

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Benkovsky. Dispensation du fentanyl transmuqueux à l'officine : analyse pharmaceutique et conseils aux patients. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01323448

HAL Id: dumas-01323448

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01323448v1>

Submitted on 30 May 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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2016

par

BENKOVSKY Anne-Sophie

Née le 25 avril 1991 à Rouen

***Dispensation du fentanyl transmuqueux à l'officine :
analyse pharmaceutique et conseils aux patients.***

Président du jury : *Mr GARGALA Gilles, Docteur en médecine, MCU-PH*

Membres du jury : *Mme LEFEBVRE-CAUSSIN Marie, Docteur en pharmacie*

*Mme GUEDON Elisabeth, Docteur en médecine, Service
de médecine palliative du CHU de Rouen*

Mr HOUIVET Jean-François, Docteur en pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2016

par

BENKOVSKY Anne-Sophie

Née le 25 avril 1991 à Rouen

***Dispensation du fentanyl transmuqueux à l'officine :
analyse pharmaceutique et conseils aux patients.***

Président du jury : *Mr GARGALA Gilles, Docteur en médecine, MCU-PH*

Membres du jury : *Mme LEFEBVRE-CAUSSIN Marie, Docteur en pharmacie*

*Mme GUEDON Elisabeth, Docteur en médecine, Service
de médecine palliative du CHU de Rouen*

Mr HOUIVET Jean-François, Docteur en pharmacie

Remerciements

A Monsieur le Docteur Gilles GARGALA,

Merci pour vos enseignements au cours de ces 6 années d'étude. Merci d'avoir pris le temps de lire mon travail, ainsi que d'avoir accepté de présider cette thèse.

A Madame Marie Lefebvre-Caussin,

Je te remercie chaleureusement d'avoir dirigé ma thèse. Merci pour ta patience, tes conseils, et ton investissement qui m'ont permis de mener ma thèse à bien.

A Madame le Docteur Elisabeth GUEDON,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance et proposé ce sujet. Un grand merci pour votre disponibilité et votre aide durant ce travail, ainsi que pour votre présence aujourd'hui.

A Monsieur Jean-François HOUIVET,

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine lors de l'ensemble des stages de mon cursus universitaire. Merci à vous d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur Laurent VANBERGUE,

Merci à vous, ainsi qu'à votre équipe d'avoir accepté de m'aider dans la diffusion des questionnaires. Ce travail n'a pas été facile, mais a porté ses fruits.

A l'OMÉDIT de Haute Normandie,

Merci d'avoir accepté de diffuser mon travail.

A tous les pharmaciens qui ont accepté de participer à cette étude,

Merci d'avoir pris le temps de répondre aux questionnaires, ce qui m'a permis de mener à bien mon projet de thèse.

A mes amis de fac et d'ailleurs,

Merci à vous tous de m'avoir accompagnée durant ces 6 années, merci pour tous ces bons moments partagés.

A mes parents,

Je vous remercie de m'avoir encouragée, fait confiance et soutenue durant toutes ces années. Merci de m'avoir donné le goût des études de pharmacie et de m'avoir aidée. Un grand merci à vous, qui m'avez permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

A mes frères et sœurs,

Merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années d'étude, jalonnées parfois de partiels ratés et de rattrapages réussis. Merci pour tous ces bons moments en famille et pour tous ceux encore à venir.

A Grégoire,

Merci à toi de n'avoir pas cessé de m'encourager dans mon travail, ce qui m'a donné envie de réussir ; ainsi que pour tout ce temps que tu as consacré pour m'aider. J'espère pouvoir à mon tour, être à la hauteur pour t'épauler d'ici peu.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent
donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition

Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie

Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ** UFR Anglais
Mr Thierry **WABLE** UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique

Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

INTRODUCTION	21
PARTIE 1 : INTRODUCTION	22
1. LA DOULEUR D'ORIGINE CANCEREUSE.....	23
1.1. Définition de la douleur	23
1.2. La douleur en oncologie	25
1.2.1. Les douleurs cancéreuses	25
1.2.2. Les accès douloureux paroxystiques	26
1.3. Traitements médicamenteux de la douleur cancéreuse.....	28
1.3.1. Les médicaments antalgiques non opioïdes	31
1.3.2. Les médicaments antalgiques opioïdes	32
2. LE FENTANYL TRANSMUQUEUX	35
2.1. Historique du fentanyl	35
2.2. Pharmacologie du fentanyl transmuqueux	36
2.2.1. Pharmacodynamie	36
2.2.2. Pharmacocinétique	37
2.3. Les spécialités commercialisées de fentanyl transmuqueux	40
2.3.1. Indications	43
2.3.2. Posologie - titration.....	44
2.3.3. Contre-indications	52
2.3.4. Précautions d'emploi	52
2.3.5. Interactions médicamenteuses	54
2.3.6. Effets indésirables	55
2.3.7. Surdosages.....	59
2.3.8. Conditions de prescription.....	60
2.4. Place dans la stratégie thérapeutique	61
2.5. Données de consommation en Haute-Normandie.....	63
PARTIE 2 : ETUDE.....	65
1. CONTEXTE	66
2. OBJECTIFS	68
3. METHODOLOGIE	69
4. RESULTATS	70

4.1. Quiz connaissances	70
4.1.1. Les connaissances pharmaceutiques	70
4.1.2. Pratique professionnelle	76
4.2. Quiz ordonnance	84
5. DISCUSSION.....	92
CONCLUSION	105
BIBLIOGRAPHIE.....	108

Liste des tableaux

Tableau 1- Caractéristiques temporelles des ADP et DFD	28
Tableau 2- Coefficients de conversion approximatifs des principaux opioïdes par voie orale	34
Tableau 3- Les spécialités opioïdes à libération immédiate	34
Tableau 4- Caractéristiques pharmacocinétiques des spécialités de fentanyl transmuqueux	39
Tableau 5- Caractéristiques propres à chaque spécialité	41
Tableau 6- Titration de l'Effentora® et du Recivit®	49
Tableau 7- Les effets indésirables	57
Tableau 8- Caractéristiques des opioïdes utilisés dans les traitements des ADP	61
Tableau 9- Dosages et conditionnements les plus délivrés par spécialité	63

Liste des figures

Figure 1- Les ADP.....	26
Figure 2- Echelle de l’OMS classant les antalgiques en 3 paliers.....	30
Figure 3- Structure moléculaire du fentanyl.....	35
Figure 4- Titration de l’Actiq®	45
Figure 5- Titration de l’Instanyl®	46
Figure 6- Titration de l’Abstral®	47
Figure 7- Schéma de titration pour Effentora® et Recivit®	48
Figure 8- Schéma de titration pour Pecfent® et Breakyl®.	50
Figure 9- Quelles sont les spécialités de fentanyl transmuqueux commercialisées en France ?	71
Figure 10- Quelle est l’indication du fentanyl transmuqueux ?	72
Figure 11- Les indications du fentanyl transmuqueux réajustées.....	72
Figure 12- Quel est le nombre maximal d’ADP traités autorisés par jour ?	73
Figure 13- Selon vous, quel est le principal avantage du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d’action brève ?.....	74
Figure 14- Quels sont les inconvénients du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d’action brève ?	75
Figure 15- Connaissez-vous les modalités de titration (adaptation du dosage) de ces médicaments ?	76
Figure 16- A quelle fréquence avez-vous délivré du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois ?.....	77
Figure 17- Fréquence de délivrance au cours des 12 derniers mois réajustée ?.....	78
Figure 18- Vous arrive-t-il de délivrer du fentanyl transmuqueux chez des patients ne présentant pas de pathologie cancéreuse ?	79
Figure 19- Vous arrive-t-il de délivrer du fentanyl transmuqueux sans traitement de fond opioïde ?	80
Figure 20- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules pour pouvoir apporter aux patients les conseils nécessaires lors de la délivrance ?	80
Figure 21- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules – modalités de titration ...	81
Figure 22- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules - posologie	81
Figure 23- Souhaiteriez-vous une formation spécifique sur le fentanyl transmuqueux ? ...	82

Figure 24- Type de formation souhaitée ?.....	82
Figure 25- Fiches conseils	83
Figure 26- Quelle est la spécialité mentionnée sur l'ordonnance ?.....	85
Figure 27- L'ordonnance est-elle conforme à la réglementation en vigueur ?.....	85
Figure 28- Quelle est la spécialité du prescripteur ?	86
Figure 29- La prescription est-elle conforme en termes d'indication ?.....	87
Figure 30- La prescription est-elle conforme en termes de posologie ?.....	87
Figure 31- La prescription est-elle conforme en termes de traitement de fond associé ? ...	88
Figure 32- Le patient a-t-il d'autres traitements associés ?	89
Figure 33- Avez-vous appelé le médecin avant de délivrer l'ordonnance ?	90
Figure 34- Quel(s) conseil(s) pharmaceutique(s) avez-vous délivrés au patient ?.....	91

Liste des abréviations

- . ADP : Accès Dououreux Paroxystiques
- . AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
- . AM : Assurance Maladie
- . AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- . ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
- . ARS : Agence Régionale de Santé
- . ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- . CSP : Code de la Santé Publique
- . DFD : Douleurs de Fin de Dose
- . Etc : Et cetera
- . EVA : Echelle Visuelle Analogique
- . Ex : Exemple
- . FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
- . HAS : Haute Autorité de Santé
- . IASP : International Association for the Study of Pain
- . IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
- . INCa : Institut National du Cancer
- . ITR : Indication Thérapeutique Remboursable
- . OMÉDIT : Observatoire du médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
- . OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- . PCA : Analgésie Contrôlée par le Patient
- . RCP : Résumé Caractéristique du Produit
- . SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins palliatifs
- . SFCE : Société Française du Cancer de l'Enfant
- . SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
- . SMR : Service Médical Rendu
- . SNC : Système Nerveux Central
- . SOR : Standard Option et Recommandation
- . URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé
- . Vd : Volume de distribution

INTRODUCTION

Le fentanyl est un analgésique opioïde de synthèse, lipophile et de courte durée d'action. Dans les douleurs du cancer, il est le plus souvent utilisé sous sa forme transdermique, mais ces dernières années, de nouvelles formes galéniques de fentanyl transmuqueux ont fait leur apparition. Ces formes ont fait preuve de leur efficacité dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques, définis par des exacerbations brèves de douleurs sévères. Du fait d'un profil pharmacocinétique qui se rapproche le plus de celui des ADP, le fentanyl transmuqueux apporte un réel bénéfice par rapport aux opioïdes à libération immédiate jusqu'alors utilisés dans le traitement des ADP. Néanmoins, son efficacité et sa sécurité d'emploi sont conditionnées au respect des modalités d'utilisation, notamment à l'association de manière systématique à un traitement efficace et équilibré de la douleur de fond.

Bien que de nombreux patients pourraient en bénéficier, les spécialités de fentanyl transmuqueux ne sont que peu prescrites à l'heure actuelle. Par ailleurs, en raison du manque d'information des professionnels de santé, il existe un mésusage important de ces spécialités, augmentant ainsi les risques d'effets indésirables et de pharmacodépendance, ou au contraire d'une absence de soulagement et d'un défaut d'observance chez le patient.

L'étude suivante, à l'initiative de l'OMEDIT Haute-Normandie et du service de Médecine Palliative du CHU de Rouen, a pour objectif d'apprécier les connaissances des pharmaciens de Haute-Normandie et d'étudier les pratiques de dispensation des spécialités à base de fentanyl transmuqueux en officine. En fonction des résultats obtenus, des outils d'aide adaptés pour les professionnels de santé, tels que des fiches de bon usage, pourront être discutés, afin de diminuer les risques de mésusage chez les patients.

PARTIE 1 : Introduction

1. La douleur d'origine cancéreuse

1.1. Définition de la douleur

L'association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain – IASP) a défini la douleur, comme « *une expérience désagréable, à la fois sensorielle et émotionnelle, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou simplement décrit en termes d'un tel dommage* ».

Dans la prise en charge globale d'un individu, on perçoit 4 composantes de la douleur : physique, psychologique, sociale et spirituelle.

Nous nous intéresserons par la suite uniquement à la dimension physique de la douleur.

Il est possible de distinguer trois catégories de douleur selon leur profil évolutif :

- La **douleur aiguë** est liée à une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire...). Le traitement essentiellement pharmacologique repose sur les antalgiques, avec un but curatif.
- La **douleur procédurale** correspond à la douleur induite par les soins (ponction, pansement, prise de sang, mobilisation du patient...). Sa prise en charge nécessite l'identification préalable des soins potentiellement douloureux et la mise en place de protocoles préventifs.
- La **douleur chronique** est définie par la HAS comme un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. La douleur devient alors une maladie en tant que telle. Il y a douleur chronique lorsque la personne présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence d'une douleur au-delà de ce qui est habituel ; réponse insuffisante au traitement.
- Détérioration significative et progressive du fait de la douleur, des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne.

En fonction des mécanismes à l'origine de cette douleur, nous pouvons distinguer différentes classes :

- Douleur par ***excès de nociception*** : due à une stimulation excessive et persistante des récepteurs périphériques de la douleur : les nocicepteurs.
- Douleur ***neuropathique*** : liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel (exemple : douleur de sciatique...).
- Douleur ***psychogène*** : douleur d'origine psychique et absence de sollicitation périphérique.
- Douleur ***mixte*** : elle est caractérisée par une douleur présentant plusieurs composantes : nociceptive et neuropathique.

La recherche de l'étiologie et du mécanisme de la douleur permet d'optimiser le traitement antidouleur.

L'évaluation de la douleur se fait au travers de l'examen clinique et de différents outils, permettant par la suite d'adapter le traitement en conséquence. Il existe plusieurs échelles d'évaluation de la douleur physique : les échelles d'hétéro-évaluation (utilisées chez les personnes peu ou pas communicantes) et les échelles d'auto-évaluation comme par exemple l'échelle visuelle analogique (EVA), simple et rapide d'utilisation. (SFETD, 2015)

1.2. La douleur en oncologie

1.2.1. Les douleurs cancéreuses

En France chaque année, on estime à plus de 350 000 le nombre de nouveaux cas de cancers (385 000 en 2015).(INCa, 2015)

Selon une enquête de l'INCa rapportée dans le deuxième plan cancer en 2010, tous cancers et tous stades confondus, 53% des patients disent souffrir et 28% jugent la douleur sévère. Parmi ceux qui ont un cancer avancé, 62% semblent sous traités. La douleur persiste même chez 14% des patients en rémission.(Perrot et al, 2014)

Il est fondamental de ne pas méconnaître l'impact négatif de la douleur et ses répercussions psychologiques sur les malades : la douleur peut impacter non seulement sur la qualité de vie du patient mais également sur son ressenti psychologique ; la douleur étant souvent perçue comme un signe de rechute ou d'aggravation.

La douleur cancéreuse est le plus souvent une douleur chronique. Elle peut s'accompagner de douleurs aiguës, les Accès Dououreux Paroxystiques, que nous définirons plus loin.

Les douleurs cancéreuses peuvent relever de plusieurs mécanismes (nociceptifs, neuropathiques, psychogènes, mixtes) et correspondre à une intrication de ces différents mécanismes. L'intensité de la douleur n'est pas corrélée à la gravité du cancer ou des métastases.

Les douleurs liées au cancer ont différentes étiologies. Elles peuvent être en rapport avec la tumeur ou en rapport avec le traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie).

1.2.2. Les accès douloureux paroxystiques

Les accès douloureux paroxystiques correspondent à « *une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. Ils surviennent sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde efficace* ». L'ADP est une douleur aiguë.

Plus de la moitié des patients présentant des douleurs cancéreuses chroniques contrôlées par un traitement de fond équilibré rapporte ce type de douleur transitoire.

Les ADP surviennent sans lien avec la dose ou le rythme d'administration du traitement de fond. Le paroxysme est atteint entre 3 et 15 minutes et, dans la moitié des cas, la douleur dure moins de 30 minutes. (Philippe et Fallet, 2011)

La fréquence d'apparition moyenne d'un ADP est de **quatre fois par jour**. Si le patient présente plus de quatre ADP par jour, on considère que le traitement de fond est mal équilibré et doit être rééquilibré.

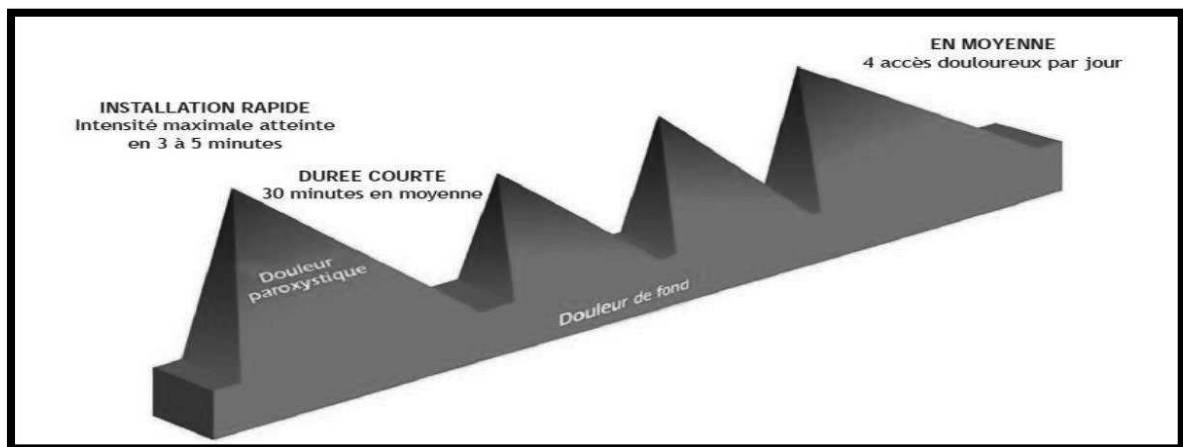


Figure 1- Les ADP

Les ADP peuvent être spontanés et imprévisibles. Ils surviennent alors sans facteur déclenchant identifié ou avec des facteurs identifiés mais imprévisibles comme la toux, l'éternuement, les spasmes digestifs, vésicaux, les céphalées...

Ils peuvent également être prévisibles et survenir lors d'actions volontaires du patient (mouvement, alimentation, défécation, miction, déglutition...), ou être provoqués par des soins (mobilisation, toilette...) ou des actes médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique. Le traitement sera alors anticipatoire et aura pour objectif d'éviter la survenue de l'ADP. (Perrot et al, 2014)

Le mécanisme physiopathologique des ADP doit être étudié afin de proposer un traitement.

Les ADP sont traités dans la plupart des cas par de la **morphine** ou **oxycodone à libération immédiate** ou bien par des **citrates de fentanyl transmuqueux**.

La majorité des ADP, quels que soient leurs mécanismes physiopathologiques, répond aux citrates de fentanyl. Cependant en cas d'ADP de type neuropathique, il est indispensable de réévaluer le traitement de fond spécifique aux douleurs neuropathiques, pour en réduire le nombre, l'intensité et la dose totale d'opioïde. (Poulain et al, 2011)

Le traitement de fond doit être stabilisé avant de commencer un traitement de l'ADP. S'il n'est pas stable, on ne qualifie pas la douleur, d'ADP. La douleur peut alors être due à un traitement inadapté, une évolution de la maladie, un échappement thérapeutique.

Les ADP doivent être différenciés des Douleurs survenant en Fin de Dose (DFD), (SFCE, 2012), qui eux, justifient une modification de la dose de fond ou du nombre d'inter-doses morphiniques.

	ADP	DFD
Survenue	Spontanée ou prévisibles par des actions volontaires ou provoqués par des soins ou actes médicaux	2 à 3 h avant la prise de l'opioïde LP ou plusieurs heures avant la fin d'action du patch transdermique
Installation	Très rapide Moins de 3 min dans 43% des cas	Progressive
Durée	Courte durée Durée médiane de 30 min (1 à 240)	Longue supérieure à 2 heures
Intensité	Sévère à insoutenable (EVA>7) pour 64% des patients	Modérée à sévère
Fréquence journalière	Médiane de 4 ADP par jour	En fonction du rythme de prise des antalgiques

Tableau 1- Caractéristiques temporelles des ADP et DFD (SFCE, 2012)

1.3. Traitements médicamenteux de la douleur cancéreuse

Un traitement efficace de la douleur cancéreuse se définit par (Standards options recommandations 2003) (Poulain et al, 2011) :

- Une douleur de fond absente ou d'intensité faible,
- Un respect du sommeil,
- Moins de 4 accès douloureux par jour avec une efficacité des traitements supérieure à 50%
- Des activités habituelles, qui bien que limitées par l'évolution du cancer, restent possibles ou peu limitées par la douleur,
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.

La sémiologie clinique ainsi que l'analyse du mécanisme physiopathologique permettront d'orienter les choix de traitement de la douleur. Ainsi :

- Les douleurs liées à un excès de nociception seront traitées par les analgésiques périphériques et centraux selon les recommandations de l'OMS.
- Les douleurs neuropathiques seront traitées par des médicaments antidépresseurs, antiépileptiques et anesthésiques locaux.

De même, le traitement sera adapté au profil évolutif des douleurs. Ainsi :

- La **douleur de fond**, douleur dite continue, souvent permanente, sera traitée par des spécialités antalgiques permettant une activité continue ou prolongée. Seront utilisées des formes à libération prolongée de morphine en 1 à 2 prises per os par jour par exemple.
- Les **accès douloureux paroxystiques** seront traités par des spécialités permettant un soulagement rapide de la douleur. Les spécialités de fentanyl transmuqueux ont, pour le traitement des ADP, le profil pharmacocinétique le plus adapté du fait d'un délai d'action court. (Perrot et al, 2014)

Les fluctuations de la douleur peuvent correspondre à des entités sémiologiques très différentes : douleur « mal contrôlée » ou « instable », douleur de fin de dose d'opioïde, ADP qui doivent bénéficier d'une autre stratégie thérapeutique. (Rostaing-Rigattieri et Guerin, 2014)

Dans la partie suivante, nous nous intéresserons principalement au traitement de la douleur cancéreuse par excès de nociception.

La prescription d'un antalgique répond à différents principes, afin de trouver celui adapté à un certain type de douleur :

- ✓ Prescrire en fonction de l'intensité de la douleur
- ✓ Choisir la voie d'administration la plus simple
- ✓ Evaluer fréquemment et réajuster si besoin
- ✓ Respecter les 3 paliers de l'OMS
- ✓ Prescrire de manière individualisée

Nous disposons aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique étendu de traitements antalgiques et notamment d'opioïdes forts. Ils sont classés par l'OMS en 3 paliers selon l'intensité de la douleur. (Saussac, 2012)

Les antalgiques de palier 1 sont des antalgiques non opioïdes (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens), utilisés pour des douleurs de faible intensité ($EVA \leq 3$).

Selon leur puissance antalgique, les opioïdes appartiennent :

- soit au palier 2 de l'OMS (opioïdes faibles) tels que la codéine et le tramadol, utilisés dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense ($3 < EVA < 7$)
- soit au palier 3 de l'OMS (opioïdes forts) tels que la morphine, buprénorphine, hydromorphone, oxycodone, méthadone, et fentanyl, utilisés dans le traitement des douleurs intenses à très intenses $\geq 7/10$. (Rostaing-Rigattieri et Guerin, 2014)

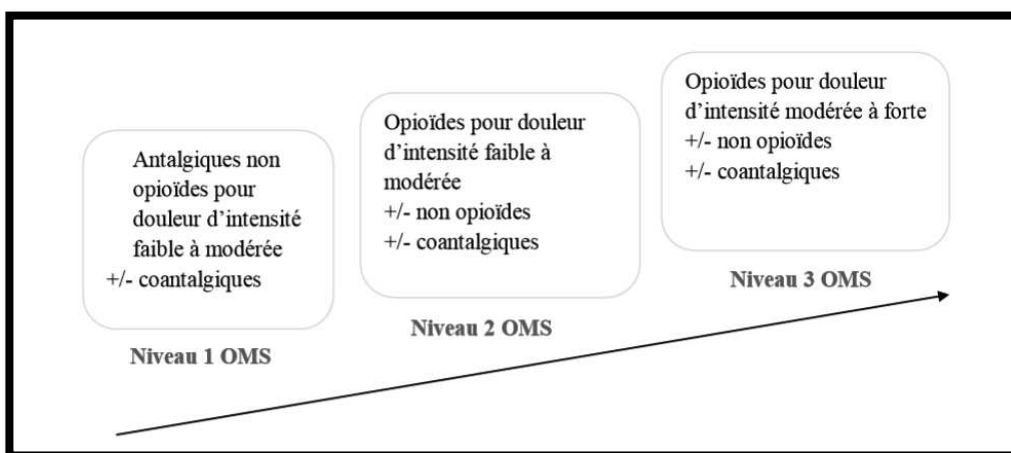


Figure 2- Echelle de l'OMS classant les antalgiques en 3 paliers (FNCLCC, 2002)

Actuellement, la classification des antalgiques en trois paliers de l’OMS continue à être utilisée, avec une adaptation des recommandations. Mais il semblerait qu’elle s’avère aujourd’hui être incomplète face à tous les nouveaux médicaments, et ne réponde plus aux attentes des cliniciens.

Une nouvelle classification faite par Lussier et Beaulieu a été proposée par l’IASP en 2010. Cette classification tient compte des mécanismes physiopathologiques de la douleur et ordonne les médicaments en 5 classes (les anti-nociceptifs, les anti-hyperalgésiques, les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs, les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphériques, les mixtes). L’objectif de cette classification est d’éviter un parallélisme entre l’intensité de la douleur et un type d’antalgique. Cette nouvelle classification est actuellement peu répandue. (Bertin, 2014) (Rostaing-Rigattieri et Guérin, 2014)

Face à une douleur cancéreuse, il est généralement recommandé d’associer des médicaments possédant des mécanismes d’actions différents. L’action des antalgiques peut être améliorée par des co-antalgiques tels que les corticoïdes (action anti œdémateuse et anti inflammatoire), les biphosphonates (douleurs osseuses), les myorelaxants (douleurs musculaires), les antidépresseurs (anxiété et dépression associées à la douleur), antispasmodiques (douleurs abdominales). (Penet et al, 2011)

1.3.1. Les médicaments antalgiques non opioïdes

Le paracétamol est recommandé en première intention dans les douleurs faibles à modérées au dosage de 1000 mg toutes les 4 à 6 heures. La dose maximale fixée par l’AMM est de 4g par jour. Le paracétamol peut avoir une toxicité hépatique au-delà de la dose recommandée. Le délai d’action est d’environ 30 minutes et la durée d’action est de 4 à 6 heures.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont des propriétés antalgiques et anti inflammatoires. Leur utilisation est recommandée pour le traitement des douleurs inflammatoires, notamment les douleurs osseuses. Ils sont responsables de nombreux effets indésirables (principalement digestifs), et il est donc important d'évaluer le profil bénéfice-risque du patient avant d'instaurer un traitement, le plus court possible à la dose la plus faible possible.

Les inhibiteurs de la COX2 n'ont pas été étudiés chez l'homme dans le contexte de douleur cancéreuse ; ils n'ont actuellement pas d'indications particulières en cancérologie.

Le nefopam (Acupan®), analgésique central, n'est pas recommandé en première intention dans les douleurs cancéreuses chroniques.

L'utilisation d'antalgiques de palier 1 seul, dans le cas des douleurs cancéreuses, est limitée. Il est possible de les associer aux antalgiques de palier 2 et 3. (FNCLCC, 2002)

1.3.2. Les médicaments antalgiques opioïdes

Les opiacés sont les substances naturelles dérivées de l'opium, les opioïdes rassemblent toutes les substances : naturelles et synthétiques.

Le **palier 2** de l'OMS est représenté par les **opioïdes faibles** dont l'effet antalgique passe par les récepteurs opioïdes pour lesquels ils ont une faible affinité.

- La codéine est un dérivé de la morphine ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes μ . Son effet analgésique est 5 à 10 fois plus faible que la morphine et résulte principalement de sa transformation hépatique, partielle et variable selon les individus, en morphine.

- Le tramadol est un agoniste des récepteurs μ et agit également en inhibant la recapture de noradrénaline et sérotonine. Sa puissance analgésique représente environ 1/5 de celle de la morphine.

Le paracétamol potentialise l'action des opioïdes faibles. C'est pour cela qu'il est fréquemment associé à ces molécules dans les spécialités commercialisées.

Les opioïdes de **palier 3** de l'OMS ayant une AMM dans les douleurs cancéreuses sont les suivant :

- La morphine est l'opioïde de référence. La forme à libération prolongée de sulfate de morphine est utilisée dans le traitement de fond par voie orale, en 1 ou 2 prises quotidiennes. Pour des accès douloureux, on utilise des formes à libération immédiate d'efficacité limitée à 4h. Il existe également une forme injectable de chlorhydrate de morphine.
- Le fentanyl, dérivé de synthèse est 50 à 150 fois plus puissant que la morphine. La forme transdermique sous forme de patch est prescrite en relais d'un traitement opioïde fort lorsque la douleur est stabilisée. Le délai d'action est de 12 à 18 heures et la durée d'action est de 72 heures. Il a pour avantage de diminuer les prises médicamenteuses orales. Les formes transmuqueuses buccales et nasales permettent un passage rapide dans la circulation sanguine, donc une action rapide et sont ainsi utilisées dans le traitement des ADP.
- L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique. Elle est 1.5 à 2 fois plus puissante que la morphine après administration orale. La forme orale à libération prolongée ayant une durée d'action de 12h est utilisée en traitement de fond de la douleur. La forme à libération immédiate est utilisée dans les accès douloureux et a une durée d'action de 4h. Il existe également sous forme intraveineuse.

- Le chlorhydrate d'hydromorphone (Sophidone®) est un opioïde agoniste dont le rapport d'équianalgésie avec la morphine est de 7,5. Son délai d'action est de 2 heures et la durée d'action de 12 heures. Il est utilisé en 2^e intention dans les douleurs cancéreuses en cas de résistance ou intolérance à morphine. (Vuillet-A-Ciles et al, 2013) (Perrot et al, 2014)

Coefficients de conversion des principaux opioïdes de niveaux 2 et 3 OMS		
DCI*	Coefficient de conversion	Equivalence de dose de morphine orale
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Morphine orale	1	Opoïde de référence
Morphine IV	3	3.33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Morphine SC	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine orale
Hydromorphone	7.5	4 mg d'hydromorphone ~ 30 mg de morphine orale
Fentanyl Transdermique		Un patch de 25 µg/h = 60 mg de morphine orale

* Dénomination Commune Internationale

Tableau 2- Coefficients de conversion approximatifs des principaux opioïdes par voie orale (Soins palliatifs en Franche-Comté)

Libération immédiate (LI)	
Morphine	<u>Sulfate de morphine</u> : Actiskenan®, Sevedrol® et Oramorph®
Oxycodone	Oxynorm®
Fentanyl	<u>Transmuqueux</u> : voir ci-dessous

Tableau 3- Les spécialités opioïdes à libération immédiate

2. Le fentanyl transmuqueux

2.1. Historique du fentanyl

Le fentanyl est un dérivé de la pipéridine, dont les propriétés analgésiques sont **100 fois plus puissantes que celles de la morphine**. Sa nomenclature est la suivante : *N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl)-N-phenyl-propanamide*, et sa formule moléculaire: $C_{22}H_{28}N_2 O$.

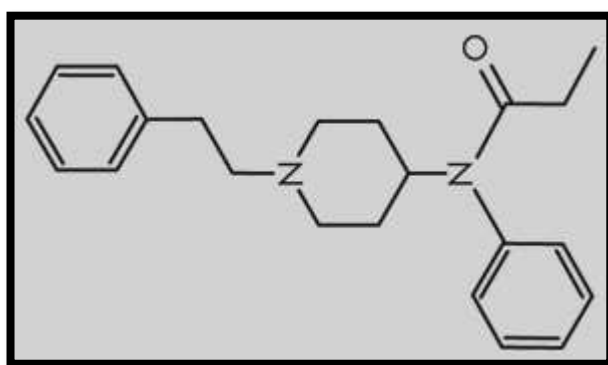


Figure 3- Structure moléculaire du fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde de synthèse, lipophile et de courte durée d'action, développé en 1956, par l'équipe du Dr Paul Janssen. Cette molécule a largement contribué au développement de l'anesthésie, en étant le morphinique de référence durant 30 ans en anesthésie et analgésie obstétricale, avant d'être supplantée par le sufentanil. Depuis, 3 dérivés ont été commercialisés, plus puissants encore que le fentanyl: le sufentanil (Sufenta®) cité précédemment, le remifentanyl (Ultiva®) et l'alfentanyl (Rapifen®). La voie intraveineuse est encore actuellement réservée à l'usage anesthésique hospitalier.

La forme transdermique du fentanyl apparaît sur le marché en 1997, avec la commercialisation des patchs de Durogesic® et Matrifen® (12, 25, 50, 75, 100µg). Ces spécialités sont indiquées dans le traitement des douleurs de fond d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques. Du fait de sa grande lipophilie, le fentanyl contenue dans le patch diffuse de façon continue sur une période de 72h.

En 2002, apparaissent sur le marché les formes transmuqueuses buccales et nasales du fentanyl, destinées à la prise en charge des accès douloureux paroxystiques. La pharmacocinétique du fentanyl transmuqueux, définie par un délai d'action rapide et une durée d'action courte est plus adaptée pour le traitement des douleurs aiguës du cancer que les molécules jusqu'à présent disponibles et notamment les opioïdes oraux à libération immédiate. En effet, Le profil pharmacocinétique de ces derniers associe une analgésie retardée de 30 minutes à 1 heure et un pic d'effet de 40 à 60 minutes. Le citrate de fentanyl par voie orale transmuqueuse est le premier médicament développé spécifiquement pour le traitement des ADP avec un profil pharmacocinétique qui se rapproche de celui des ADP. (Chevalier, 2006)

Il a été démontré que l'effet analgésique du fentanyl transmuqueux est plus efficace que la morphine orale à libération normale. Le choix courant de la morphine orale résulte davantage d'une habitude de prescription, alors qu'aucun essai n'a démontré que la morphine, l'hydromorphone ou l'oxycodone ne sont supérieures à un placebo dans le traitement des ADP : leur délai d'action est trop long. Dès 2002, l' HAS parlait de la forme transmuqueuse comme rendant un service médical rendu important. (Guirimand, 2011)

2.2. Pharmacologie du fentanyl transmuqueux

2.2.1. Pharmacodynamie

Le fentanyl est un agoniste morphinomimétique pur, qui agit essentiellement sur les récepteurs μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. L'effet thérapeutique s'exerce essentiellement au niveau du système nerveux central.

Les effets analgésiques du fentanyl sont corrélés à sa concentration sanguine, en tenant compte du délai de la pénétration dans le SNC et de la sortie de celui-ci. Une fois passée dans le sang, la molécule doit donc franchir la barrière hémato encéphalique pour atteindre les récepteurs cibles.

L'affinité caractérise la capacité d'une molécule à se fixer sur un récepteur et conditionne sa puissance. Ainsi le fentanyl a une affinité cinq fois supérieure à celle de la morphine et dix fois inférieure à celle du sufentanil.

L'activité intrinsèque mesure l'effet pharmacologique résultant de cette liaison : plus l'activité intrinsèque est élevée et plus la concentration nécessaire pour obtenir l'effet souhaité sera faible. Le fentanyl et ses dérivés possèdent une activité intrinsèque plus forte que la morphine : il doit occuper un nombre plus faible de récepteurs que la morphine pour une activité équivalente. Ainsi, la dose de fentanyl nécessaire pour provoquer des effets indésirables sera plus faible.

Les opioïdes augmentent généralement le tonus des muscles lisses des voies urinaires, mais l'effet global est variable, induisant dans certains cas une miction impérieuse et dans d'autres une dysurie.

2.2.2. Pharmacocinétique

Le fentanyl est une substance très lipophile. Son absorption se fait rapidement par voie transmuqueuse puis plus lentement par le tractus gastro intestinal. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

❖ *Absorption*

La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl transmuqueux par **voie orale** après utilisation comprend une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale et une absorption plus lente du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal.

Seulement 25% à 50% de la dose totale de ce médicament sont absorbés rapidement à travers la muqueuse buccale. Le reste (soit environ 75%) est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit environ 25% de la dose totale) échappe à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient alors disponible sur le plan systémique.

Les **solutions nasales** telles que Pecfent® ou Instanyl® présentent quelques caractéristiques particulières :

La zone respiratoire des fosses nasales présente une surface importante (130 cm²) richement vascularisée par quatre artères. Les molécules de bas poids moléculaire ont un transport passif au travers de cet épithélium. Ces particularités permettent :

- l'absence d'une dégradation du fentanyl par un premier passage hépatique,
- un délai d'action rapide du fait d'une absorption importante de la muqueuse nasale,
- et une voie d'administration non invasive, indolore et avec très peu de contre-indications.

Cette voie est une solution alternative pour les patients ne tolérant pas les traitements per os, et plus particulièrement les formes fentanyl transmuqueux sèches, du fait d'une sécheresse ou de complications buccales qui sont fréquentes chez les patients souffrant de cancer. (Picard et Viillard, 2011)

❖ *Distribution*

Le fentanyl se répartit rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis est redistribué de façon plus lente vers les muscles et le tissu adipeux. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80-85%. Il n'y a pas d'accumulation de fentanyl dans la muqueuse buccale et nasale.

❖ *Biotransformation*

Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique.

❖ *Elimination*

L'élimination d'un médicament dépend de son volume de distribution (Vd) et de sa clairance. Pour les morphiniques, le volume de distribution est principalement constitué par les muscles, territoire bien vascularisé. Mais plus la molécule est liposoluble comme le fentanyl et plus le Vd est grand. L'élimination lente du fentanyl contraste avec sa courte durée d'action. Le fentanyl s'élimine rapidement du cerveau car sa liposolubilité lui permet de repasser rapidement la barrière hémato encéphalique dans l'autre sens et va s'accumuler dans les muscles et les graisses d'où il peut circuler à nouveau secondairement vers le cerveau.

Environ 80% du fentanyl sont excrétés dans les urines principalement sous forme de métabolite inactif. Moins de 10% sont excrétés sous forme inchangée et une très faible portion est éliminée dans les fèces sous forme de métabolites.

Spécialité	Biodisponibilité	Tmax	½ vie d'élimination terminale
Abstral®	50%	30-75mn	20h
Actiq®	50%	20-40mn	7h
Effentora®	65%	env 46mn	22h
Recivit®	70%	50-90mn	12h
Breakyl®	71%	env 60mn	14h
Instanyl®	89%	12-15mn	3-4h
Pecfent®	120%	15-20mn	Selon la dose

Tableau 4- Caractéristiques pharmacocinétiques des spécialités de fentanyl transmuqueux

2.3. Les spécialités commercialisées de fentanyl transmuqueux

Il existe actuellement 7 spécialités des citrates de fentanyl (Vidal, 2016) absorbées par voie transmuqueuse commercialisées en France, dont 5 sont destinées à la voie buccale et 2 à la voie nasale, chacune déclinée en plusieurs dosages. Leurs caractéristiques sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 5- Caractéristiques propres à chaque spécialité

Spécialités	Mode d'administration*	Délai et durée d'action	AMM
Abstral® 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg	<i>Comprimés sublinguaux.</i> Les comprimés doivent être placés directement sous la langue (humectée si besoin avec de l'eau), le plus loin possible. Ils ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être mâchés ni sucés. Ne pas manger ni boire avant la dissolution complète du comprimé sublingual. Dissolution complète en moins d'1mn	Délai : 15mn Durée : 2-4h	AMM en 2009 SMR : Important ASMR V
Actiq® 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg	<i>Comprimé avec applicateur buccal.</i> Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. A l'aide de l'applicateur, il faut déplacer le comprimé contre la muqueuse de la joue afin d'optimiser l'exposition au principe actif. Laisser fondre le comprimé d'Actiq® au contact de la muqueuse, sans le sucer, ni le mâcher ou le croquer. Dissolution complète en maximum 15mn	Délai : 5-10mn Durée 2-4h	AMM en 2002 SMR : Important ASMR III
Effentora® 100, 200, 400, 600,800 µg	<i>Comprimé gingival</i> Le comprimé doit être placé entre la joue et la gencive ou sous la langue. Dissolution complète en 10-15mn	Délai : 10mn Durée : 2h	AMM en 2008 SMR : Important ASMR V
Recivit® 67, 133, 267, 400, 533, 800µg	<i>Comprimé sublingual</i> Le comprimé doit être placé sous la langue le plus loin possible. Dissolution en 15-30mn	Délai : 6mn Durée : 1h	AMM en 2014 SMR : Important ASMR V
Instanyl® 50, 100, 200 µg	<i>Solution pour pulvérisation nasale</i> Flacon pulvérisateur délivrant à chaque prise une dose de fentanyl de 50, 100, 200 µg selon la présentation, absorbée à travers la muqueuse nasale. Ne pas se moucher immédiatement après la prise. Patient en position debout ou semi assise. Le patient doit être averti qu'il peut ne pas sentir l'administration de la pulvérisation. En cas de doute ils ne doivent pas se ré-administrer de doses.	Délai : 10mn Durée 1h	AMM en 2009 SMR : Important ASMR V

Spécialités	Mode d'administration	Délai et durée d'action	AMM
Pecfent® 100, 400 µg	<i>Solution pour pulvérisation nasale</i> Flacon pulvérisateur délivrant à chaque prise une dose de fentanyl 100 ou 400 µg selon la présentation, absorbée à travers la muqueuse nasale. Ne pas se moucher immédiatement après la prise. Patient en position debout ou semi assise. Le patient doit être averti qu'il peut ne pas sentir l'administration de la pulvérisation et qu'il doit donc se fier au « clic » sonore et au nombre affiché par le compteur pour avoir la confirmation de la délivrance d'une pulvérisation	Délai : 10mn Durée : 1h	AMM en 2010 SMR : Important ASMR V
Breakyl® 200, 400, 600, 800, 1200 µg	<i>Film orodispersible.</i> Le film doit être placé face interne de la joue après avoir humidifié celle-ci. Dissolution complète en 15 à 30 mn	Délai : non précisé Durée : 1h	AMM en 1011 SMR : Important ASMR V

* Pour les formes en comprimé, les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse avant la prise. Il est déconseillé de manger ou boire avant la dissolution complète du comprimé.

S'il reste des morceaux après 30mn, le patient peut les avaler avec un peu d'eau.

Les 7 spécialités présentées ci-dessus ont la même indication. La diversité des formes d'administration permet de constituer une alternative lorsque l'administration pose un problème.

Par exemple chez les patients souffrant de mucites ou de lésions bucco-gingivales risquant d'accroître l'absorption du principe actif, la voie nasale peut être utilisée avec Pecfent® ou Instanyl®. Elle peut également être un recours chez les personnes ayant du mal à observer l'administration du comprimé par voie orale (vomissement, invalidité...).

Si le service médical rendu par ces molécules est important, aucune de ces 7 spécialités n'a montré un avantage clinique par rapport aux autres. Leur taux de remboursement par la sécurité sociale est de 65%. (HAS, 2014) (OMÉDIT centre, 2015)

Plusieurs études montrent un soulagement de la douleur plus rapide après traitement par une forme intranasale qu'après un traitement de fentanyl transmuqueux par voie orale, mais leurs limites méthodologiques rendent l'interprétation des résultats difficile. (Labreze et al, 2011)

2.3.1. Indications

Les 7 spécialités de fentanyl absorbées par voie transmuqueuse répondent à la même indication :

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

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

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

Le citrate de fentanyl transmuqueux ne doit pas être utilisé :

- pour équilibrer ou traiter une douleur de fond,
- chez un patient naïf de morphine.
- chez des patients traités avec des opioïdes administrés par voie intraveineuse, et notamment avec une pompe PCA qui par définition, permet un soulagement efficace des ADP. (Poulain et al, 2011) (Perrot et al, 2014)

2.3.2. Posologie - titration

L'objectif de la titration est de déterminer la dose adéquate pour le traitement de l'ADP. Cette dose permettra une analgésie efficace pour des effets indésirables moindres. L'augmentation des posologies se fait par palier, sous surveillance étroite. Elle est différente selon les spécialités. Il n'a pas été possible d'établir de corrélation entre la dose de fentanyl transmuqueux efficace et la dose du traitement opioïde de fond.

Avant de déterminer la posologie adéquate du médicament, il est nécessaire de s'assurer que **les douleurs chroniques sont bien contrôlées par un traitement morphinique de fond** et que le patient ne présente **pas plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour**. Au-delà, le traitement de fond doit être revu.

L'intensité de la douleur étant par définition très variable d'un ADP à l'autre, il est illusoire de croire que les ADP pourront être tous traités par une seule et même dose fixe. En revanche, rechercher la plus petite dose efficace bien tolérée, permet de limiter les effets indésirables pour une forme galénique donnée.

Figure 4- Titration de l'Actiq® (CHU Rouen)

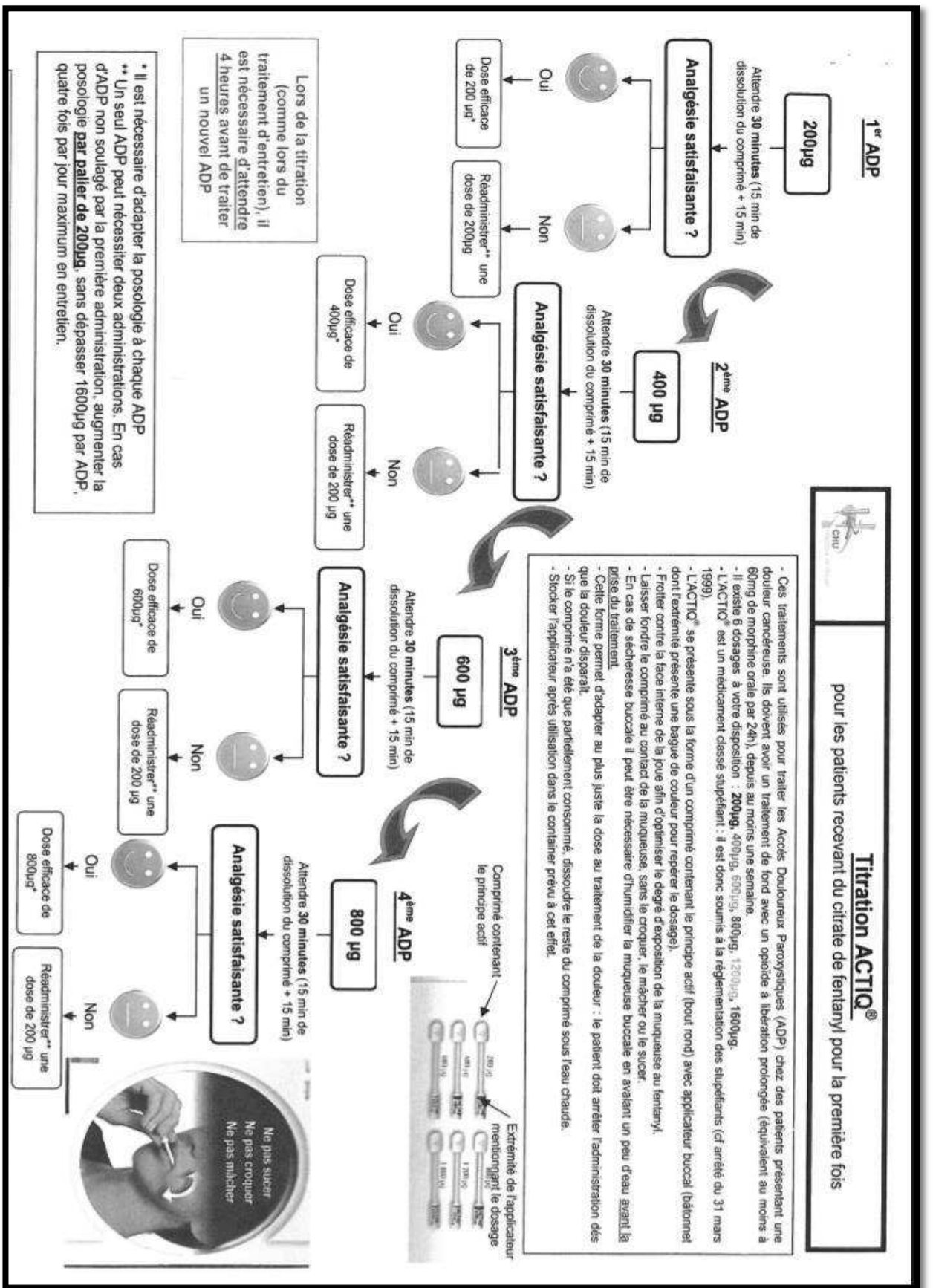


Figure 5- Titration de l'Instanyl® (CHU Rouen)

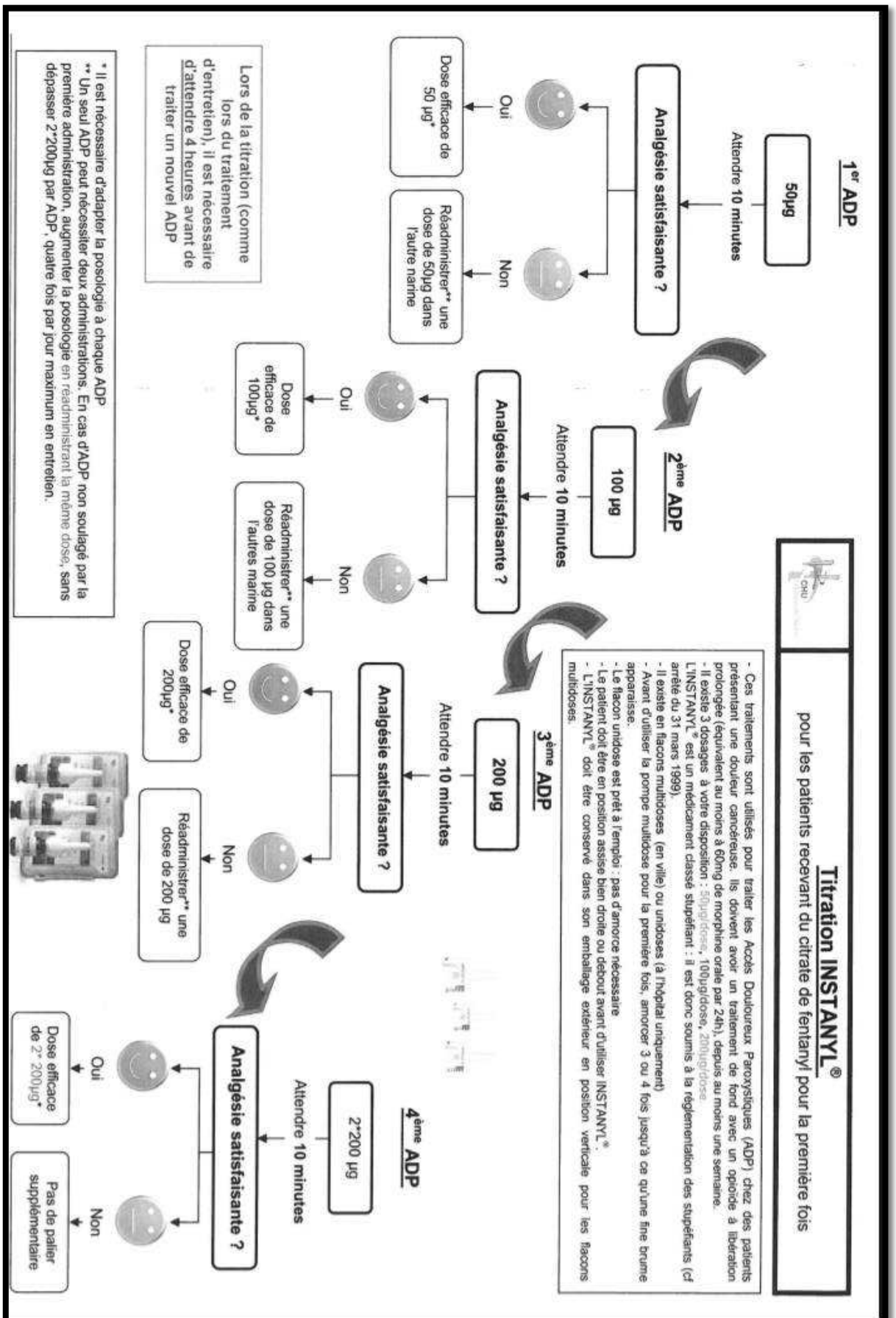


Figure 6– Titration de l'Abstral® (CHU Rouen)

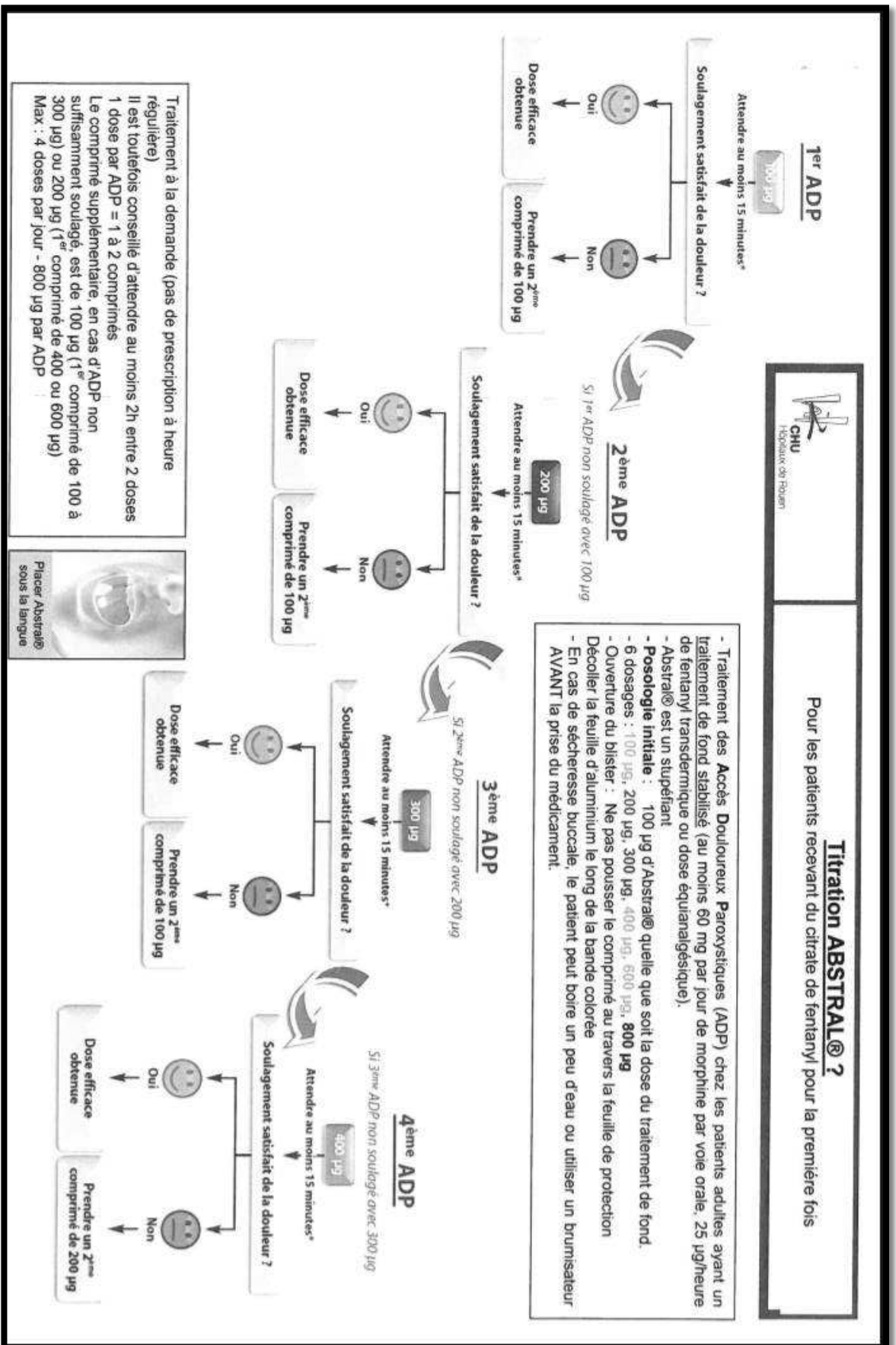


Figure 7- Schéma de titration pour Effentora® et Recivit® (HAS, 2009a) (HAS, 2014b)

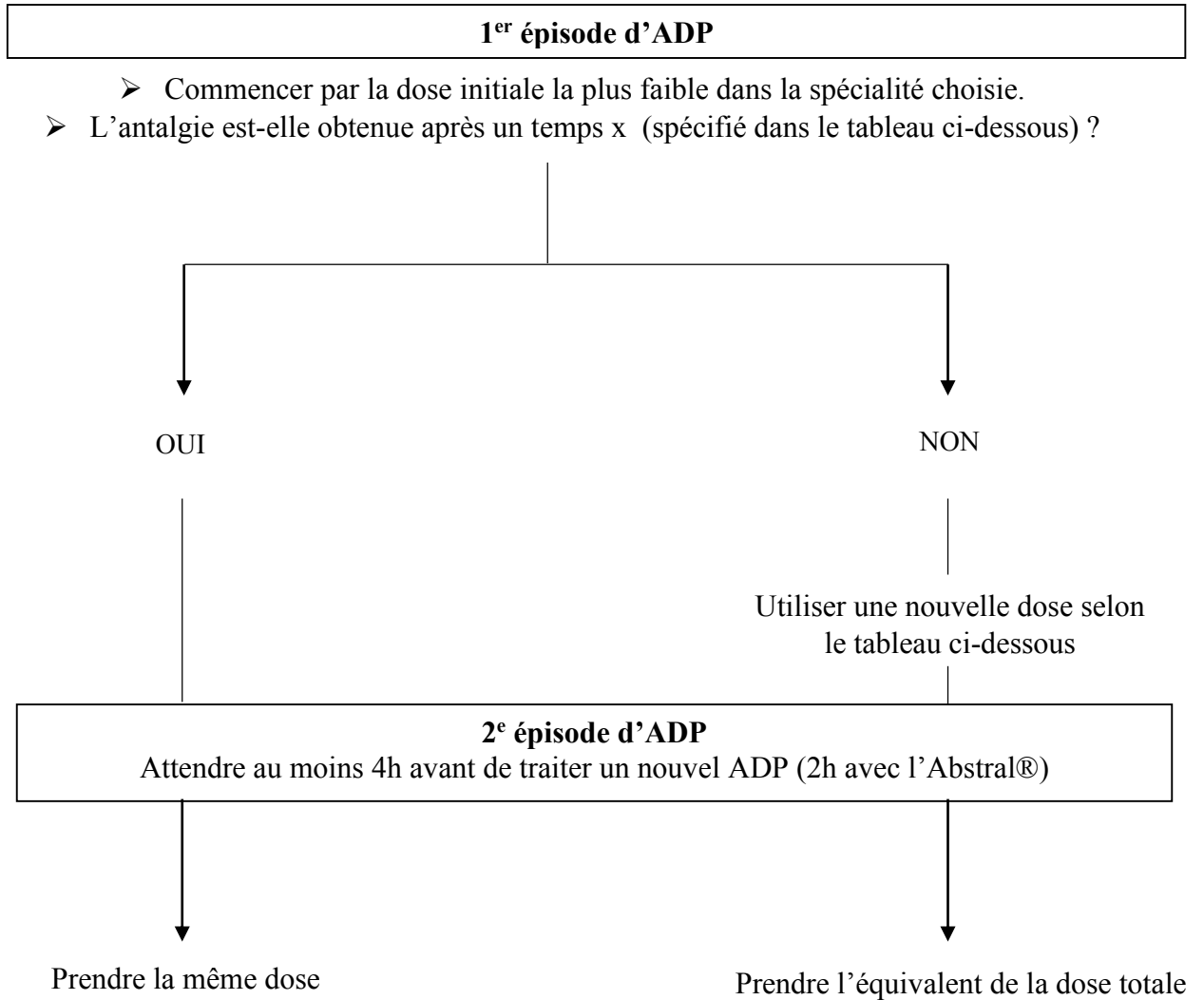
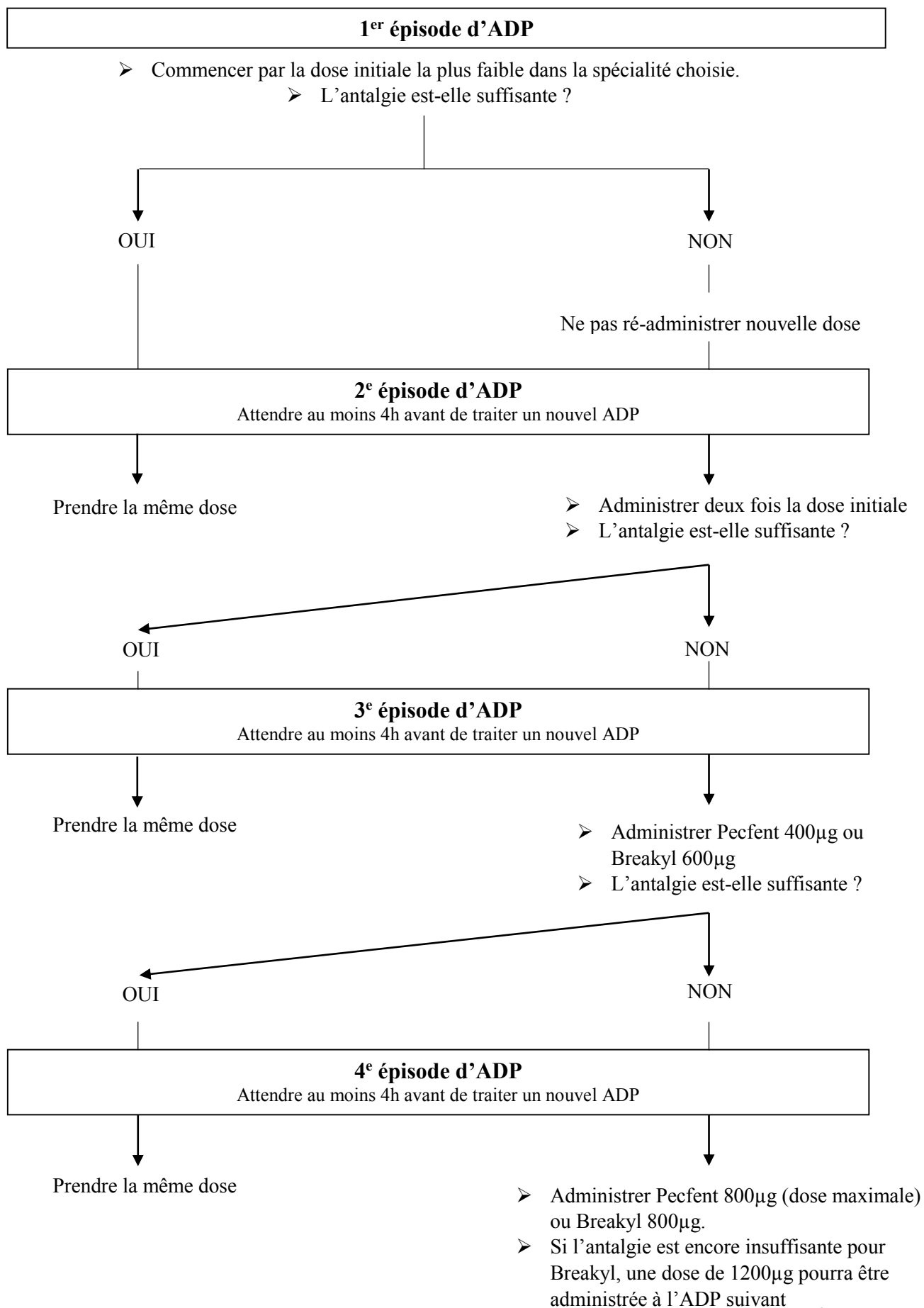


Tableau 6- Titration de l'Effentora® et du Recivit®

Spécialités	Temps x nécessaire avant évaluation de l'antalgie et nouvelle prise éventuelle	1ere dose → 2° dose
Effentora®	15mn après dissolution (soit jusque 30mn après mise en place du comprimé) (HAS)	100µg→100µg 200µg→200µg 400µg→200µg 600µg→200µg 800µg→ x
Recivit®	15 à 30mn suivant l'administration du 1 ^{er} comprimé	133µg → 133µg 267µg → 133µg 400µg → 133µg 533µg → 267µg 800µg → x

Figure 8 - Schéma de titration pour Pecfent® et Breakyl®. (HAS, 2012) (HAS, 2011)



Lors de la phase de titration le fentanyl peut être utilisé une deuxième fois dans un même épisode pour Abstral®, Actiq®, Effentora®, Recivit®, Instanyl® lorsque la première dose ne soulage pas la douleur. En revanche pour Breakyl® et Pecfent®, une seule utilisation est autorisée par épisode. (HAS, 2009b) (HAS, 2009c) (HAS, 2010)

Traitement d'entretien

Quand la dose efficace est déterminée (c'est-à-dire que l'ADP est soulagé par une seule unité de fentanyl en moyenne), l'utilisation du fentanyl transmuqueux est limitée à **4 unités par jour ou moins**. Elles doivent être séparées d'au moins 4 heures (2 heures pour l'Abstral®).

La dose d'entretien peut être réajustée si le patient n'est pas soulagé par une dose sur plusieurs accès consécutifs. Si le patient présente de façon régulière plus de 4 ADP par jour, il peut être nécessaire de revoir le traitement de fond associé.

Arrêt du traitement par fentanyl transmuqueux ou substitution

Dans la mesure où le patient continue à prendre son traitement morphinique de fond pour les douleurs chroniques, le traitement par fentanyl transmuqueux peut généralement être arrêté immédiatement s'il n'est plus nécessaire, sans décroissance de doses.

En revanche, dans le cas où le patient arrête tous les traitements opioïdes en même temps, le protocole d'arrêt progressif des opioïdes doit tenir compte de la dose de fentanyl transmuqueux afin d'éviter le syndrome de sevrage.

Les 7 spécialités citées ci-dessus présentant un profil d'absorption différent, on ne peut substituer un produit par un autre dans un rapport 1/1 : **il n'existe pas d'équianalgésie entre les molécules**. Il est donc nécessaire de refaire une titration spécifique étant donné la variation des biodisponibilités.

2.3.3. Contre-indications

Les contre-indications communes aux 7 spécialités de fentanyl transmuqueux sont les suivantes :

- Hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients.
- Patient ne recevant pas de traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystique
- Administration concomitante ou interrompue depuis moins de deux semaines, d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), en raison de la potentialisation sévère et imprévisible des analgésiques morphiniques par les IMAO.
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction des voies aériennes.

Il existe également des contre-indications **spécifiques aux formes à pulvérisation nasale** :

- Radiothérapie antérieure du visage
- Episodes récurrents d'épistaxis

2.3.4. Précautions d'emploi

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité n'ayant pas été prouvées chez les patients âgés de moins de 18 ans (16 ans pour l'Actiq®), l'utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée.

Il est nécessaire de conserver toutes les unités hors de portée des jeunes enfants, la dose pouvant être mortelle chez l'enfant. Des cas de décès ont été rapportés chez des enfants ayant accidentellement ingéré du fentanyl transmuqueux.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique :

Il convient d'être particulièrement prudent pendant la phase de titration dans cette population. L'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale, et d'autre part, diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés.

Utilisation chez le sujet âgé :

Les sujets âgés se sont avérés plus sensibles aux effets du fentanyl administré par voie intraveineuse. Par conséquent, la titration impose des précautions particulières chez ces patients. Le fentanyl est éliminé plus lentement chez le sujet âgé et sa demi-vie terminale d'élimination est plus longue ; cela peut ainsi entraîner une accumulation du principe actif et majorer les risques d'effets indésirables.

Grossesse et allaitement :

L'innocuité du fentanyl durant la grossesse n'a pas été démontrée. Le fentanyl doit donc être utilisé au cours de la grossesse uniquement en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne), car il franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le fœtus ou le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 48 heures après la dernière administration du fentanyl.

Autres précautions d'emploi :

Il est recommandé d'être prudent lors de la titration chez les patients atteints de broncho-pneumopathie obstructive ou d'une autre pathologie pouvant entraîner un arrêt respiratoire.

Il convient d'être prudent également chez les patients présentant des lésions buccales ou mucites, du fait d'un risque d'augmentation de l'exposition systémique du médicament, avec les formes transmuqueuses orales. On préférera dans ce cas les formes à pulvérisations nasales (Pecfent® et Instanyl®).

2.3.5. Interactions médicamenteuses

Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale.

- Les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 comme les macrolides, les antifongiques azolés et certains inhibiteurs de protéases sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale, et de diminuer sa clairance systémique, provoquant ainsi des effets morphiniques accrus et prolongés.
- L'administration concomitante d'inducteur du CYP3A4 peut réduire l'efficacité du fentanyl.
- L'administration simultanée de fentanyl transmuqueux et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit.
- Des syndromes de sevrage peuvent survenir chez les patients traités par citrate de fentanyl après l'administration d'antagonistes de la morphine (tel que naloxone) ou d'antalgiques agonistes/antagonistes mixtes (ex : buprénorphine, nalbuphine etc.) qui possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques.

- L'administration simultanée de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou un IMAO, peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique ; une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Il existe des interactions médicamenteuses plus **spécifiques aux solutions nasales Instanyl®** et Pecfent® :

- L'efficacité du fentanyl peut être réduite par l'utilisation concomitante d'oxymétazoline. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux car elle peut conduire le patient à s'administrer une dose plus forte que nécessaire.
- L'utilisation concomitante de fentanyl par voie nasale et d'autres médicaments (autres que l'oxymétazoline) administrés par voie nasale n'a pas été évaluée au cours d'essais cliniques. Toutefois, il est recommandé d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes traitées par voie nasale ou d'attendre au moins 15mn après l'administration du fentanyl par voie nasale.

2.3.6. Effets indésirables

Les effets secondaires typiques des morphiniques peuvent être observés lors de la prise de fentanyl transmuqueux, tels que nausées, constipation, somnolence et céphalées. Le plus souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la posologie adéquate.

Cependant, les études cliniques menées ayant eu pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit dans le traitement des ADP, les patients inclus ont reçu en même temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs de fond. Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par fentanyl transmuqueux.

La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance. La tendance au développement d'une accoutumance est extrêmement variable suivant les individus.

Le tableau suivant énumère les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques, durant les essais cliniques ou en post-marketing. Ils sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1000$ à $< 1/100$, fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 7- Les effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, œdème de la langue, œdème des lèvres
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Confusion, anxiété, hallucinations, dépression, labilité émotionnelle
Peu fréquent	Cauchemars, dépersonnalisation, troubles de la pensée, euphorie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, vertiges, céphalées
Fréquent	Perte de connaissance, convulsions, vertiges, myoclonie, sédation, paresthésies (incluant hyperesthésies/paresthésies péri-buccales), démarche anormale/incoordination, altération du goût
Peu fréquent	Coma, troubles de l'élocution
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels (vision floue, vision double)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Vasodilatation
Fréquence indéterminée	Bouffée vasomotrice, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée
Fréquence indéterminée	Œdème pharyngé, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales
Fréquent	Sécheresse buccale, dyspepsie, affections linguales (par exemple : sensation de brûlure, ulcères), flatulence, augmentation du volume de l'abdomen
Peu fréquent	Iléus, ulcérations de la bouche, caries dentaires, saignement gingival
Fréquence indéterminée	Perte de dent, rétraction gingivale, gingivites, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit, sueurs, éruptions cutanées
Peu fréquent	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	Réactions au site d'administration, y compris irritation, douleur et ulcère, malaise
Fréquence indéterminée	Fatigue, œdème périphérique
<i>Investigations</i>	
Fréquent	Perte de poids
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquent	Blessures accidentelles (par exemple : chutes)

Des réactions au niveau du site d'administration telles que des **saignements des gencives, des irritations locales, des douleurs et des ulcères** ont été rapportées depuis la commercialisation des différentes spécialités.

Tous les agonistes des récepteurs opioïdes μ , y compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante, par action directe au niveau bulbaire. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement opioïde de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets opioïdes. **Il est donc nécessaire que la prescription de fentanyl transmuqueux accompagne un traitement de fond morphinique bien équilibré.**

Or une **augmentation importante des cas de mésusage, notamment de prescription de fentanyl transmuqueux en l'absence d'un traitement de fond morphinique équilibré**, est observée depuis quelques années.

Les 7 spécialités de fentanyl transmuqueux sont soumises à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par ce suivi (du 1^{er} août 2011 au 31 décembre 2012), étaient liés à la voie d'administration, et étaient plus fréquents que les effets indésirables classiquement observés avec les opioïdes. Les principaux mésusages rapportés concernent une utilisation du fentanyl transmuqueux pour des **douleurs non cancéreuses**, une utilisation chez des patients ayant un **traitement de fond opioïde insuffisant** ou inexistant, et une prescription de **doses excessives** de fentanyl, **abus et pharmacodépendance**. (ANSM, 2013)

Nous pouvons effectivement penser que la particularité des formes galéniques transmuqueuses, comme par exemple le bâtonnet d'Actiq® ou les pulvérisations nasales, peut amener le patient à ne pas prendre conscience de l'importance de son traitement. Ceci, associé à la rapidité d'action de la voie transmuqueuse, peut conduire plus facilement le patient à des abus et une addiction. De plus le fentanyl étant 100 fois plus puissant que la morphine, les patients sont plus à risque de dépendance qu'avec des opioïdes à libération immédiate.

Cette augmentation de mésusage est préoccupante car elle expose les patients à un risque important d'effets indésirables liés au fentanyl. Si les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de cas d'intoxication pédiatrique, quelques cas ont été rapportés par le réseau de toxicovigilance. (ANSM, 2013)

2.3.7. Surdosages

Les symptômes apparaissant en cas de surdosage par fentanyl transmuqueux résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, les pertes de conscience, le coma, l'arrêt cardiorespiratoire, l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Le traitement du surdosage chez une personne n'ayant jamais reçu de traitement morphinique se fait par antagoniste morphinique (naloxone). Chez les patients recevant déjà un traitement morphinique de fond, l'utilisation d'un antagoniste morphinique expose à un risque de sevrage aigu, il convient donc d'être prudent.

Les spécialités Actiq® et Effentora® permettent une modulation de la dose absorbée, en arrêtant l'application ou en retirant le comprimé avant la fin de la dissolution.

2.3.8. Conditions de prescription

Les 7 spécialités de fentanyl transmuqueux sont soumises aux règles de prescription des stupéfiants.

La prescription est limitée à 28 jours et se fait sur ordonnance sécurisée. La délivrance est fractionnée en 7 jours maximum sauf mention contraire du médecin : « délivrance en une fois ».

Dans le cadre d'une prescription hors AMM (nouvelle loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé), le médecin :

- à l'obligation d'informer le patient
 - que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM et qu'il y a absence d'alternative médicamenteuse appropriée.
 - des effets indésirables majorés et des risques encourus.

- doit porter sur l'ordonnance la mention « prescription hors autorisation de mise sur le marché », motiver sa prescription dans le dossier médical et informer le patient sur les conditions de non prise en charge par l'assurance maladie. (OMÉDIT centre, 2015)

2.4. Place dans la stratégie thérapeutique

Le fentanyl transmuqueux a largement fait preuve de son efficacité mais pourtant il reste en marge dans le traitement des ADP.

Les spécialités utilisées le plus souvent sont la morphine ou oxycodone à libération immédiate. Cela relève davantage d'une habitude d'utilisation chez les prescripteurs, que d'un refus d'utilisation du fentanyl transmuqueux.

Comme le montre l'étude ADEPI menée en 2010 chez 512 patients atteints de cancer, la prise en charge des ADP est insuffisante (Poulain et Fallet, 2011) (Perceau, 2010) :

- ✓ 85.3% des patients souffrent d'accès douloureux paroxystiques,
- ✓ 44.4% des patients présentent 2 à 4 ADP par jour.
- ✓ la durée moyenne d'un ADP se situe entre 15 et 30 minutes pour 40.5% des patients.
- ✓ 33% des patients ne prennent pas de traitement à chaque ADP.

Nous pouvons observer dans le tableau suivant les caractéristiques des différents opioïdes utilisés dans le traitement des accès douloureux paroxystiques.

Tableau 8- Caractéristiques des opioïdes utilisés dans les traitements des ADP. Bennett 2005

Table 1 Characteristics of Immediate-Release Opioids Useful for Breakthrough Pain (BTP)				
	Immediate-Release opioid	Onset of Analgesia	Duration of Effect	Advantages (A)/Disadvantages (D)
<p>Hydrophilic</p> <p>Lipophilic</p>	Morphine (oral)	30-40 minutes	4 hours	A — available in multiple dosage forms, liquid concentrate D — slow onset of analgesia for idiopathic BTP
	Oxycodone (oral)	30 minutes	4 hours	Same as morphine
	Hydromorphone (oral)	30 minutes	4 hours	D — no liquid concentrate, slow onset of analgesia for idiopathic BTP
	Methadone (oral)	~10-15 minutes	4-6 hours	A — faster onset of analgesia in one small study D — complex pharmacology, pharmacokinetics
	Fentanyl (transmucosal)	~5-10 minutes	1-2 hours	A — fastest onset of analgesia D — requires ongoing patient cooperation in use

Le fentanyl transmuqueux par sa rapidité d'action se rapproche le plus du profil des ADP qui dans 50% des cas ont une durée inférieure à 30 minutes. Les autres opioïdes oraux à libération immédiate ont un délai d'action de 30mn à 1h et commencent donc la plupart du temps à agir alors que l'accès est terminé. Ces derniers ne sont donc pas adaptés aux ADP d'installation rapide, mais ils peuvent être utiles en revanche pour les ADP de plus longue durée ou en traitement préventif pour les douleurs induites et prévisibles.

Les formes transmuqueuses témoignent d'une efficacité supérieure par rapport au placebo et à la morphine à libération immédiate dans les 45 premières minutes de l'accès douloureux. (Guirimand, 2011) (Zappetella et al, 2015)

Le principal inconvénient des spécialités de fentanyl transmuqueux résulte **des effets indésirables liés à la voie d'administration**, ainsi que de la **difficulté de prise des comprimés** pour les formes orales, qui nécessitent que le patient soit suffisamment autonome pour manier le produit. Cette difficulté de prise et la méconnaissance du produit peuvent conduire à un **mésusage entraînant une dépendance et accoutumance**.

Une étude réalisée en 2011 dans 6 unités d'hospitalisation du CHU de Grenoble relate la satisfaction des patients et soignants vis à vis de différentes formes de fentanyl transmuqueux (Abstral®, Actiq®, Effentora® ; Instanyl®) sur 4 mois et demi (Courières, 2011) :

- L'Actiq® est de moins en moins utilisé du fait de sa difficulté d'administration, une trop grande proportion de l'absorption se fait par résorption digestive. La gestuelle à employer est complexe notamment pour les patients fatigués.
- Il existe des difficultés d'ouverture pour toutes les formes.
- La forme Instanyl® semble pour les patients, avoir un intérêt en termes d'autonomie. Mais pour les soignants, cette autonomie est associée à un risque d'abus. Cette forme est perçue par les patients comme invasive et moins efficace.

2.5. Données de consommation en Haute-Normandie

Selon les données démographiques, on compte au 1^e janvier 2015, 523 officines. (Ordre national des pharmaciens, 2016)

D'après les données transmises par la CPAM portant sur l'année 2014, le nombre de pharmacies ayant délivré du fentanyl transmuqueux au moins une fois est de **350**, soit 67% des officines.

Pour 62% de ces pharmacies, les délivrances n'ont été effectuées que pour un seul et même patient, quelles que soient la ou les spécialités. Seulement **3%** des pharmacies ont délivré du fentanyl transmuqueux à 5 patients ou plus.

Le nombre d'assurés ayant eu au moins une délivrance de fentanyl transmuqueux est de **512**. A noter que certains patients ont pu aller dans plusieurs pharmacies.

Dans le tableau suivant sont représentés les dosages et conditionnements les plus délivrés pour chaque spécialité :

Tableau 9- Dosages et conditionnements les plus délivrés par spécialité

Spécialités	Nombre d'assurés pour la spécialité (les assurés ont eu au moins une délivrance de la spécialité concernée)
Breakyl® 200ug film orodisp (bte 10)	7
Recivit® 133 µg cpr subling bte (15 ou 30)	3
Actiq® 200µg cpr (bte 3)	97
Abstral® 100µg cpr (bte 30)	88
Effentora® 100µg cpr (bte 28)	48
Instanyl® 50µg sol nasale	148
Pecfent® 100µg sol nasale	37

L'Instanyl® est la spécialité la plus fréquemment délivrée, suivi de l'Actiq® et de l'Abstral®. Les spécialités comme Breakyl® et Recivit®, qui sont les plus récentes et donc les moins connues, ne sont que rarement délivrées par rapport aux autres.

Ces données de consommation montrent que les délivrances de fentanyl transmuqueux restent très occasionnelles en Haute-Normandie, et reflètent ainsi une « sous »-prescription au vu de l'estimation de la population cible de ces thérapeutiques.

PARTIE 2 : Etude

« Dispensation du fentanyl transmuqueux en officine : analyse pharmaceutique et conseils aux patients »

1. Contexte

Le fentanyl transmuqueux apporte un réel bénéfice dans la prise en charge des ADP. Néanmoins ces spécialités sont souvent sous-utilisées ou utilisées hors AMM.

Pour rappel, le fentanyl est indiqué dans le traitement des ADP chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Trois conditions doivent donc être réunies pour justifier l'utilisation de fentanyl transmuqueux :

- ADP
- Pathologie cancéreuse
- Traitement de fond morphinique équilibré.

L'absence de pathologie cancéreuse et de traitement de fond morphinique sont des cas de mésusage qui peuvent être associés à des doses excessives, des abus et de la pharmacodépendance.

Après avoir constaté une augmentation des cas de mésusage du fentanyl transmuqueux, l'Assurance Maladie (AM) a réalisé sur une période de 12 mois, du 01/09/2011 au 31/08/2012, une analyse des délivrances de fentanyl transmuqueux réalisées en Haute Normandie.

L'étude a inclus 885 patients, parmi lesquels 55.6% (soit 492) ont reçu du fentanyl transmuqueux prescrit dans le respect de l'AMM contre **44.4% hors AMM** (soit 393).

Les cas de prescriptions hors-AMM étaient répartis comme suit :

- Dans **30.8%** des cas, il y avait bien un traitement de fond opioïde mais la prescription était hors indication cancéreuse.
- Dans **3.6%** des cas, il y avait bien une indication cancéreuse mais pas de traitement de fond opioïde associé.
- Dans **9.9%** des cas, la prescription est hors indication cancéreuse ET **sans traitement de fond opioïde.**

L'étude réalisée conjointement en Haute et Basse Normandie, a conclu à **1 cas sur 2 en moyenne** (49.6%), de prescription de **fentanyl transmuqueux hors AMM**. En conséquence, l'assurance maladie a estimé le remboursement de façon injustifiée pour un montant de 1 019 656 euros sur 12 mois. (Annexe 2)

Le mésusage augmente le risque d'effets indésirables et de pharmacodépendance chez les patients.

Les principaux mésusages observés sont :

- une utilisation du fentanyl transmuqueux pour des **douleurs non cancéreuses**,
- une utilisation chez des patients ayant un **traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant**
- une prescription de **doses excessives de fentanyl**, un dépassement du nombre maximal de prises journalières.

Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont été rapportés, en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse. Des cas de décès dans des circonstances suspectes notamment des contextes de mésusage ou de contre-indication ont également été rapportés.

Le pharmacien est le professionnel de santé qui a pour mission de dispenser le médicament au patient. La dispensation est un acte pharmaceutique associant à la délivrance des médicaments, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.

De plus en plus, le rôle du pharmacien évolue vers la validation du traitement médicamenteux en s'assurant que la prescription est appropriée, la plus efficace possible, la plus sécuritaire et pratique pour le patient. L'analyse pharmaceutique est une mesure de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse.

Le conseil aux patients, visant notamment à améliorer l'observance, est aussi une part importante du rôle du pharmacien et contribue à l'efficacité et à la sécurité des thérapeutiques.

L'intérêt et le rôle du pharmacien dans la dispensation de médicaments tels que le fentanyl transmuqueux sont d'autant plus importants que ces médicaments nécessitent des manipulations et adaptations par le patient et présentent des risques de toxicité et de mésusage non négligeables.

L'Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique de Haute-Normandie (OMÉDIT) est un dispositif régional d'appui, d'évaluation et d'expertise scientifique placé auprès de l'agence régionale de santé (ARS).

L'OMÉDIT a pour mission d'animer une politique coordonnée de bon usage des produits de santé et de bonnes pratiques en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ses actions sont menées de façon pluridisciplinaire avec les professionnels de santé des secteurs hospitaliers publics et privés, les tutelles et désormais les professionnels de la ville et du médico-social avec la volonté d'optimiser la qualité de prise en charge du patient.

Dans le cadre de ses missions, l'OMÉDIT Haute-Normandie a été sollicité par le service de Médecine Palliative du CHU de Rouen pour réaliser une enquête sur les conditions de dispensation du fentanyl transmuqueux en officine, étude qui fait l'objet de cette thèse.

2. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont dans un premier temps d'apprécier les connaissances des pharmaciens officinaux sur le fentanyl transmuqueux, puis dans un second temps d'étudier les pratiques de dispensation des ordonnances en ville. Cette étude a été menée auprès des officines de Haute Normandie sur une durée de 4 mois, à compter du 1^{er} juin 2015.

A l'issue de cette étude, des outils d'aide à la dispensation pour les pharmaciens d'officine et des fiches de bon usage à destination des patients seront discutés.

3. Méthodologie

Deux questionnaires ont été réalisés et diffusés sur une période de 4 mois à compter du 1^{er} juin 2015 :

- « Quiz connaissances »: ce questionnaire a été adressé à l'ensemble des pharmaciens de Haute-Normandie. Il comporte 6 questions de connaissances pharmaceutiques sur le fentanyl transmuqueux, et 6 questions sur les pratiques professionnelles à l'officine. L'objectif à travers ce quiz, était d'évaluer le niveau de connaissance de ces molécules, qui comme dit précédemment, ne sont que très rarement dispensées en officine, le besoin en terme de formation ainsi que les pratiques générales de dispensation. (Annexe 3)

Ce quiz permettait aux pharmaciens d'appréhender et de tester leurs connaissances sur ce sujet. A l'issue de la période d'étude, une fiche pédagogique de réponse au quiz a été réalisée et diffusée à environ 70% des pharmacies de Haute-Normandie.

- « Quiz ordonnance » : ce questionnaire était à remplir de façon associée à une ordonnance de fentanyl transmuqueux ayant été dispensé pendant les 4 mois (une seule ordonnance par patient étant prise en compte sur cette période). L'objectif était d'évaluer les pratiques associées à chaque dispensation, notamment l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, les interventions pharmaceutiques réalisées et conseils dispensés au patient. (Annexe 4)

Ces questionnaires ont été mis en ligne sur le site de l'OMéDIT Haute-Normandie, diffusés par mail et format papier principalement par la Cerp (grossiste répartiteur) ainsi que par un groupement de pharmaciens (Unipharm Haute Normandie). Un seul questionnaire par pharmacie a alors été envoyé.

Quelques pharmacies ont également été contactées en personne par du porte à porte.

Le Conseil Régional de l'Ordre ainsi que l'URPS Pharmaciens ont également été sollicités.

Le nombre de pharmacies touchées par le questionnaire est estimé à 350.

4. Résultats

4.1. Quiz connaissances

Environ 350 questionnaires ont été envoyés, sur une estimation de 512 pharmacies et 1344 pharmaciens en Haute-Normandie (données de recensement d'Octobre 2015). Environ 70% des pharmacies ont donc été touchées sur la région.

Au total **93 quiz connaissances** ont été renvoyés, soit un retour de 27% des questionnaires envoyés.

Les questionnaires représentent environ **16% des pharmacies** et **7% des pharmaciens de Haute-Normandie**. Ceci nous donne un premier aperçu des connaissances et pratiques pharmaceutiques sur le fentanyl transmuqueux dans les officines de la région.

Certaines réponses ont parfois dues être écartées pour cause de non-conformité.

4.1.1. Les connaissances pharmaceutiques

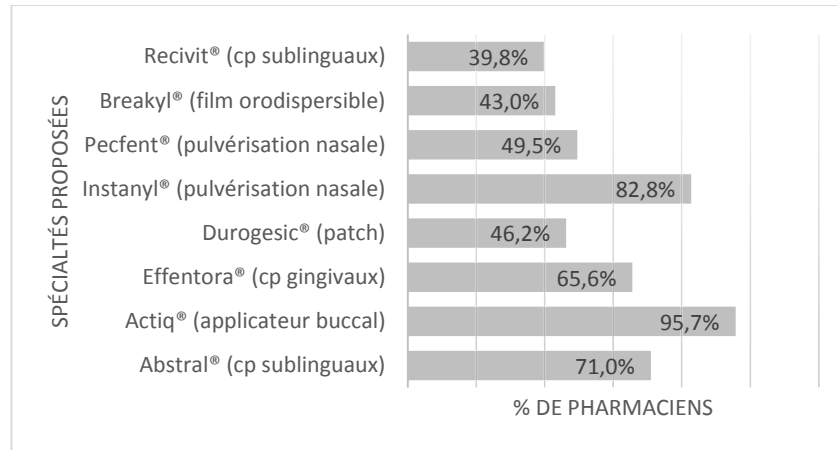
- Quelles sont les spécialités de fentanyl transmuqueux commercialisées en France ?

Parmi les 93 pharmaciens ayant participé au quizz, 20.5% des pharmaciens connaissent les 7 spécialités de fentanyl transmuqueux, 33.5% ne les connaissent que partiellement.

Presque la moitié des pharmaciens (46%) répondent à tort que le Durogesic® est une spécialité de fentanyl transmuqueux.

Les spécialités les plus souvent citées sont : l'Actiq®, l'Instanyl®, l'Abstral® et l'Effentora®.

Figure 9- Quelles sont les spécialités de fentanyl transmuqueux commercialisées en France ?



- Quelle est l'indication du fentanyl transmuqueux ?

Les réponses attendues à cette question sont les suivantes :

- Traitement toujours associé à un traitement de fond morphinique équilibré
- Traitement des ADP chez les patients cancéreux

Seuls 33.3% des pharmaciens connaissent l'indication exacte du fentanyl transmuqueux et ont coché les deux réponses attendues.

En revanche, 55.9% connaissent partiellement l'indication du fentanyl transmuqueux :

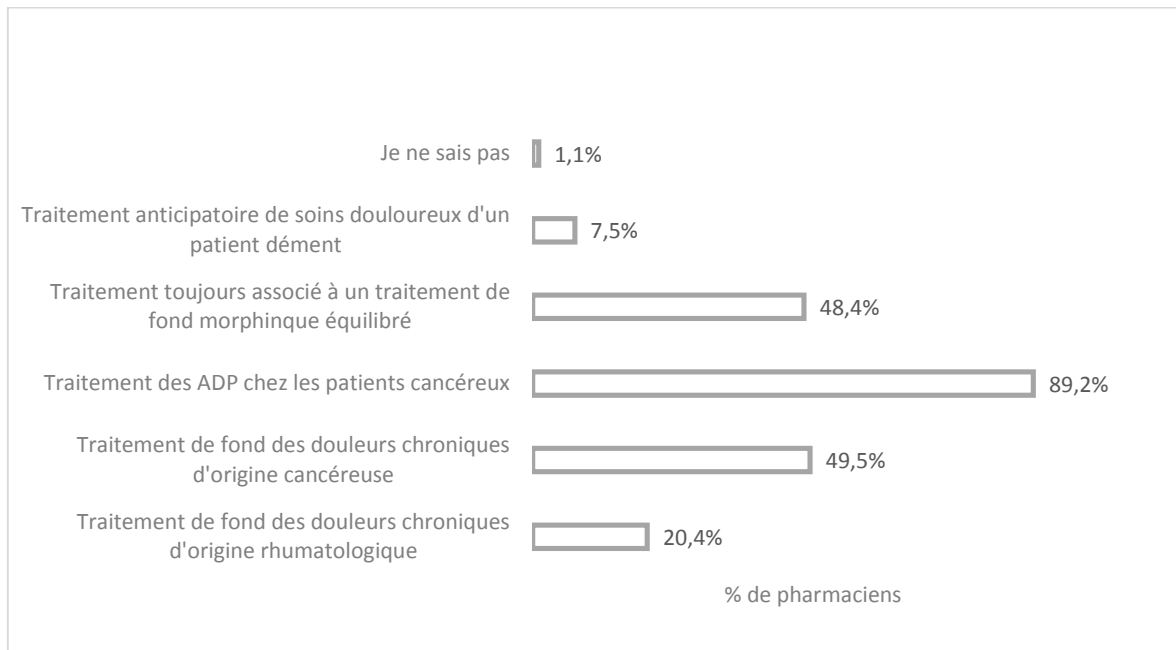
- **37** savent que l'indication est **le traitement des ADP chez les patients cancéreux**, mais ne savent pas qu'un traitement de fond est toujours associé.
- **15** connaissent l'indication exacte, mais ont également coché une réponse erronée.

Dans 49,5% des cas, le pharmacien pense que le fentanyl transmuqueux est utilisé comme traitement de fond des douleurs chroniques cancéreuses, et dans 20,4% des cas qu'il est utilisé pour des douleurs chroniques d'origine rhumatologique.

Par ailleurs 7,5% des pharmaciens l'associent au traitement anticipatoire de soins douloureux d'un patient dément.

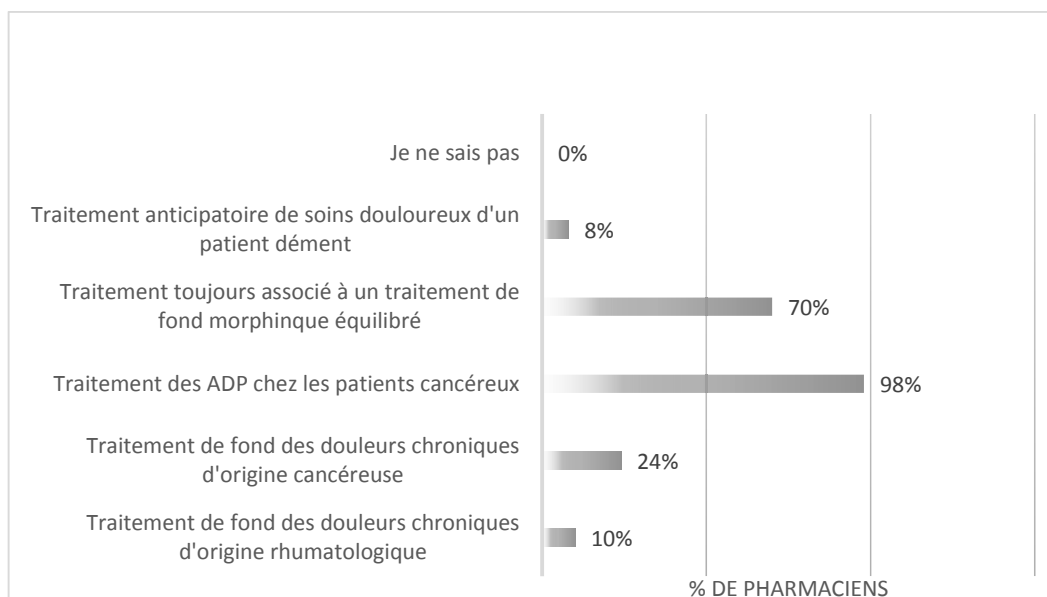
Enfin, 1 pharmacien déclare ne pas en connaître l'indication.

Figure 10- Quelle est l'indication du fentanyl transmuqueux ?



Si l'on observe plus spécifiquement les réponses des 50 pharmaciens ayant répondu correctement ou partiellement à la première question (en excluant le Durogesic®), il en ressort les résultats suivants :

Figure 11- Les indications du fentanyl transmuqueux réajustées



Les résultats après réajustement montrent une meilleure connaissance de l'indication du fentanyl transmuqueux :

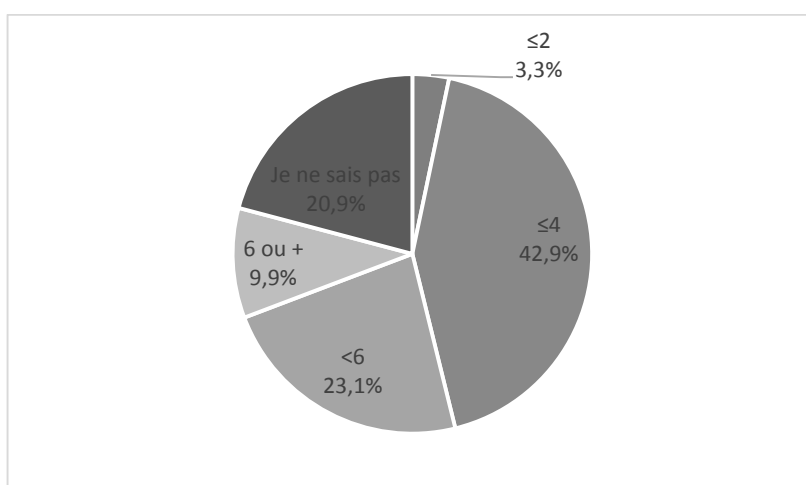
- 52% des pharmaciens connaissent **l'indication exacte** et ont coché les 2 réponses attendues.
- 46% connaissent **partiellement** l'indication (1 ou 2 des bonnes réponses, associées à une ou plusieurs réponses erronées).
- 1 seul pharmacien n'a coché aucune des 2 réponses attendues.

▪ Quel est le nombre maximal d'ADP traités autorisés par jour ?

Pour rappel, le nombre maximal d'ADP traités autorisés par jour est de 4. Au-delà, une révision du traitement de fond morphinique est nécessaire.

Parmi les 91 réponses prises en compte, 42,9% des pharmaciens ont répondu correctement, 36,3% de manière erronée et 20,9% des pharmaciens affirment ne pas savoir répondre à cette question.

Figure 12- Quel est le nombre maximal d'ADP traités autorisés par jour ?



▪ Selon vous, quel est le principal avantage du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d'action brève (ex : Actiskenan®, Oxynorm®, etc) ?

Une seule réponse était attendue pour cette question. Il s'agissait du délai d'action.

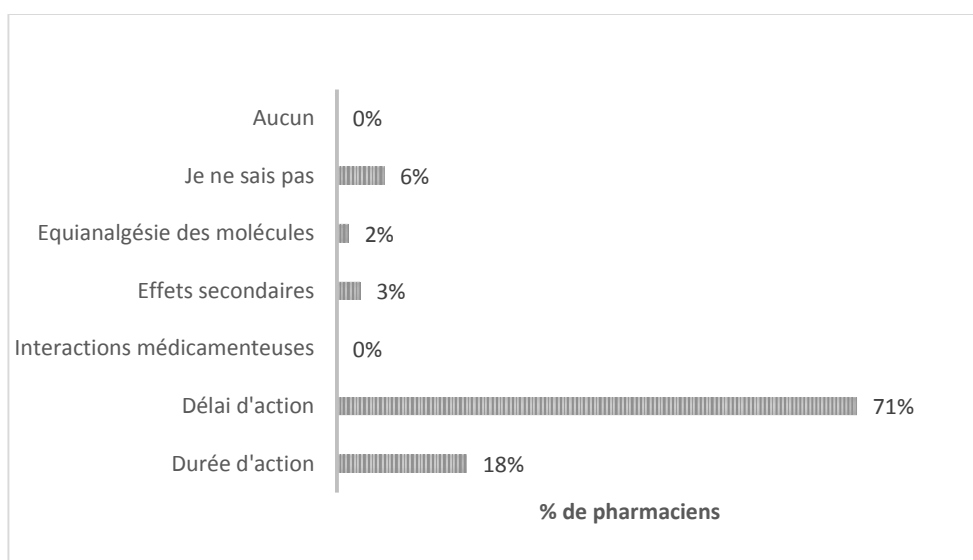
Parmi les 93 pharmaciens ayant participé, 31 questionnaires ont été écartés car les pharmaciens avaient donné plusieurs réponses.

Soixante-deux questionnaires ont donc été analysés.

Le délai d'action est le principal avantage du fentanyl transmuqueux selon 71% des pharmaciens. En incluant les quiz pour lesquels plusieurs réponses ont été données, ce chiffre augmente à 76%.

Dix-huit pour cent des pharmaciens pensent également que la durée d'action est un avantage du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux faibles.

Figure 13- Selon vous, quel est le principal avantage du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d'action brève ?



- Quels sont les inconvénients du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d'action brève ?

Parmi les 93 réponses, 91 ont été prises en compte.

Plusieurs réponses à cette question étaient attendues :

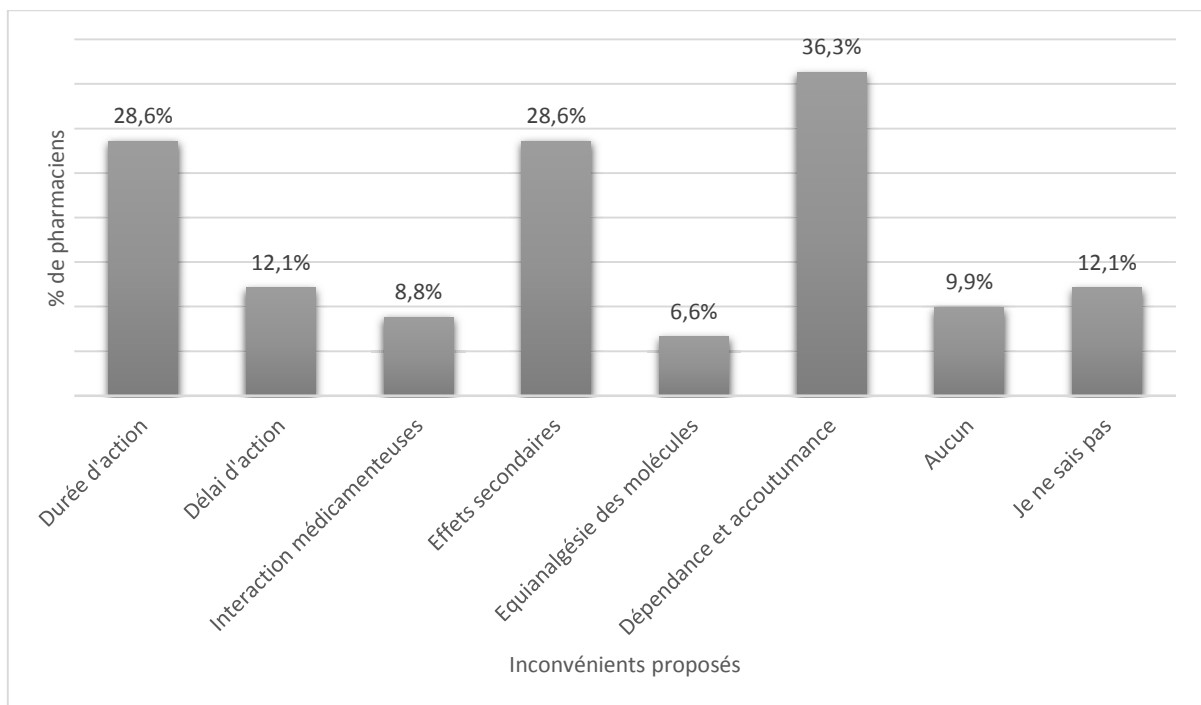
- Effets secondaires
- Equianalgésie des molécules
- Dépendances et accoutumance

Aucun pharmacien n'a coché les 3 réponses attendues, 14.3% ont coché 2 réponses attendues et 42.9% n'en n'ont coché qu'une seule.

Les inconvénients les plus fréquemment cités sont la dépendance et l'accoutumance (36,3%), les effets secondaires (28,6%) ainsi que la durée d'action (28,6%), cette dernière réponse n'étant pas attendue. Enfin 12,1% des pharmaciens répondent à tort que le délai d'action est un inconvénient.

L'absence d'équianalgésie entre les molécules n'est que très peu citée comme inconvénient (6,6%), mais la formulation de la réponse pouvait porter à confusion. En effet la réponse proposée était « Equianalgésie des molécules » ; il aurait fallu préciser explicitement « Absence d'équianalgésie des molécules ».

Figure 14- Quels sont les inconvénients du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d'action brève ?

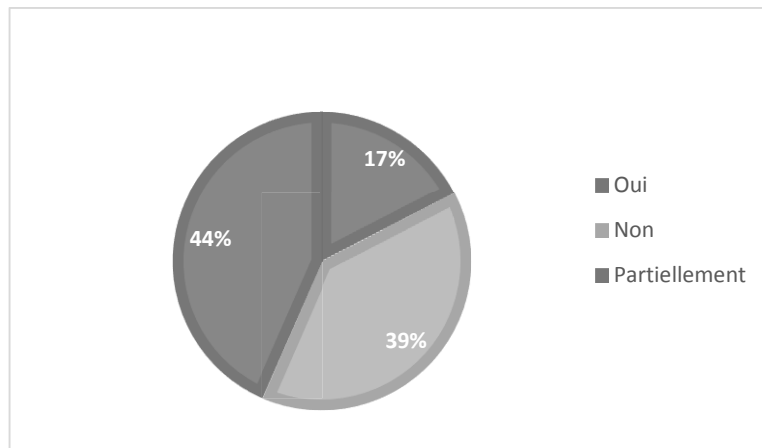


- Connaissez-vous les modalités de titration (adaptation du dosage) de ces médicaments ?

Parmi les 93 réponses, 92 réponses ont été prises en compte.

Un peu moins de 18% des pharmaciens affirment connaître les modalités de titration contre 39% qui reconnaissent ne pas les connaître. La majorité des pharmaciens (43,5%) pense les connaître partiellement.

Figure 15- Connaissez-vous les modalités de titration (adaptation du dosage) de ces médicaments ?



4.1.2. Pratique professionnelle

- A quelle fréquence avez-vous délivré du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois

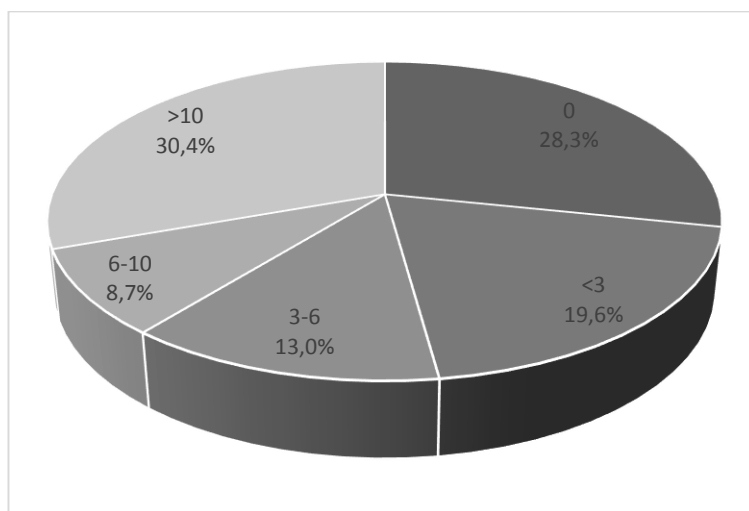
L'objectif de cette question était, d'une part d'évaluer les fréquences de dispensation du fentanyl transmuqueux et d'autre part de pouvoir corréler les réponses aux questions précédentes avec la fréquence de dispensation.

Parmi les 93 réponses, 92 ont été prises en compte.

Un peu plus de 28% des pharmaciens déclarent ne pas avoir délivré de fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois, 19,6% affirment en avoir délivré moins de 3 fois, 13% de 3 à 6 fois, et 8,7% de 6 à 10 fois.

Etonnamment, 30% affirment en avoir délivré plus de 10 fois.

- **Figure 16- A quelle fréquence avez-vous délivré du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois ?**

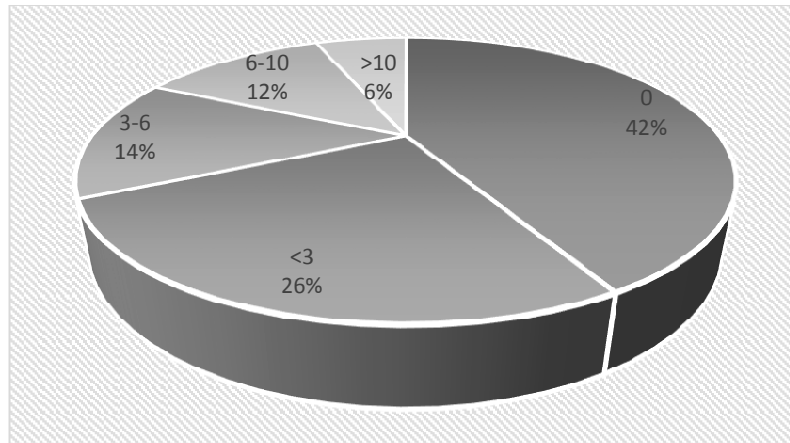


La formulation de la question et les réponses à cette question, mènent à penser que certains pharmaciens y ont répondu en se fiant aux spécialités proposées dans la première question du quiz (Quelles sont les molécules de fentanyl transmuqueux commercialisées en France ?). Il est ainsi probable, au vu des réponses, que certains aient inclus le Durogesic® dans le calcul de la fréquence de délivrance.

Dans une seconde analyse, les quiz pour lesquels le Durogesic® avait été considéré comme du fentanyl transmuqueux ont été écartés. Les résultats obtenus semblent plus vraisemblables au vu des données de consommation fournies par la CPAM.

Après réajustement, il apparaît que la grande majorité des pharmaciens ayant participé à cette étude n'a pas délivré de fentanyl transmuqueux au cours de 12 derniers mois (42%) ou très peu (26% moins de 3 fois). Seulement, 6% des pharmaciens participant à l'enquête en ont délivré plus de 10 fois.

Figure 17- Fréquence de délivrance au cours des 12 derniers mois réajustée ?



En observant plus spécifiquement les réponses des 16 de pharmaciens (32%) ayant délivré du fentanyl transmuqueux plus de 3 fois au cours des 12 derniers mois, il en ressort les résultats suivants :

- ✓ Tous connaissent l'indication de traitement des ADP chez les patients cancéreux, mais seulement 9 savent que ce traitement doit être **associé à un traitement de fond de la douleur chronique**.
- ✓ Seulement 9 connaissent le **nombre maximal d'ADP** traités par jour autorisé.
- ✓ Seulement 7 connaissent les **modalités de titration**, 4 les connaissent partiellement et 5 ne les connaissent pas du tout.

- Vous arrive-t-il de délivrer du fentanyl transmuqueux chez des patients ne présentant pas de pathologies cancéreuses ?

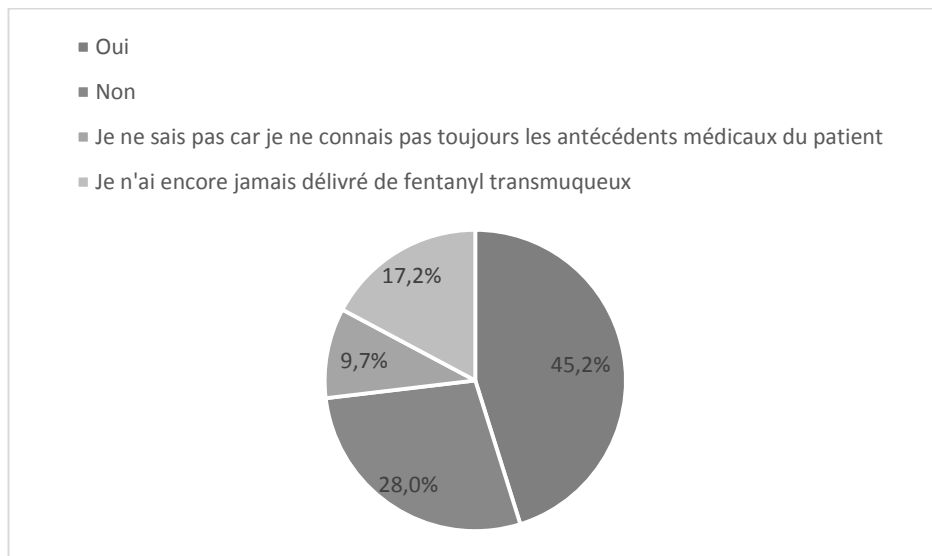
Cette question sous-entend la connaissance des antécédents médicaux du patient par le pharmacien.

A cette question, environ 10% des pharmaciens répondent ne pas savoir si la prescription de fentanyl transmuqueux se fait dans le cadre de douleur d'origine cancéreuse, faute de connaître les antécédents médicaux du patient.

Pour la plus grande majorité (45,2%), des dispensations de fentanyl transmuqueux hors indication de cancer ont déjà été réalisées. Pour 28% des pharmaciens, aucune délivrance de fentanyl transmuqueux n'a été réalisée hors contexte de cancer.

Enfin, 17,2% des participants n'étaient pas concernés par la question, puisqu'ils n'avaient jamais dispensé de fentanyl transmuqueux.

Figure 18- Vous arrive-t-il de délivrer du fentanyl transmuqueux chez des patients ne présentant pas de pathologie cancéreuse ?



- Vous arrive-t-il de dispenser du fentanyl transmuqueux sans traitement de fond opioïde ?

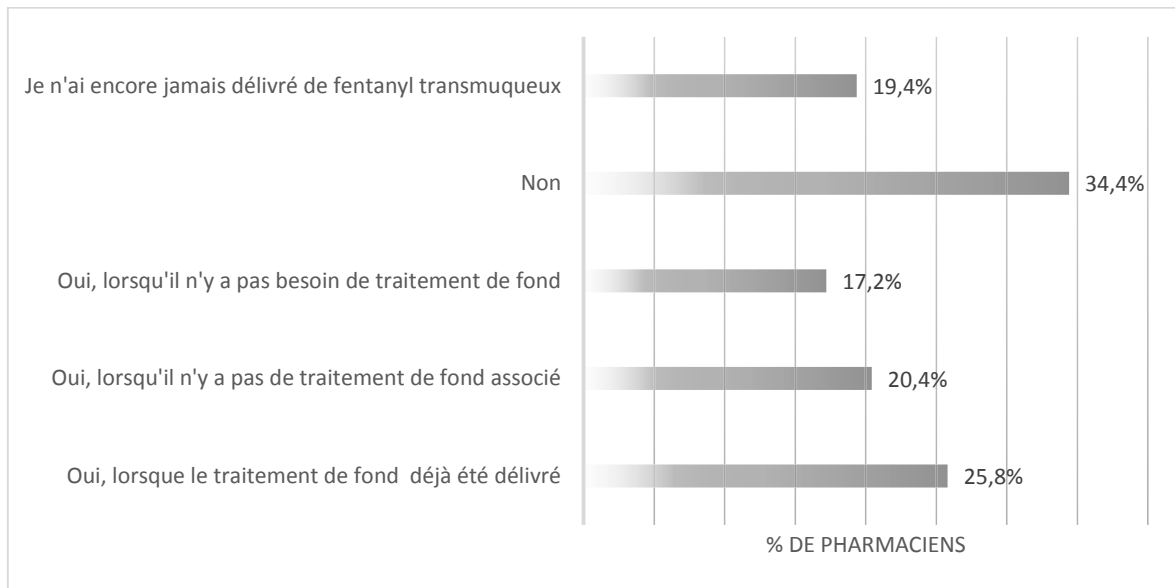
Cette question sous-entend que le pharmacien délivre ou connait l'exhaustivité du traitement du patient, sachant que celui-ci peut changer d'officine et se procurer ses médicaments dans différentes officines.

Pour cette question, 19,4% des participants n'étaient pas concernés par la question puisqu'ils n'avaient jamais dispensé de fentanyl transmuqueux.

Dans la majorité des cas, la délivrance de fentanyl transmuqueux ne se fait pas sans délivrance de traitement de fond opioïde (34,4%), ou se fait lorsque le traitement de fond a déjà été délivré (25,8%).

Cependant, 36,4% des pharmaciens répondent que des délivrances ont pu être faites sans traitement de fond opioïde, parce que celui-ci n'était pas prescrit (20,4%) ou jugé non nécessaire (17,2%). Il s'agit là de cas de mésusage.

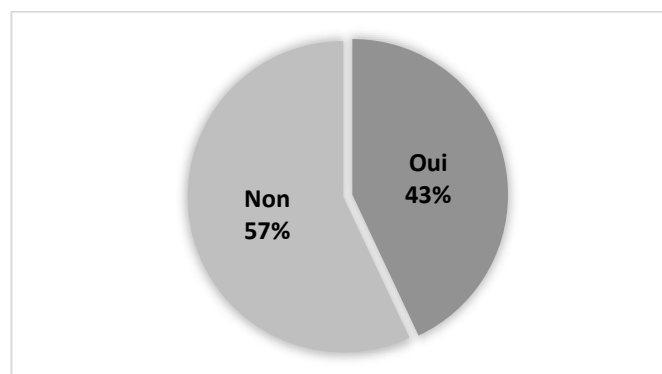
Figure 19- Vous arrive-t-il de délivrer du fentanyl transmuqueux sans traitement de fond opioïde ?



- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules pour pouvoir apporter aux patients les conseils nécessaires lors de la délivrance ?

Plus de la moitié de pharmaciens reconnaît ne pas suffisamment connaître ces molécules.

Figure 20- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules pour pouvoir apporter aux patients les conseils nécessaires lors de la délivrance ?



Si l'on observe plus spécifiquement les réponses des 40 pharmaciens (43%) estimant connaître suffisamment les molécules pour apporter les conseils nécessaires aux patients, il en ressort les résultats suivants :

- 60% ont répondu correctement à la première question (n'ont pas coché le Durogesic® comme spécialité de fentanyl transmuqueux),
- 47.5% connaissent l'indication exacte et complète du fentanyl transmuqueux
- 35% connaissent réellement les modalités de titration, 45% ne les connaissent que partiellement et 20% ne les connaissent pas du tout.
- Seulement 45% connaissent la posologie exacte, 17,5% ne la connaissent pas du tout.

Figure 21- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules – modalités de titration

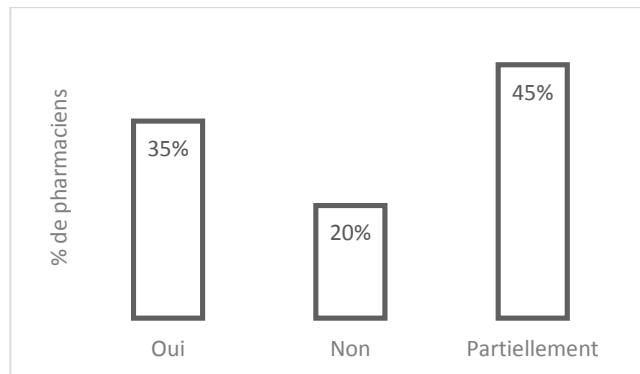
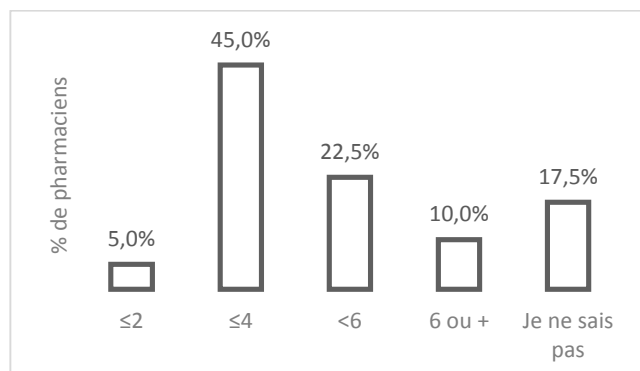


Figure 22- Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules - posologie



- Souhaiteriez-vous une formation spécifique sur le fentanyl transmuqueux ? Et si oui, sous quelle forme ?

Presque 90% des pharmaciens ont répondu être intéressés par une formation, majoritairement sous format papier (44%), ou bien sous forme de présentation orale (28%) ou de module de formation en ligne (28%).

Figure 23- Souhaiteriez-vous une formation spécifique sur le fentanyl transmuqueux ?

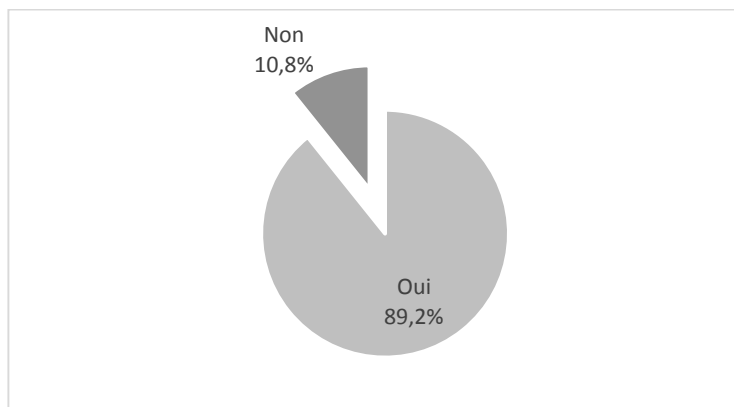
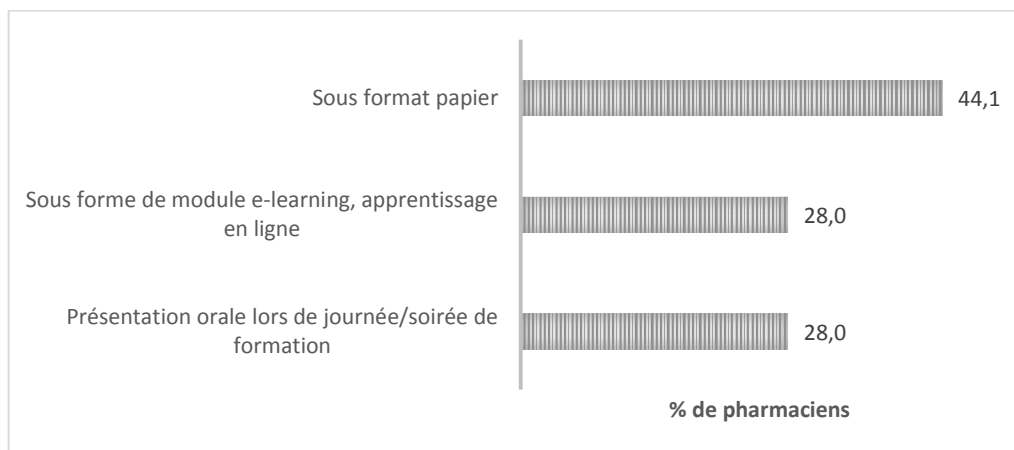


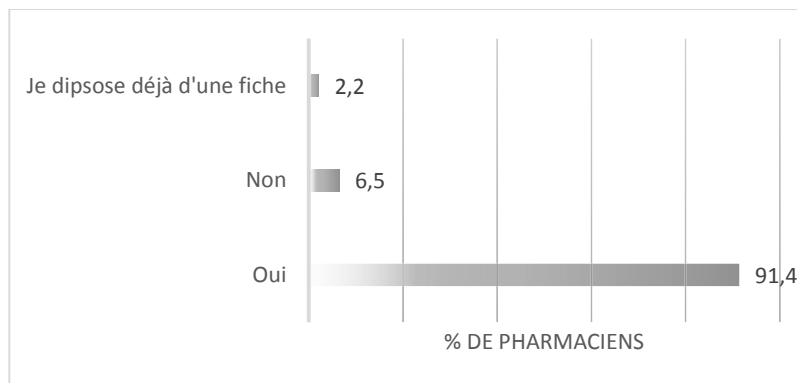
Figure 24- Type de formation souhaitée ?



- Souhaiteriez-vous disposer d'une fiche de conseils à donner au patient ?

Plus de 90% des pharmaciens aimeraient disposer d'une fiche conseils à donner au patient. Deux pharmaciens ont répondu qu'ils possédaient déjà une fiche provenant de la HAS et de Pharmagora.

Figure 25- Fiches conseils



4.2. Quiz ordonnance

Ce questionnaire s'intéresse à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance et aux éventuelles interventions pharmaceutiques réalisées.

Très peu de pharmaciens ont répondu spontanément à ce questionnaire qui nécessitait de délivrer au moins une ordonnance de fentanyl transmuqueux sur la période de juin à septembre 2015.

Afin d'avoir un nombre optimal de réponses, les questionnaires associés à des ordonnances datées du 09/2014 au 09/2015 inclus ont été acceptés.

Avec l'aide de la Cerp (grossiste-répartiteur) et l'autorisation des titulaires, quelques pharmacies délivrant du fentanyl transmuqueux ont été directement contactées pour répondre aux questionnaires.

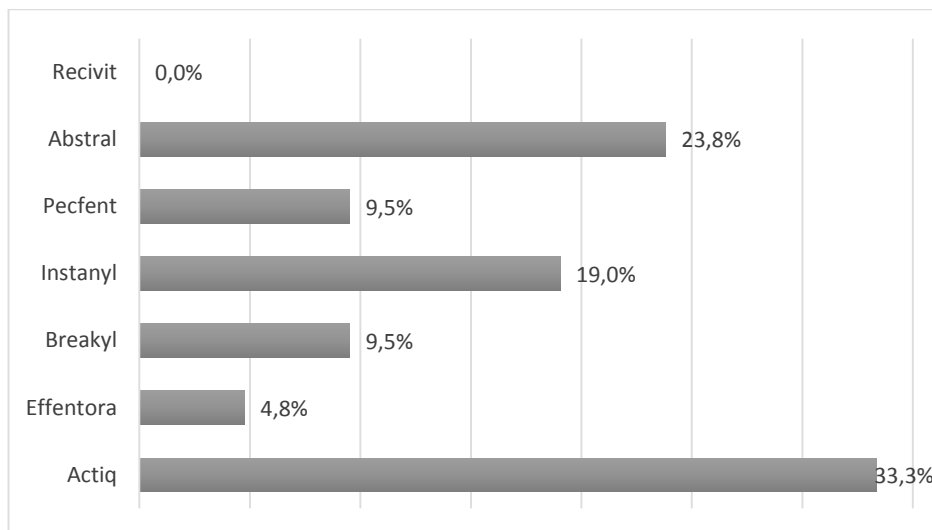
Certaines pharmacies ont de plus accepté de nous faire parvenir une copie anonyme de l'ordonnance associée aux questionnaires.

Au total **21 ordonnances** ont été récoltées provenant de **14 pharmacies différentes**.

- Quelle est la spécialité mentionnée sur l'ordonnance ?

Parmi les prescriptions analysées, l'Actiq® (33,3%) représente la spécialité la plus fréquemment prescrite, suivi de l'Abstral® (23,8%) et de l'Instanyl® (19%).

Figure 26- Quelle est la spécialité mentionnée sur l'ordonnance ?

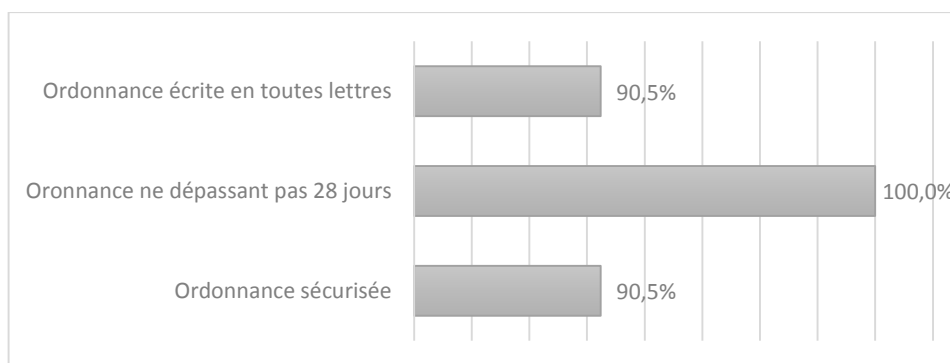


- L'ordonnance est-elle conforme à la réglementation en vigueur concernant la prescription du fentanyl transmuqueux ?

81% des prescriptions sont conformes à la réglementation : écrites en toutes lettres sur ordonnance sécurisée et pour des durées ne dépassant pas 28 jours.

Au total 4 prescriptions ne sont pas conformes : 2 prescriptions ne sont pas rédigées sur ordonnance sécurisée et 2 autres ne sont pas écrites en toutes lettres.

Figure 27- L'ordonnance est-elle conforme à la réglementation en vigueur ?

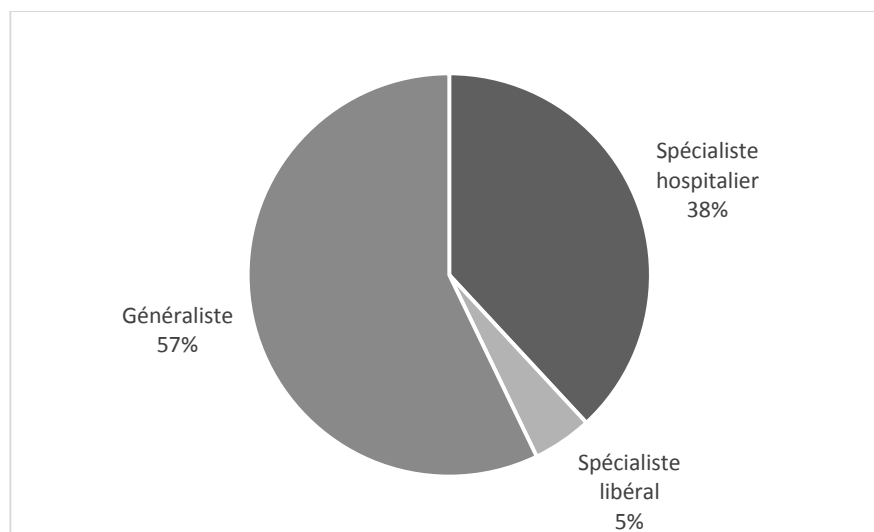


- Quelle est la spécialité du prescripteur ?

Les 21 ordonnances étudiées proviennent de différents prescripteurs.

Les ordonnances émanent majoritairement de médecins généralistes (57%), contre 43% de médecins spécialistes (38% en milieu hospitalier, 5% en libéral).

Figure 28- Quelle est la spécialité du prescripteur ?



Parmi les 9 ordonnances prescrites par des spécialistes, nous pouvons distinguer :

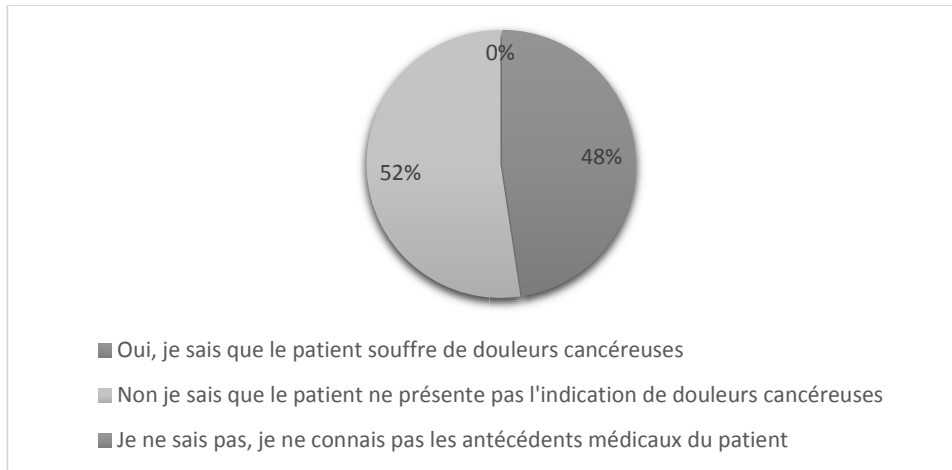
- 5 ordonnances d'oncologue
- 1 ordonnance d'un médecin spécialiste de la douleur
- 1 ordonnance d'un infectiologue
- 2 ordonnances sans précision supplémentaire

- Conformité de la prescription :

- La prescription est-elle conforme en termes d'indication?

Pour chacune des 21 prescriptions analysées, les antécédents médicaux du patient sont connus du pharmacien. Ainsi pour 48% prescriptions, le pharmacien sait que le patient présente des douleurs associées à une pathologie cancéreuse. En revanche pour 52% des prescriptions, il peut affirmer que le patient ne présente pas de pathologie cancéreuse.

Figure 29- La prescription est-elle conforme en termes d'indication ?

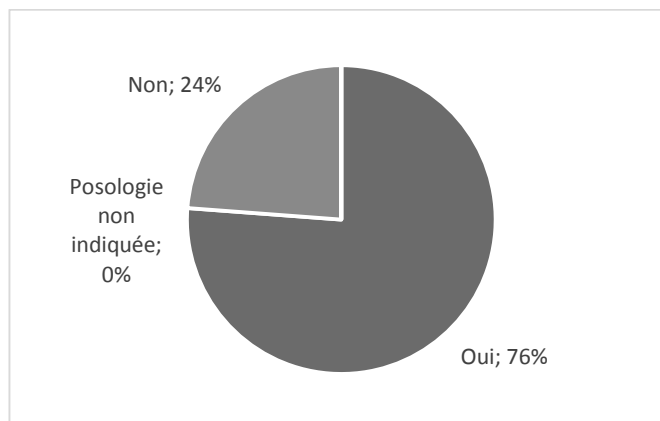


Parmi les 11 prescriptions hors-indication, 10 sont prescrites par un médecin généraliste, 1 par un spécialiste en maladie infectieuse.

○ La prescription est-elle conforme en termes de posologie.

Sur les 21 ordonnances étudiées, 24% (soit 5 ordonnances) ne respectent pas la posologie maximum et présentent des posologies plus élevées.

Figure 30- La prescription est-elle conforme en termes de posologie ?



Parmi les 5 ordonnances ayant une posologie excessive, 3 ont été prescrites par un médecin spécialiste hospitalier et 2 par un généraliste.

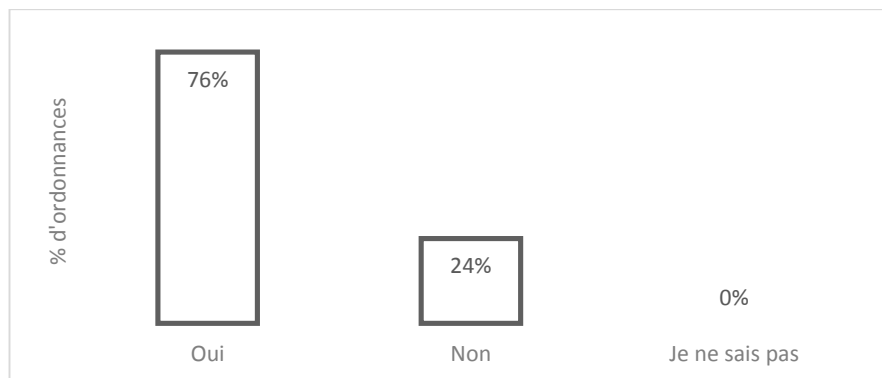
- La prescription est-elle conforme en termes de traitement de fond associé.

Dans 76% des cas, un traitement de fond opioïde est associé à la prescription de fentanyl transmuqueux, conformément à l'indication de l'AMM.

Les traitements de fond les plus fréquemment retrouvés sont à base de **fentanyl transdermique**. Quelques patients ont de l'OxycontinLP® et du SkenanLP®. Si la douleur est stable, la forme en patch présente en effet un grand intérêt, car elle ne nécessite qu'une seule application toutes les 72h.

Dans 24% des cas (5 ordonnances), il n'y a pas de traitement de fond opioïde associé. Parmi ces 5 ordonnances sans traitement de fond, 4 émanent d'un médecin généraliste et 1 d'un médecin spécialiste.

Figure 31- La prescription est-elle conforme en termes de traitement de fond associé ?



Parmi les ordonnances jugées conformes (76%) par le pharmacien, 3 ordonnances présentent un traitement de fond inadapté : 12µg de fentanyl transdermique (*Matrifen® et Durogesic®*) ou de l'Oxynorm®.

Au total, sur les 21 prescriptions, 24% (5 ordonnances) sont conformes en terme d'indication, de posologie et de traitement de fond opioïde associé.

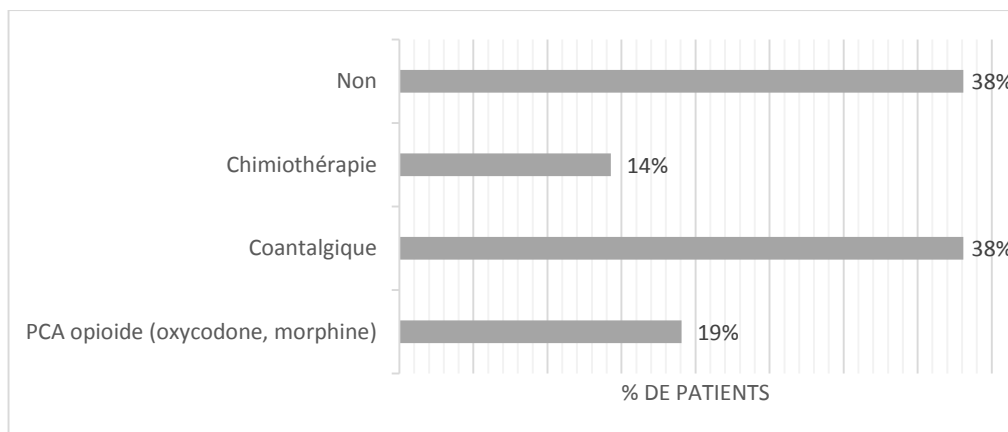
- Le patient a-t-il d'autres traitements associés ?

Il est intéressant de se poser la question des traitements que l'on peut trouver associés chez les patients au fentanyl transmuqueux : 3 propositions de traitements ont ainsi été faites.

Parmi les 21 patients, 38% ont une prescription concomitante de co-antalgiques, 14% ont une prescription de chimiothérapie orale.

Quatre patients (19%) ont une co-prescription pour une PCA opioïde. Or il n'y a aucun intérêt à associer le fentanyl transmuqueux à une PCA, les ADP pouvant être soulagés par l'administration d'un bolus morphinique avec la PCA.

Figure 32- Le patient a-t-il d'autres traitements associés ?



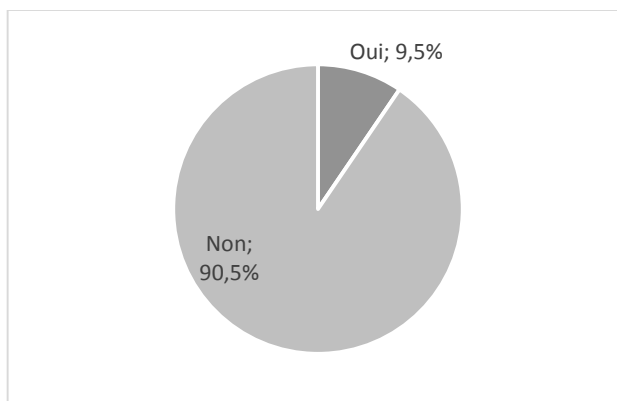
- La délivrance de l'ordonnance à l'officine.
 - Avez-vous appelé le médecin avant de délivrer l'ordonnance ?

La prescription a nécessité un appel au médecin seulement à 2 occasions : une première fois au sujet de l'AMM, et la deuxième fois au sujet de la posologie qui était trop élevée. Le médecin a confirmé sa prescription dans les deux situations.

Pour une troisième prescription, c'est le médecin qui a appelé la pharmacie afin d'évoquer le contexte clinique, l'indication étant hors AMM.

Une seule des prescriptions présentant une posologie excessive a fait l'objet d'une discussion avec le médecin prescripteur. Aucune des prescriptions de fentanyl transmuqueux associées à une PCA d'opioïde n'a fait l'objet d'un échange médecin/pharmacien.

Figure 33- Avez-vous appelé le médecin avant de délivrer l'ordonnance ?



○ Cette ordonnance a-t-elle été délivrée ?

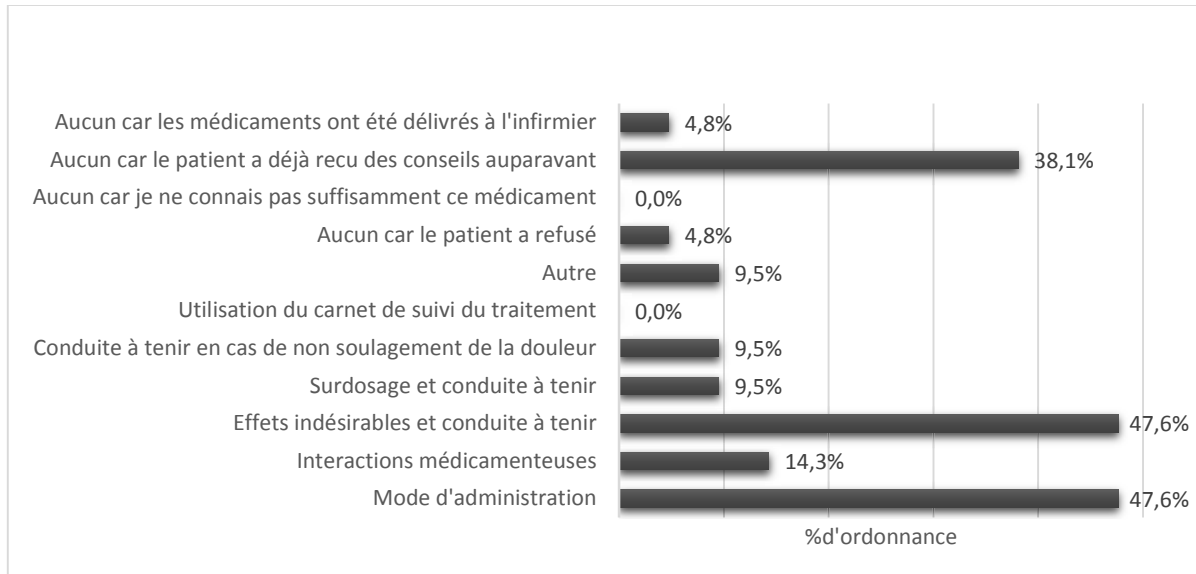
Les 22 ordonnances ont été à chaque fois délivrées.

▪ Quel(s) conseil(s) pharmaceutique(s) avez-vous délivrés au patient ?

Dans 38,1% des cas, le pharmacien n'a pas délivré de conseils puisqu'il ne s'agissait pas d'une première dispensation et que le patient avait déjà bénéficié de conseils. Dans 4,8% des cas, la délivrance ne s'est pas faite au patient directement et il n'y a donc pas eu de conseils délivrés. Enfin dans 4,8% des cas, le patient n'a pas souhaité être informé.

Les principaux conseils prodigués ont concerné le mode d'administration (47,6%), les effets indésirables et conduite à tenir (47,6%). Des conseils relatifs aux interactions médicamenteuses (14,3%), au risque de surdosage (9,5%) et à la conduite à tenir en cas de non soulagement de la douleur (9,5%) ont également été transmis. En revanche, aucun conseil quant à l'utilisation d'un carnet de suivi pour surveiller l'efficacité n'a été délivré.

Figure 34- Quel(s) conseil(s) pharmaceutique(s) avez-vous délivrés au patient ?



5. Discussion

Difficultés et limites de l'étude :

Au total, les résultats présentés du « quiz connaissances » ne sont représentatifs que de 7% des pharmaciens de la région, et ont concerné 16% des pharmacies de Haute-Normandie. Sur les 350 questionnaires « connaissances » diffusés, seuls 27% ont été renvoyés. Durant la période d'étude, seuls 21 « quiz ordonnance » ont pu être renseignés.

Plusieurs difficultés rencontrées au cours de cette étude peuvent expliquer ce faible taux de participation :

- Les citrates de fentanyl transmuqueux sont **très rarement dispensés en officine** à l'heure actuelle et souvent méconnus des pharmaciens. Ces derniers n'ont peut-être pas vu l'intérêt de la thématique choisie dans leur pratique officinale. Il faut souligner également, que les pharmaciens d'officine sont fréquemment sollicités pour répondre à ce genre de questionnaires dans le cadre de thèses, et que le temps à y consacrer est restreint.
- La première difficulté a résidé dans **l'élaboration des questionnaires**, notamment du « quiz connaissances ». Il avait été évoqué de proposer ce questionnaire sous format « quiz », ludique et pédagogique, avec proposition à la fin des questions d'un score de connaissances et affichage des réponses et explications. Ce format nécessitait des moyens, temps et ressources non disponibles. Le format alors proposé a peut-être été perçu de manière péjorative, d'où la faible participation : il ne s'agissait pas de porter un jugement, mais d'établir un état des lieux des connaissances et pratiques, afin de proposer des outils de formation si nécessaire. Au travers ce quiz, nous souhaitons permettre aux pharmaciens d'appréhender leurs connaissances, et les sensibiliser aux particularités de ces spécialités peu dispensées en pratique courante. Cependant certains pharmaciens connaissant mal les spécialités ont pu se sentir mal à l'aise et ainsi ne pas souhaiter répondre.

- Une autre problématique rencontrée a été celle de la **diffusion des questionnaires**. Comment diffuser les questionnaires aux 512 pharmacies de Haute-Normandie ? Un contact a été pris avec un grossiste-répartiteur, qui a accepté de diffuser un exemplaire papier dans chaque pharmacie approvisionnée. Les formulaires papiers remplis par les pharmaciens pouvaient ensuite être collectés via ce grossiste-répartiteur. En plus du format papier, il a été proposé une version électronique des quiz, mise sur le site internet de l'OMÉDIT Haute-Normandie, et permettant de répondre directement en ligne aux quiz et d'éviter les formalités de renvoi papier. Cependant les pharmaciens sont peu répondant à ce type de pratiques. Plusieurs relances et visites directement dans les officines ont été nécessaires pour récolter 93 « quiz connaissances » et 21 « quiz ordonnance ».
- La durée d'inclusion de l'étude, 4 mois, était très probablement trop courte pour obtenir plus de données notamment pour le « quiz ordonnance, » du fait que les spécialités de fentanyl transmuqueux soient rarement délivrées en ville.

Quelques difficultés ont également été rencontrées lors de l'exploitation des résultats, du fait de questions imprécises et mal interprétées par les pharmaciens. Par ailleurs les réponses fausses proposées dans certaines questions, ont pu dérouter et fausser les réponses aux questions ultérieures.

Discussion des résultats :

Malgré ces limites, les résultats obtenus nous amènent au bilan suivant, qui sera discuté par la suite :

- En ce qui concerne les connaissances théoriques : le **fentanyl transmuqueux reste mal connu**, à la fois des pharmaciens d'officine, probablement du fait que les délivrances ne se fassent que de manière très occasionnelles, mais également des médecins prescripteurs.

- En ce qui concerne la pratique pharmaceutique : **les ¾ des prescriptions étudiées n'étaient pas conformes en termes d'indication et de conditions d'utilisation de l'AMM**, mais sont cependant honorées et délivrées au patient, probablement du fait d'une méconnaissance par les prescripteurs et par les pharmaciens d'officine. Ceci justifie l'alerte lancée par l'AM en 2015, adressée aux médecins généralistes.
- Il existe un **réel besoin en termes de formation et d'outils d'aide à la dispensation**.

Des délivrances très occasionnelles :

Les données de consommations fournies par la CPAM montrent que, seul 67% des pharmacies de Haute-Normandie ont délivré au cours de l'année 2014 au moins une fois, une spécialité de fentanyl transmuqueux. Les résultats obtenus dans notre étude sont cohérents puisque seulement 58% des pharmaciens ont répondu avoir délivré du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois, et ce de manière très occasionnelle (94% d'entre eux en ont délivré moins de 10 fois dans l'année).

Les spécialités par voie transmuqueuse de fentanyl existent depuis 2002 sur le marché. Elles apportent un **réel bénéfice dans la prise en charge des ADP** puisque leur cinétique leur permet d'agir et de soulager très rapidement l'ADP. Cependant très peu de patients en bénéficient à l'heure actuelle. Cette réticence à la prescription s'explique par une méconnaissance de ces spécialités par les médecins prescripteurs.

Dans une étude effectuée en 2012 auprès de médecins généralistes, presque la moitié des médecins ne s'estiment pas à l'aise avec chacune des galéniques de fentanyl transmuqueux ; la principale raison évoquée étant un manque de pratique, et une méconnaissance des produits. Ainsi, 50% des médecins préféraient introduire un traitement ayant un délai d'action plus long, mais avec lequel ils se sentaient plus à l'aise. **Les prescripteurs privilégient encore les morphiniques à libération immédiate.** (Ramirez, 2012)

Ceci semble inopportun lorsque l'on sait que la moitié des ADP ont une durée inférieure à 30 minutes, et que le délai d'action des opioïdes oraux à libération immédiate est de 30 minutes à 1 heure. Les opioïdes oraux à libération immédiate ne soulagent pas efficacement le patient atteint d'ADP de courte durée, et d'installation rapide.

Selon l'étude française multicentrique ADEPI menée en 2010 pendant 7 mois sur 512 patients cancéreux douloureux, les patients sont traités pour les ADP préférentiellement par de la **morphine** (37,3%) puis par de l'**oxycodone** (35%). Le **fentanyl** n'est utilisé que dans 25,4% des cas. (Poulain et Fallet 2011) (Perceau 2010)

Des spécialités mal connues :

Les résultats du « quiz connaissances » démontrent une méconnaissance du fentanyl transmuqueux par les pharmaciens officinaux, qui sont demandeurs de formation et d'outils d'aide à la délivrance :

Seulement 20.5% des pharmaciens connaissent les **7 spécialités de fentanyl transmuqueux**, et pour presque la moitié d'entre eux, il y a confusion entre les spécialités par voie transmuqueuse et celles par voie transdermiques. Or les indications sont différentes : les spécialités de fentanyl transdermique (*Matrifen*®, *Durogesic*®) sont utilisées dans le **traitement de fond des douleurs chroniques sévères**.

Seulement **33.3%** des pharmaciens connaissent l'indication exacte du fentanyl transmuqueux, (traitement des ADP dans le cadre de pathologie cancéreuse **ET** en association avec un traitement de fond morphinique), **42,9%** connaissent la posologie, et seulement **18%** les modalités de titration. Hors, selon les RCP et la HAS, la titration doit être systématique afin d'optimiser la prise en charge.

Le **principal intérêt** du fentanyl transmuqueux, à savoir le délai d'action, est connu d'une grande majorité des pharmaciens (>70%). Cependant, peu d'entre eux en connaissent **les inconvénients** par rapport aux opioïdes d'action brève sur le marché, notamment la dépendance et l'accoutumance (36%), ainsi que les effets secondaires au site d'application (28,6%). Seulement 7% des pharmaciens sont au fait de l'absence d'équianalgésie entre les spécialités et donc du fait qu'il ne peut y avoir de switch entre spécialités de cette même molécule sans réaliser une nouvelle titration.

Des prescriptions et dispensations hors-AMM :

Sur les questions de pratique, les résultats des deux quiz se rejoignent et montrent une **hétérogénéité dans les pratiques**. Ils soulèvent là-encore un défaut de connaissance des spécialités de fentanyl transmuqueux.

Dans le « quiz connaissances », presque la moitié des pharmaciens répondent avoir déjà délivré des spécialités de fentanyl transmuqueux **hors indication de cancer**, contre 28% affirmant ne l'avoir jamais fait. De même, 36% des pharmaciens indiquent avoir déjà délivré du fentanyl transmuqueux **sans traitement de fond opioïde**.

Dans le « quiz ordonnance », seules 24% des prescriptions sont conformes en termes d'indication, de posologie, et de traitement de fond morphinique associé. Cependant, seulement 2 prescriptions ont fait l'objet d'une discussion avec le médecin prescripteur, et toutes ont été honorées.

L'analyse plus fine des ordonnances fournies dans le cadre de l'étude révèle de nombreux écarts ou dérives de prescription par rapport à l'AMM et met en exergue des situations pour lesquelles l'utilisation de fentanyl transmuqueux n'est pas appropriée :

- Ainsi pour 4 prescriptions, le fentanyl transmuqueux est prescrit avant les soins ou le repas. Le fentanyl transmuqueux semble indiqué dans ce cas comme traitement anticipatoire de gestes douloureux.

Des accords professionnels, établis par un groupe de médecins experts, stipulent en 2011 que : *chez un patient qui reçoit déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, le fentanyl transmuqueux peut être utilisé de façon préventive pour traiter un ADP prévisible (ex : pour les soins). L'administration aura alors lieu 10,15, ou 30 minutes au moins avant le soin selon la spécialité.* (Poulain et al, 2011)

La pertinence de l'utilisation du fentanyl transmuqueux pour des ADP prévisibles, par rapport à des opioïdes à libération immédiate, est à discuter. En effet, l'avantage de la forme transmuqueuse résulte de son délai d'action rapide, particulièrement intéressant lors de pics douloureux imprévisibles. Mais, dans la mesure où la douleur peut être anticipée, les opioïdes à libération immédiate semblent retrouver leur place. Ils sont plus faciles d'utilisation et présentent moins d'effets indésirables et de dépendance.

- Pour ¼ des ordonnances, la posologie prescrite est supérieure à celle de l'AMM. Le médicament est prescrit « 4 à 6 fois par jour » ou alors « toutes les 4 heures » sans indication de posologie maximale. Or au-delà de 4 ADP/jour, le traitement de fond n'est plus considéré comme étant équilibré, et doit être réévalué. En effet si la prise d'opioïdes à libération rapide est trop fréquente, le traitement pour la douleur de fond est dans ce cas insuffisant.

Parmi les ordonnances respectant la posologie maximum, seulement 7 en portent la mention. Deux prescriptions indiquent une posologie de « 3 fois par jour », 3 prescriptions indiquent « toutes les 6 heures ». Ces posologies ne dépassent pas la posologie maximale, mais ne sont pas adaptées au traitement des ADP.

- Pour 24% des ordonnances, il n'y a pas de traitement de fond morphinique et pour 14% le traitement de fond morphinique est inadapté (12µg de fentanyl transdermique ou de l'Oxynorm®). En l'absence de traitement de fond morphinique ou lorsque celui-ci est inadapté, il existe un risque non négligeable d'apparition d'effets indésirables liés au morphinique, ainsi qu'un plus grand risque de dépendance.

Les traitements de fond les plus fréquemment retrouvés sont à base de **fentanyl transdermique**. Quelques patients ont de l'OxycontinLP® et du SkenanLP®. Si la douleur est stable, la forme en patch présente en effet un grand intérêt, car elle ne nécessite qu'une seule application toutes les 72h.

- Quatre ordonnances analysées s'accompagnent d'une prescription d'une PCA (Patient Control Analgesia). **L'Analgésie Contrôlée par le Patient (PCA)** est un système d'administration par voie parentérale d'un opioïde par l'intermédiaire d'une pompe contrôlée par le médecin. Ce système permet d'optimiser la prise en charge de la douleur chez les patients. Le principe de la PCA repose sur l'administration d'une dose continue d'antalgique accompagnée, à la demande du patient, de doses unitaires supplémentaires d'antalgique (bolus). Par voie IV, l'administration d'un bolus permet l'obtention rapide d'une concentration minimale efficace et donc une analgésie adaptée au patient, avec moins de risque d'effets indésirables. Il n'y a donc aucun intérêt à associer du fentanyl transmuqueux à une pompe PCA. (Poulain et al, 2011)

Les prescriptions de fentanyl transmuqueux pourraient ici s'expliquer, dans le cas d'une pompe PCA par voie sous cutanée pour laquelle le délai d'action de la morphine est un peu plus long que par voie intraveineuse. Cependant l'administration IV est largement préférée à la voie sous cutanée, qui n'est que rarement utilisée en PCA.

Cette association témoigne d'une méconnaissance de ces deux thérapeutiques.

Toutes ses situations témoignent d'une méconnaissance du fentanyl transmuqueux par les médecins prescripteurs, méconnaissance à la fois des indications et conditions d'utilisation de l'AMM, des propriétés pharmacologiques de cette molécule et de son intérêt dans la prise en charge des ADP ainsi que des recommandations de prise en charge de la douleur dans le cadre de cancer.

Une étude réalisée au CH de Valence s'est intéressée à l'analyse des prescriptions de fentanyl transmuqueux au sein de l'établissement ; 24 prescriptions ont été analysées sur 6 mois et ainsi, 17 prescriptions ont fait l'objet d'une intervention pharmaceutique car elles ne respectaient pas les recommandations : *pas de traitement de fond, pas de titration, posologie excessive*.

Presque la moitié des IDE ne savaient pas qu'elles pouvaient ré-administrer une deuxième dose. Cette étude révèle un mésusage par l'équipe soignante d'une part, et par l'équipe médicale d'autre part. La validation pharmaceutique systématique des molécules de fentanyl transmuqueux mise en place dans cet hôpital, permet d'échanger avec les équipes et de promouvoir le bon usage de ces médicaments, mais aussi d'encadrer les conditions de prescription afin de limiter leur mésusage et la pharmacodépendance (Combe et al, 2014)

Au travers des deux questionnaires diffusés dans le cadre de notre étude, il apparaît clairement que le pharmacien se retrouve très souvent en difficulté :

- Du fait que la dispensation de ces spécialités reste très occasionnelle, et que de ce fait il ne les connait pas bien
- Et du fait qu'il se retrouve confronté à des prescriptions de fentanyl transmuqueux hors cadre de l'AMM. En honorant une prescription hors-AMM, il engage ainsi sa propre responsabilité.

Pour rappel, tout prescripteur souhaitant prescrire un médicament hors indication AMM, doit le stipuler sur l'ordonnance, et informer le patient des risques encourus. Une prescription hors indication de l'AMM ne bénéficie pas d'un remboursement par l'Assurance Maladie.

Le pharmacien est en charge de la **dispensation du médicament**. L'acte de dispensation désigne un processus d'analyse, de questionnement, de conseil et de suivi. Cet acte se traduit par une responsabilité décisionnelle. En cas de danger constaté ou pressenti, et en cas de contact ou d'accord impossible avec le prescripteur, le pharmacien peut être amené à refuser la délivrance d'un médicament. Dans ce cas, le pharmacien doit en avertir au plus vite le prescripteur et informer/ré-orienter le patient avec « tact » et précautions, de manière à ne pas rompre les relations de confiance médecin-patient-pharmacien. Cette décision doit être documentée, motivée, formalisée et tracée. Le pharmacien doit trouver un juste milieu entre le respect de la réglementation et une certaine souplesse dans sa pratique pour répondre aux besoins du patient. Une solution doit être trouvée au cas par cas, chaque prescription étant réalisée dans un contexte différent.

L'acte de dispensation comprend (CSP) :

- L'analyse pharmaceutique
- La préparation éventuelle des doses à administrer
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

L'analyse pharmaceutique concourt à **l'optimisation de la thérapeutique et à la prévention de l'iatrogénie**. Elle doit permettre de valider l'utilisation des médicaments prescrits en termes de qualité et de sécurité pour le patient.

Toutefois, le pharmacien d'officine ne dispose pas toujours de tous les éléments nécessaires à cette analyse, notamment les antécédents médicaux, les résultats biologiques et l'exhaustivité des traitements associés. Ainsi, dans notre étude, 10% des pharmaciens précisent ne pas connaître les antécédents médicaux du patient.

Le **Dossier Pharmaceutique (DP)**, outil professionnel de partage d'informations dédié au suivi individualisé de la consommation médicamenteuse du patient, permet d'ores et déjà, lorsqu'il est renseigné de façon exhaustive, de pouvoir consulter l'historique médicamenteux des patients. A terme, l'accès au Dossier Médical Personnel du patient devrait permettre le partage gradué des données médicales du patient, nécessaires à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance.

A l'issue de cette analyse pharmaceutique, le pharmacien peut être amené à réaliser des « **interventions pharmaceutiques** » qui peuvent être discutées avec le prescripteur. Dans le cadre de cette étude, seules 2 ordonnances ont fait l'objet d'une discussion avec le prescripteur, laissant à penser qu'il existe une certaine retenue de la part des pharmaciens à contacter les prescripteurs, peut-être liée à une méconnaissance des spécialités prescrites.

Un réel besoin en formation :

En effet, les résultats obtenus montrent un défaut de connaissance des pharmaciens, puisque plus de la moitié des pharmaciens estime ne pas connaître suffisamment ces spécialités pour pouvoir apporter des conseils aux patients, et 90% d'entre eux souhaiteraient une formation spécifique sur le fentanyl transmuqueux.

Il semblerait que le format papier soit le support de formation le plus apprécié (44%). En effet celui-ci permet de garder une trace, consultable à tout moment dans l'officine. Il faut néanmoins veiller régulièrement à sa mise à jour. Il peut de plus, servir de support lors de la dispensation de fentanyl transmuqueux, notamment afin de délivrer les conseils au patient.

L'OMÉDIT Haute-Normandie en partenariat avec le Service de Médecine Palliative du CHU rédige actuellement des fiches de bon usage des spécialités de fentanyl transmuqueux, avec un volet destiné aux différents professionnels de santé, et un autre destiné aux patients. Il contient les principales informations des différentes spécialités, de la phase de titration jusqu'à la délivrance en officine et les conseils d'utilisation. (Annexe 6)

Les modules de formation e-learning sont encore peu connus, mais tendent à se développer. Ils ont l'avantage d'être ludiques et pédagogiques, en proposant souvent des quiz en début et fin de formation. Ils peuvent être réalisés au sein de l'officine, sans avoir à se déplacer en formation ou réunion, mais nécessitent de se dégager un peu plus de temps comparativement au support papier de formation. Un projet de réalisation de module de formation e-learning pourrait être proposé par l'OMÉDIT Haute-Normandie en partenariat avec le Service de Médecine Palliative du CHU de Rouen.

Par ailleurs, à la fin de la période d'étude, une fiche synthétisant les réponses aux questions du « quiz connaissances » a été envoyée aux pharmacies ; 350 pharmacies ayant reçu ce questionnaire. Cette fiche constitue un premier élément de formation. (Annexe 5)

Améliorer les conseils aux patients :

Comme rappelée ci-dessus, la mise à disposition des informations et des conseils aux patients fait partie intégrante de l'acte de dispensation et donc des missions du pharmacien. Celui-ci est garant du bon usage et doit donc promouvoir la bonne et juste utilisation des produits de santé.

Les spécialités de fentanyl transmuqueux se révèlent efficace dans le traitement des ADP, mais elles sont cependant complexes d'utilisation. Chaque spécialité a des modalités de prise spécifiques qui doivent être expliquées au patient. **Celui-ci doit avoir compris le principe de titration et doit être suffisamment autonome pour estimer le moment de prise et manipuler le produit.** Ainsi l'utilisation de ces spécialités reste impossible chez certains patients.

Une étude, réalisée au CHU de Grenoble, sur la satisfaction des patients et soignants vis-à-vis des différentes formes de fentanyl transmuqueux, relate des limites de la prescription de ces formes : l'Actiq® est moins utilisé en raison de sa difficulté d'administration ; il existe des difficultés d'ouverture pour toutes les formes ; la forme Instanyl® procure au patient une autonomie, qui selon les soignants, est associée à un risque d'abus. (Courières, 2011)

Le manque d'information peut conduire à **un mésusage, une non-observance et des effets thérapeutiques altérés ou des toxicités, un arrêt précoce du traitement** si le patient le juge inefficace ou toxique.

L'utilisation de ces formes nécessite donc un accompagnement par les professionnels de santé, afin d'optimiser son utilisation et d'éviter les mésusages. Le succès du traitement passe par l'éducation du patient, et les conseils prodigués. Ce sont les missions prépondérantes des pharmaciens aujourd'hui. Ces derniers peuvent compléter ou réexpliquer au patient certaines informations données par le médecin lors de la consultation.

Dans notre étude, 91% des pharmaciens souhaiteraient disposer d'une fiche de conseil à donner au patient ou à l'aidant. Ce support d'information peut se révéler très utile, en particulier pour des patients polymédiqués, pour lesquels la densité d'information à retenir peut souvent paraître trop importante. Ces fiches peuvent lui permettre, au moment où il en a besoin, de se rappeler les modalités d'utilisation de son traitement, ou de la conduite à tenir en cas d'effet indésirable.

Des fiches de bon usage des spécialités de fentanyl transmuqueux à destination des patients sont en cours d'élaboration par l'OMÉDIT Haute-Normandie, en partenariat avec le Service de Médecine Palliative du CHU de Rouen. (Annexe 7) Tout comme les fiches destinées aux professionnels de santé, elles contiennent les principales informations à retenir, explicitées de manière adaptée aux patients : conditions de prescription et de délivrance, présentation et caractéristiques, posologie, interactions médicamenteuses, effets indésirables, et conduite à tenir en cas d'effet indésirable, conseils d'utilisation. Elles peuvent être remises au patient par tout professionnel de santé intervenant au cours de son parcours de soin : le médecin, l'infirmière, le pharmacien. L'uniformisation des informations et conseils transmis par les différents professionnels de santé peut influencer positivement l'observance et le bon usage des médicaments prescrits.

La diffusion des fiches de bon usage auprès des professionnels de santé est en cours de discussion. Elles seront disponibles sur le site de l'OMÉDIT Haute-Normandie. On pourrait imaginer dans un futur proche que ces fiches puissent être intégrées aux logiciels métiers, ou transmises via les messageries sécurisées de santé.

D'autres supports d'information peuvent être proposés. Ils permettent, outre le rappel des bonnes pratiques d'utilisation, l'enregistrement par le patient de données cliniques (type de douleur, localisation, traitement, fréquence, etc...) qui pourront être analysées par le médecin en vue de l'ajustement du traitement. Certains laboratoires proposent des carnets de suivi. Ces carnets peuvent être remis par le médecin prescripteur ou par le pharmacien. Malheureusement ceux-ci nécessitent d'être commandé auprès des laboratoires et ne sont que peu fréquemment remis aux patients. (Annexe 8)

CONCLUSION

Apparues dans les années 2000, les formes nasales et buccales du fentanyl transmuqueux représentent le traitement de choix des ADP. En effet, par leur profil pharmacocinétique, elles permettent une efficacité rapide, et la plus adaptée aux ADP d'installation rapide, comparativement aux autres formes opioïdes à libération immédiate. Néanmoins, leur efficacité et sécurité d'emploi sont conditionnées au respect des modalités d'utilisation, notamment à l'association de manière systématique à un traitement efficace et équilibré de la douleur de fond. En dehors des conditions d'utilisation précisées dans l'AMM, le patient est exposé à un risque d'effets indésirables, d'abus et de pharmacodépendance, ou au contraire à un risque d'inefficacité du traitement antalgique et de non soulagement de la douleur.

Au vu de la population ciblée par ces thérapeutiques (patients atteints de cancer) et des données de consommation en Haute-Normandie, ces spécialités semblent sous-prescrites. Elles sont en effet peu souvent dispensées en officine. Par ailleurs, une étude régionale menée par l'Assurance Maladie en 2011-2012 rapportait 45% d'utilisation hors-AMM, c'est à dire hors cadre de douleur d'origine cancéreuse et/ou sans association à un traitement de fond morphinique équilibré.

Les objectifs de l'étude, conduite par l'OMEDIT de Haute-Normandie et le service de Médecine Palliative du CHU de Rouen, étaient d'apprécier les connaissances des pharmaciens officinaux sur le fentanyl transmuqueux, puis d'étudier les pratiques de dispensation des ordonnances en ville.

Malgré une faible participation, les résultats nous permettent de conclure que les spécialités de fentanyl transmuqueux sont effectivement très occasionnellement dispensées en officine. De ce fait, elles sont méconnues des pharmaciens qui estiment ainsi ne pas pouvoir apporter les conseils appropriés aux patients, et sont demandeurs de formations spécifiques sur le fentanyl transmuqueux et de fiches de bon usage, qui leur serviraient de support pour la dispensation de ces spécialités.

Le pharmacien a pour mission, d'apporter au patient les conseils nécessaires à la bonne utilisation du médicament. Ce rôle est d'autant plus important dans le cadre de la délivrance de molécules de fentanyl transmuqueux, qu'elles présentent chacune des modalités de prises particulières. L'éducation du patient fait partie intégrante de sa prise en charge, et lui permet de mieux comprendre et gérer son traitement et sa maladie. Une bonne observance sera l'élément clé de l'efficacité du traitement, permettant ainsi un meilleur soulagement de la douleur, et une amélioration de la qualité de vie du patient.

L'analyse des ordonnances révèle que les $\frac{3}{4}$ des prescriptions ne respectent pas le cadre de l'AMM (prescription hors cadre de pathologie cancéreuse, et/ou sans traitement de fond équilibré, et/ou posologie excessive ou non adaptée à la prise en charge des ADP). Néanmoins, seulement 2 ordonnances ont fait l'objet d'une discussion avec le médecin prescripteur et toutes ont été honorées. Ces résultats suggèrent une méconnaissance de ces molécules par les prescripteurs, qui comme l'ont démontré plusieurs études, ne se « sentent pas à l'aise » avec ces molécules.

Le pharmacien est le garant du bon usage des médicaments. Il agit, tout comme le médecin prescripteur dans l'intérêt du patient, afin de garantir la qualité et la sécurité de la prise en charge thérapeutique. Dans cet objectif commun, il peut, grâce à ses connaissances pharmaceutiques, venir en appui du prescripteur afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient. La communication entre les différents acteurs de santé est donc primordiale et permet de mutualiser les connaissances et compétences au service du patient.

Néanmoins, les résultats de notre étude suggèrent une retenue de la part des pharmaciens à discuter des prescriptions avec les prescripteurs. Cette réticence peut s'expliquer par le fait d'une méconnaissance des molécules, et bien souvent également d'une méconnaissance de la pathologie, des antécédents et contextes médicaux du patient. Des outils de formation sont en cours d'élaboration et pourront être proposés afin de pallier au manque de connaissances et apporter ainsi une aide à la dispensation pour le pharmacien ainsi que des éléments pour argumenter une discussion avec le médecin prescripteur. Le Dossier Pharmaceutique et le Dossier Médical Partagé pourront peut-être dans un futur proche permettre au pharmacien l'accès aux données médicales nécessaires pour effectuer une analyse pharmaceutique pertinente.

Après avoir observé un mésusage important de ces formes, l'ANSM a engagé une réflexion pour une éventuelle modification des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. Des consultations de sociétés savantes sont en cours. (ANSM, 2013)

Bibliographie

ANSM. Fentanyl transmuqueux: Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter les indications, point information 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>, consulté le 3 avril 2016.

Bertin P. (2014) Les paliers de l’OMS : au placard. *Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement*, 15(2), 41-3. Disponible sur: www.em-premium.com

Chevalier A. Place du citrate de fentanyl dans le traitement de la douleur. Thèse d’exercice Pharmacie, Rennes, 2006.

Combe C, Bourne C, Chiganne M, Geneste M, Hida H, Lacroix C. (2014). Evaluation pratique d’utilisation fentanyl transmuqueux auprès des patients et des soignants. *Médecine Palliative: Soins Support - Accompagnement - Éthique*, 13, 77-83. Disponible sur: www.em-premium.com

Combe C, Chiganne M, Bourne C, Hida H, Lacroix C. (2014). Rôle du pharmacien dans la promotion du bon usage des fentanyl transmuqueux. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 49(2),86-7. Disponible sur: www.em-premium.com

Courières S. Satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie : étude observationnelle comparative au CHU de Grenoble. Thèse d’exercice Pharmacie, Grenoble, 2011. Disponible sur: <http://www.sudoc.abes.fr/>

FNCLCC. Standards, Options, Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l’adulte. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/cancer>, consulté le 3 avril 2016.

Guirimand F. (2011). Le fentanyl en soins palliatifs : de la pharmacologie à la clinique. *Médecine Palliative: Soins de Support - Accompagnement - Éthique*, 10(6), 296-305. Disponible sur: www.em-premium.com

HAS. Commission de transparence Effentora -2009. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/effentora_-_ct-6829.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Commission de transparence Abstral - 2009. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-6575_ABSTRAL%20-%20CT-%206575.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Commission de transparence Actiq -2009. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-6269_ACTIQ%20-%20CT-%206269.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Commission de transparence Instanyl -2015. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13927_INSTANYL_PIS_RI_Avis2_CT13927.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Commission de transparence Pecfent-2011. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/pecfent_-_ct-_9366.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Commission de transparence Breakyl -2012. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/breakyl_05092012_avis_ct12199.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Bon usage du médicament: Les médicaments des accès douloureux paroxystique du cancer. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj_juillet2014.pdf, consulté le 3 avril 2016.

HAS. Commission de transparence Recivit -2014. Disponible sur: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13431_RECIVIT_PIS_INS_Avis2_CT13431.pdf, consulté le 3 avril 2016.

INCa. Epidémiologie des cancers en France. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>, consulté le 3 avril 2016.

Laboratoire Archimedes. RCP Pecfent 2015. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/03/1283ecc5783e482985ffab543d108f03.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Laboratoire Cephalon. RCP Actiq 2013. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/09/ac7556ae01fe426eb58bc7d046b8c109.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Laboratoire Grunenthal. RCP Recivit 2015. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/b5/857e6f0624ab4893a424b779335ee0b5.pdf>, cité le 3 avril 2016.

Laboratoire Meda pharma. RCP Breakyl 2011. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/e3/9e6e41c9cf184b1d9776ec738eba7de3.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Laboratoire Prostrakan. RCP Abstral 2014. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/4e/7f90a6e809504db6a76bd54418c72a4e.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Laboratoire Takeda. RCP Instanyl 2015. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/eb/9d89ad6d3f8c466abba415e4f81289eb.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Laboratoire Teva. RCP Effentora 2015. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/40/0e80d6785c3f420c9242b3e11ebc2840.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Labreze L, Brasseur L, Filbet M, Ginies P, Krakowski I, Minello C, et al. (2011). Fentanyl intranasal : données cliniques dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie. *Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement*, 12(2), 65-71. Disponible sur: www.em-premium.com

Lassaunière J-M. *Guide pratique de soins palliatifs*. Montrouge, J. Libbey Eurotext, 2000.

Laval G, Villard M-L, Sang B, Mallaret M. (2002). Utilisation des nouveaux opioïdes en Soins Palliatifs *Médecine Palliative: Soins Support - Accompagnement - Éthique*, 1(2), 69-97. Disponible sur: www.em-premium.com

Neal M, Giurgea L, Mingeot M-P. *Pharmacologie médicale*. Bruxelles, De Boeck; 2013.

OMÉDIT centre. Les formes transmuqueuses de fentanyl. Disponible sur: www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fentanyl-transmuqueux.pdf, consulté le 3 avril 2016.

Ordre national des pharmaciens. Démographie pharmaceutique. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/>, cité le 9 mars 2016.

Penet E, Javerliat M, Terrier G. (2011) Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 27, 18-30. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com>

Perceau E. Etude ADEPI 2010. Disponible sur: <http://congres.sfap.org/sites/default/files/pdf/Lyon2011/E1-2.pdf>, consulté le 3 avril 2016.

Perrot S, SFAP, SFETD. *Douleur, soins palliatifs et accompagnement: ouvrage officiel des enseignants*. Paris, Med-Line édition, 2014.

Picard S, Viillard M-L. (2011). Fentanyl et accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant de cancer. *Médecine Palliative: Soins Support - Accompagnement - Éthique*, 10(5), 265-71. Disponible sur: www.em-premium.com

Poulain P, Fallet C. (2011). Prise en charge des accès douloureux paroxystiques. Utilisation des fentanyl transmuqueux avant la mise à disposition de PecFent®. *Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement*, 12(5, Supplément 1), H3-5. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com>

Poulain P, Groupe de Médecins Experts nommés par l'AFSOS, SEFTD, SFAP. Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/>, consulté le 3 avril 2016.

Ramirez N. Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez le patient cancéreux: état des lieux. Thèse d'exercice Médecine, Aix-Marseille, 2012.

Rostaing-Rigattieri S, Guerin J. (2014). Douleurs cancéreuses : bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts. *Presse Médicale*, 43(3), 252-62. Disponible sur: www.em-premium.com

Rostaing-Rigattieri S, Guérin J. (2014). Prise en charge des douleurs cancéreuses rebelles : stratégies pratiques. *Médecine Palliative: Soins Support - Accompagnement - Éthique*, 13(6), 312-22. Disponible sur: www.em-premium.com

Saussac J. La prise en charge de la douleur- Réseau de coordination des soins palliatifs à domicile. Disponible sur: www.soins-palliatifs-domicile.fr/fichiers/bibliotheque/44_la-prise-en-charge-de-la-douleur.pdf, consulté le 3 avril 2016.

SFETD. La douleur. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur>, consulté le 3 avril 2016.

SFCE. Compte rendu du groupe de travail de la SFCE douleur 2012. Disponible sur: www.pediadol.org/IMG/pdf/SFCE_091112.pdf, consulté le 3 avril 2016.

Soins palliatifs en Franche-Comté. Utilisation des morphiniques. Disponible sur: <http://www.soinspalliatifs-fc.fr/>, consulté le 3 avril 2016.

Thériaque 2016. Disponible sur: <http://www.theriaque.org>, consulté 3 avril 2016.

Vidal. La base de données en ligne des prescripteurs libéraux. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/>, consulté le 3 avril 2016.

Vuillet-A-Ciles H, Buxeraud J, Nouaille Y. (2013). Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier III. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(527), 31-4. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com>

Zappetella G, Davies A, Eijgelshoven I, P. Jansen J. (2015). Une méta-analyse en réseau de l'efficacité des analgésiques opioïdes dans la prise en charge des épisodes d'accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse. *Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement*, 16 (2), 61-76. Disponible sur: www.em-premium.com.

Annexe 1

CONVENTION

Entre le Service Médical de Normandie de l'Assurance Maladie, avenue Grand Cours,
76108 ROUEN, représenté par le Docteur Anne-Marie MERCIER Directrice régionale
de Service Médical de Normandie

D'une part,

Mme Anne Sophie BENKOVSKY, doctorante en pharmacie, 22 boulevard Gambetta
76000 Rouen

D'autre part,

Et la faculté de Médecine -Pharmacie de Rouen, 22 boulevard Gambetta 76000 Rouen,
prise en la personne du Professeur Pierre FREGE, son doyen

Enfin,

IL A ETE CONVENU CE QUI SUIT :

Article 1 : Objet de la convention

La présente convention a pour objet de permettre à Mme Anne Sophie BENKOVSKY doctorante en pharmacie de réaliser une étude portant sur la « dispensation du fentanyl transmuqueux en officine : analyse pharmaceutique et conseil aux patients », et ce en vue de l'obtention du titre de docteur en pharmacie.

« Le fentanyl transmuqueux est actuellement peu prescrit en ville et souvent méconnu. Pourtant son intérêt thérapeutique est largement démontré dans les bonnes conditions d'utilisation et le respect strict de l'AMM. Or une étude récente de l'Assurance Maladie en Haute et Basse-Normandie montre que dans **1 cas sur 2** en moyenne (49.6%), le fentanyl transmuqueux est prescrit hors AMM. Ce mésusage augmente le risque d'effets indésirables et de pharmacodépendance.

Les objectifs de cette étude sont dans un premier temps d'apprécier les connaissances des pharmaciens officinaux sur le fentanyl transmuqueux, puis dans un second temps d'étudier les pratiques de dispensation des ordonnances en ville »

Article 2 : Responsabilité scientifique de l'étude

L'étude mentionnée à l'article 1 est effectuée sous la responsabilité scientifique du Dr Marie LEFEBVRE-CAUSSIN (CHU de Rouen) directeur de thèse, et du Professeur Jean-François HOUVET (CHU de Rouen).

Article 3 : Formalités CNIL

Les données sollicitées dans le cadre de cette étude ne sont ni nominatives ni indirectement nominatives. Aucun recoupement ne pourra être effectué avec d'autres données en vue de connaître l'identité des patients bénéficiant du Fentanyl.

Article 3 : Obligation des contractants

Le service médical de l'Assurance Maladie s'engage à :

- Réaliser dans les systèmes informationnels de l'Assurance Maladie qui lui appartiennent en propre ou auxquels il a accès, les requêtes et recherches nécessaires à l'obtention des éléments nécessaires à la fourniture des informations mentionnées ci-dessous.
- Fournir à Mme Anne Sophie BENKOVSKY un fichier Excel comportant les données suivantes , pour la Haute Normandie et pour l'année 2014:

- ✓ *Nb de boîtes de Fentanyl transmuqueux délivrées par code CIP*
- ✓ *Nb de patients ayant eu au moins une délivrance de Fentanyl transmuqueux*
- ✓ *Nb de patients ayant eu au moins une délivrance de Fentanyl transmuqueux par code CIP*
- ✓ *Nb de pharmacies ayant délivré au moins une fois du Fentanyl transmuqueux*
- ✓ *Nb de patients différents avec du Fentanyl transmuqueux par pharmacie*
- ✓ *Nb de délivrances de Fentanyl transmuqueux par pharmacie*
- ✓ *Nb de délivrances de Fentanyl transmuqueux par patient*
- ✓ *Nb de délivrances par patient et par code CIP de Fentanyl transmuqueux.*

Article 4 : Durée

La présente convention est prévue pour la période de réalisation de l'étude.

Article 5 : Modification

Toute modification à la présente convention affectant les obligations des parties devra faire l'objet d'un accord exprès entre elles.

Article 6 : Eléments financiers

Le service médical assure la charge de la réalisation d'un fichier au format EXCEL comportant les données énumérées à l'article 3. Le responsable scientifique de l'étude assure la charge de tous les autres frais, exploitation, analyses et conclusions scientifiques

Article 7 : Utilisation des résultats

L'utilisation des résultats à des fins non prévues par la présente convention ne sera possible qu'avec l'accord exprès et préalable de l'autre partie.

Toute communication scientifique ou toute publication se rapportant à l'objet de la convention devra faire mention de la participation du Service Médical de Normandie.

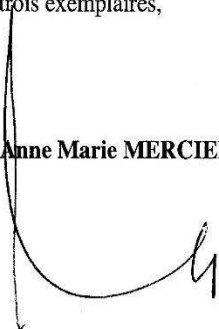
Article 8 : Résiliation

La présente convention pourra être résiliée par lettre recommandée par l'une des parties en cas d'inexécution grave par l'autre partie de ses obligations.

Fait le 05 octobre 2015,

En trois exemplaires,

Dr Anne Marie MERCIER,



Mme Anne Sophie BENKOVSKY



Professeur Pierre FREGER

**Le Doyen,
P. FREGER**



Annexe 2



Le 26 janvier 2015

n/ref : Dr BC/CD/cde – n°178/2015

Cher Confrère,

Une étude des prescriptions de fentanyl en Haute et Basse Normandie* montre que 70% de ces prescriptions ne respectent pas soit l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soit l'indication thérapeutique remboursable (ITR) des médicaments et ne répondent donc pas aux conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie.

Or les prescriptions de fentanyl, transmuqueux ou transdermique, font l'objet d'une surveillance par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance ainsi que par la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en raison des risques avérés d'abus, de dépendance, d'usage détourné, d'intoxication chez l'enfant ou d'utilisation hors AMM. L'ANSM, dans un avis du 25 avril 2013, insiste d'ailleurs sur les cas de décès et d'insuffisance respiratoire lors du mésusage du fentanyl transmuqueux.

Compte tenu du mésusage de cette molécule, de ses effets secondaires mais également de son coût important pour l'Assurance Maladie, le fentanyl ne doit être prescrit que dans le strict respect de l'AMM et de l'ITR de chacune de ses formes pharmaceutiques.

Vous trouverez joint à ce courrier un rappel des conditions de prescription et de prise en charge des différentes formes de fentanyl ainsi que les principaux résultats de cette étude régionale.

Si vous le souhaitez, vous pouvez obtenir des renseignements complémentaires auprès du Docteur Valérie BUVAT, médecin conseil, au 02.35.03.64.88.

Je vous prie d'agréer, Cher Confrère, l'expression de mes salutations distinguées.

Docteur Benoit CHARLE
Médecin Conseil Chef de Service

* Etude régionale « Analyse des prescriptions de fentanyl à partir des bases de données de l'Assurance maladie (régime général, hors section mutualistes) de septembre 2011 à août 2012 »

Echelon Local du Service Médical de Rouen-Elbeuf-Dieppe Seine-Maritime
Site de Rouen
50 avenue de Bretagne - CS 76039 - 76039 Rouen Cedex.
Fax : 02 35 03 64 50 - general@elem-rouen-elbeuf-dieppe.cnants.fr



Annexe 3

Thèse "Dispensation du Fentanyl transmuqueux en officine", Mai 2015

QUIZZ CONNAISSANCES

Ce questionnaire s'adresse à tous les pharmaciens

Les questions 2 à 7 sont des questions de connaissances pharmaceutiques

Les questions 8 à 13 sont des questions de pratique professionnelle

1/ Quel est le nom et la ville de la pharmacie ?

2/ Quelles sont les molécules de fentanyl transmuqueux commercialisées en France ?

- a/ Abstral® (cp. sublinguaux)
- b/ Actiq® (applicateur buccal)
- c/ Effentora® (cp. gingivaux)
- d/ Durogesic® (patch)
- e/ Instanyl® (pulvérisation nasale)
- f/ Pecfent® (pulvérisation nasale)
- g/ Breakyl® (film orodispersible)
- h/ Recivit® (cp sublinguaux)

3/ Quelle est l'indication du fentanyl transmuqueux (plusieurs réponses possibles) ?

- a/ Traitement de fond des douleurs chroniques d'origine rhumatologique
- b/ Traitement de fond des douleurs chroniques d'origine cancéreuse
- c/ Traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients cancéreux
- d/ Traitement toujours associé à un traitement de fond morphinique équilibré
- e/ Traitement anticipatoire de soins douloureux d'un patient dément
- f/ Je ne sais pas

4/ Quel est le nombre maximal d'accès douloureux paroxystiques traités par jour autorisés ?

- a/ ≤2
- b/ ≤4
- c/ ≤6
- d/ 6 ou +
- e/ Je ne sais pas

5/ Selon vous, quel est le principal avantage de ces molécules par rapport aux opioïdes oraux d'action brève (ex : actiskan®, oxynorm®...) ?

- a/ Durée d'action
- b/ Délai d'action
- c/ Interactions médicamenteuses
- d/ Effets secondaires
- e/ Equianalgésie des molécules
- f/ Je ne sais pas
- g/ Aucun

6/ Quels sont les inconvénients du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d'action brève ?

- a/ Durée d'action
- b/ Délai d'action
- c/ Interactions médicamenteuses
- d/ Effets secondaires
- e/ Equianalgésie des molécules
- f/ Dépendance et accoutumance
- g/ Aucun
- h/ Je ne sais pas

Quizz connaissances

Anne-sophie Benkovsky / OMEDIT Haute-Normandie / Service de médecine palliative CHU Rouen

7/ Connaissez-vous les modalités de titration (adaptation du dosage) de ces médicaments ?

- a/ Oui b/ Non c/ Partiellement

8/ A quelle fréquence avez-vous délivré l'une des molécules citées ci-dessus dans les 12 derniers mois ?

- a/ 0 b/ ≤3 fois c/ 3-6 fois d/ 6-10 fois e/ ≥10 fois

9/ Vous arrive t-il de délivrer du fentanyl transmuqueux chez des patients ne présentant pas de pathologie cancéreuse ?

- a/ Oui
b/ Non
c/ Je ne sais pas car je ne connais pas toujours les antécédents médicaux du patient
d/ Je n'ai encore jamais délivré de fentanyl transmuqueux

10/ Vous arrive t-il de dispenser du fentanyl transmuqueux sans traitement de fond opioïde (morphine, oxycodone) ?

- a/ Oui, lorsque le traitement de fond a déjà été délivré
b/ Oui, lorsqu'il n'y a pas de traitement de fond associé
c/ Oui, lorsqu'il n'y a pas besoin de traitement de fond
d/ Non
e/ Je n'ai encore jamais délivré de fentanyl transmuqueux

11/ Pensez-vous connaître suffisamment ces molécules pour pouvoir apporter aux patients les conseils nécessaires lors de la délivrance ?

- a/ Oui b/ Non

12/ Souhaiteriez-vous une formation spécifique sur le fentanyl transmuqueux?

- a/ Oui b/ Non

Si oui, sous quelle forme :

- a/ Présentation orale lors de journée/soirée de formation
b/ Sous forme de module e-learning, apprentissage en ligne
c/ Sous format papier

13/ Souhaiteriez-vous une fiche de conseils à donner au patient?

- a/ Oui
b/ Non
c/ Je dispose déjà d'une fiche. Précisez la source :

Annexe 4

Thèse "Dispensation du fentanyl transmuqueux en officine", Mai 2015

QUIZZ ORDONNANCE

Merci de remplir ce questionnaire quand vous délivrerez une ordonnance contenant l'une des molécules suivantes:
Actiq®, Effentora®, Breakyl®, Instanyl®, Pecfent®, Abstral®, Recivit®

1/ Quel est le nom et la ville de la pharmacie ?

2/ Pouvez-vous indiquer les initiales du patient ?

3/ Quelle est la date de l'ordonnance ?

4/ Quelle est la spécialité mentionnée sur l'ordonnance ?

- a/ Actiq® b/ Effentora® c/ Breakyl®
d/ Instanyl® e/ Pecfent® f/ Abstral® g/ Recivit®

5/ L'ordonnance est-elle conforme à la réglementation en vigueur concernant la prescription du fentanyl transmuqueux (ordonnance sécurisée, prescription pour 28 jours...) ?

- a/ Ordonnance sécurisée
b/ Ordonnance ne dépassant pas 28 jours
c/ Ordonnance écrite en toutes lettres

6/ Le prescripteur est-il :

- a/ Médecin spécialiste hospitalier : spécialité:
b/ Médecin spécialiste libéral : spécialité:
c/ Médecin généraliste

7/ La prescription est-elle conforme en termes :

A) D'indication : traitement des accès douloureux paroxystiques ?

- a/ Oui, Je sais que le patient souffre de douleurs cancéreuses.
b/ Non, Je sais que le patient ne présente pas l'indication de douleurs cancéreuses.
c/ Je ne sais pas, Je ne connais pas les antécédents médicaux du patient

B) De posologie : maximum 4 accès douloureux paroxystiques traités par jour ?

- a/ Oui b/ Non c/ Posologie non indiquée

Pouvez-vous préciser la ou les posologie(s) et les dosages indiqués par le médecin sur l'ordonnance ?

C) De traitement de fond associé : un traitement de fond opioïde est associé à l'ordonnance ?

- a/ Oui b/ Non c/ Je ne sais pas

Si oui lequel ? A quel dosage ? Depuis quelle date ?

Quizz Ordonnance

Anne-sophie Benkovsky / OMEDIT Haute-Normandie / Service de médecine palliative CHU Rouen

8/ Le patient a-t-il d'autres traitements associés ?

- a/ PCA opioïde (oxycodone,morphine) b/ Coanalgiques c/ Chimiothérapie d/ Non

9/ Avez-vous appelé le médecin avant de délivrer l'ordonnance ?

- a/ Oui b/ Non

Si oui, pour quel motif ?

10/ Cette ordonnance a-t-elle été délivrée ?

- a/ Oui b/ Non

Si non, pour quel motif ?

11/ Quel(s) conseil(s) pharmaceutique(s) avez-vous délivrés au patient ?

- a/ Mode d'administration
b/ Interactions médicamenteuses
c/ Effets indésirables et conduite à tenir
d/ Surdosage et conduite à tenir
e/ Conduite à tenir en cas de non soulagement de la douleur
f/ Utilisation du carnet de suivi pour surveiller l'efficacité du traitement
g/ Autre :
h/ Aucun car:

- 1- Le patient a refusé
- 2- Je ne connais pas suffisamment ce médicament
- 3- Le patient a déjà reçu des conseils pharmaceutiques lors des délivrances précédentes
- 4- Les médicaments ont été délivrés directement à l'infirmier

Annexe 5

ACTIQ®

Fentanyl

INDICATION AMM

ACTIQ® est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

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

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant depuis au moins une semaine :

- ≥ 60 mg de morphine orale par jour,
- ≥ 25 µg de fentanyl transdermique par heure,
- ≥ 30 mg d'oxycodone par jour,
- ≥ 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour,
- ou une dose équivalant à d'un autre opioïde par voie orale pendant au moins une semaine.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer.

ACTIQ® est soumis aux règles de prescription des stupéfiants :

- durée de prescription limitée à 28 jours
- délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur "délivrance en une fois"
- ordonnance dite sécurisée
- rédaction en toutes lettres et sans rature

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Comprimé avec un applicateur buccal, présenté par boîtes de 3 sous plaquettes thermoformées. Six dosages sont disponibles : 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg.

Conserver à une température n'excédant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.

POSOLOGIE

Les douleurs chroniques doivent être contrôlées par un traitement de fond opioïde avant le début de la phase de titration.

La dose efficace d'ACTIQ® doit être déterminée par titration de dose.

La titration de la dose doit être effectuée avec prudence chez les patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques.

Les patients ayant été traité par une autre forme orale de citrate de fentanyl doivent faire l'objet d'une nouvelle titration avec ACTIQ®.

La dose initiale est de 200 µg avec augmentation progressive de la posologie si nécessaire.

Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'une première unité d'ACTIQ®, une seconde unité du même dosage pourra être utilisée.

En aucun cas il ne faudra utiliser plus de deux unités d'ACTIQ® pour traiter un même accès douloureux paroxystique.

L'utilisation d'ACTIQ® doit être limitée à 4 périodes d'accès douloureux paroxystiques ou moins par jour. Si le patient présente plus de 4 ADP par jour, une augmentation de la dose du traitement de fond doit être envisagée.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

ACTIQ® est contre indiqué en association à un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 2 semaines suivants l'utilisation de celui-ci.

Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4. Il convient donc d'utiliser avec prudence les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 pouvant entraîner une potentialisation des effets opioïdes, et les inducteurs puissants du CYP3A4 pouvant être à l'origine d'une diminution d'efficacité de d'ACTIQ®.

L'utilisation conjointe d'autres déprimeurs du SNC, d'antagonistes de la morphine (comme la naloxone) ou d'antalgiques agonistes/antagonistes mixtes (pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine), est déconseillée.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables attendus avec ACTIQ® sont les effets indésirables typiques des opioïdes. Les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant entraîner un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc.

Des réactions au niveau du site d'administration telles que des saignements des gencives, des irritations locales, des douleurs et des ulcères ont été rapportées.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue.
- A l'aide de l'applicateur, il faut laisser fondre le comprimé d'ACTIQ® en le frottant contre la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ou le croquer.
- Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent humidifier leur muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise du médicament.
- L'unité d'ACTIQ® doit être consommée en 15 minutes.
- Si des effets morphiniques excessifs apparaissent avant que le comprimé d'ACTIQ® soit entièrement dissout, celui-ci devra être immédiatement retiré de la bouche et il devra être envisagé de réduire les doses ultérieures.
- Après la consommation totale d'ACTIQ®, l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants.
- Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude, puis l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container.
- Toutes les unités, utilisées ou non doivent être conservées hors de la portée des enfants.
- Les patients diabétiques seront avertis que ce médicament contient du nébulisat de glucose.
- Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.
- Une hygiène buccale normale est recommandée pour réduire tout effet cariogène.
- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**
- Eviter la conduite de véhicule ou de machines si une somnolence, des étourdissements ou une vision trouble ou double se font ressentir.
- ACTIQ® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni pendant l'allaitement.
- L'utilisation d'ACTIQ® chez les patients de moins de 16 ans est déconseillée.

ce n'est pas la fiche patient

Pour une information complète, se reporter au RCP.



Le fentanyl transmuqueux



En 5 questions

1/ Quelles sont les molécules de fentanyl transmuqueux commercialisées en France ?

Spécialités	Forme galénique	Délai d'action	Durée d'action
<i>Abstral</i> ®	Comprimé sublingual	15mn	2-4h
<i>Actiq</i> ®	Applicateur buccal	5-10mn	2-4h
<i>Effentora</i> ®	Comprimé gingival	10mn	2h
<i>Instanyl</i> ®	Pulvérisation nasale	10mn	1h
<i>Pecfent</i> ®	Pulvérisation nasale	10mn	1h
<i>Breakyl</i> ®	Film orodispersible	Non précisé	1h
<i>Reciviti</i> ®	Comprimé sublingual	6mn	1h

2/ Quelle est l'indication du fentanyl transmuqueux ?

Traitement des **Accès Dououreux Paroxystiques (ADP)*** chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

*ADP: *exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.*



Durogesic® , Matrifen® = Fentanyl TRANSDERMIQUE (patches)

4/ Quels sont les avantages et inconvénients du fentanyl transmuqueux par rapport aux opioïdes oraux d'action brève ?



Délai d'action (5-15mn pour le fentanyl transmuqueux contre 30 min à 1h pour les opioïdes oraux à libération immédiate).



Dépendance et accoutumance liées au mésusage.
Effets secondaires liés à la voie d'administration.
Pas d'équianalgésie entre les molécules.

3/ Quel est le nombre maximal d'ADP pouvant être traités par jour ?

Au delà, le traitement de fond devra être réévalué.

4

5/ Quelles sont les modalités de titration (adaptation du dosage) des molécules de fentanyl transmuqueux ?

Commencer par la dose la plus faible.

Si douleurs non soulagées au bout d'un temps T d'environ 15mn (dépendant de la spécialité): **ré-administrer** 1 dose (sauf pour Pecfent® et Breakyl®).
Se référer aux RCP.



Un délai de 4h (2h pour l'Abstral®) est nécessaire avant de traiter le prochain ADP.

Annexe 7

Fiche ACTIQ® patients

Version de Mars 2016

ACTIQ®

Fentanyl

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament vous est prescrit par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques.

ACTIQ® est disponible dans les pharmacies de ville.

L'ordonnance doit être présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement pour être exécutée dans sa totalité.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUE

ACTIQ® est disponible en 6 dosages différents : 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg.

Boîtes 3 comprimés avec applicateur buccal.

A conserver à température ambiante dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

POSOLOGIE

Pour débuter le traitement le médecin doit déterminer la dose efficace d'ACTIQ® permettant de soulager les pics douloureux. Il réalise une titration de dose.

La dose initiale est de 200 µg avec augmentation progressive de la posologie si nécessaire.

Ne dépassez pas 4 prises d'ACTIQ® par jour. Respecter les instructions de votre médecin.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Ce médicament peut interagir avec d'autres molécules.

N'oubliez pas de donner la liste complète des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance à votre médecin.

Ne prenez aucun nouveau médicament sans l'accord du médecin.

N'oubliez pas de prévenir votre médecin si vous êtes diabétique.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES



Effets secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Evitez les aliments froids, gras ou épicés. Mangez lentement. Faites plusieurs petits repas légers.	En cas de vomissements, rincez-vous la bouche et attendez 1 à 2 heures avant de manger. Si les symptômes persistent prévenir le médecin pour la mise en place d'un traitement symptomatique.
Constipation	Privilégiez une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, contactez votre médecin.
Céphalées, troubles visuels, fatigue, vertige, somnolence	Se reposer souvent et faire des exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.

Rédigée par l'OMÉDIT de Haute-Normandie

- 1 -

Sécheresse buccale, douleur épigastrique, inflammation de la muqueuse buccale	Avoir une bonne hygiène dentaire. Bien s'hydrater. Eviter les aliments trop chauds et trop durs. Eviter de fumer.	Se brosser les dents après chaque repas et avant le coucher. Utiliser une brosse à dents douce et un dentifrice au fluor. En cas de douleurs, utilisez un dentifrice non mentholé.
Rétention urinaire	Surveillez régulièrement votre poids.	En cas de prise de poids rapide et inattendue avertissez votre médecin.
Prurit, érythème	Utilisez un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil.	Informez votre médecin, des traitements médicaux peuvent vous soulager.
Difficultés respiratoires	Signes d'alertes : essoufflement, respiration superficielle et lente.	Informez votre médecin dès la survenue de ces symptômes. Une adaptation de la dose ou un arrêt du traitement sont à envisager.

La liste de ces effets indésirables n'est pas complète, d'autres peuvent survenir.

COMMENT UTILISER LE MEDICAMENT

1. Ouverture de l'unité

- Chaque unité d'ACTIQ est scellée dans un blister individuel.
- Ouvrez ce blister au moment de l'utilisation d'ACTIQ. Ne l'ouvrez pas à l'avance.
- Prendre le blister en tenant le côté non imprimé vers vous.
- Tenir fermement la partie la plus courte du blister.
- Placez les ciseaux près de l'extrémité opposée d'ACTIQ et coupez entièrement la languette la plus longue comme indiqué sur le dessin.



- Retirer complètement l'opercule (partie imprimée) du blister.
- Sortir l'unité d'ACTIQ du blister et placer aussitôt le comprimé d'ACTIQ dans votre bouche

2. Utiliser l'unité d'ACTIQ

- Placer le comprimé contre la face interne de la joue
- Frottez en continu l'applicateur contre la face interne de la joue. Tournez souvent l'applicateur.



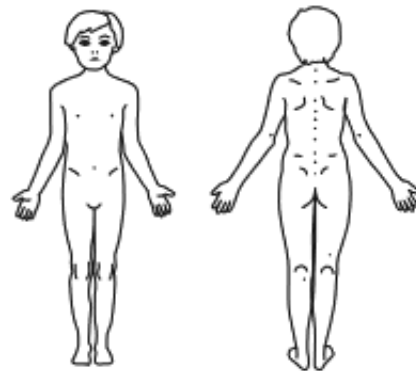
- Pour obtenir un soulagement maximum, le comprimé d'ACTIQ doit être dissout en 15 minutes.



Annexe 8

Date : / / 20

Localisations de la douleur

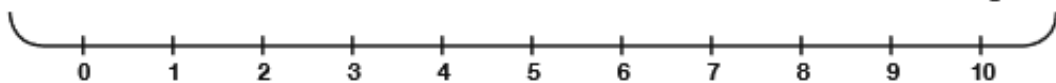


Vos douleurs

Intensité des douleurs de fond ⁽¹⁾

Douleur
absente

Douleur
maximale
imaginable



17

Intensité et caractéristiques des pics douloureux

Heure					
Intensité de la douleur (0 à 10) <small>Douleur absente</small> <small>Douleur maximale imaginable</small> 					
Spontanés (Oui/Non)					
Provoqués (Oui/Non) (si oui, par quoi)					
Le jour (Oui/Non)					
La nuit (Oui/Non)					

1. D'après C. Vulser. Conduite à tenir devant des accès paroxystiques douloureux chez un patient atteint d'un cancer et déjà sous opioïdes forts

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BENKOVSKY Anne-Sophie

Dispensation du fentanyl transmuqueux à l'officine : analyse pharmaceutique et conseils aux patients.

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 128 pages.

RESUME

Actuellement 7 spécialités de fentanyl transmuqueux sont commercialisées en France. Elles bénéficient toutes de la même indication, à savoir « *le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes atteints de cancer et recevant déjà un traitement de fond par morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse* ».

La pharmacocinétique de ces molécules leur confère un rôle important dans le traitement de la douleur cancéreuse. Elles sont cependant peu prescrites et mal utilisées par les professionnels de santé en raison d'un manque d'information. Ce mésusage peut conduire à un risque d'effets indésirables, d'abus et de pharmacodépendance ou au contraire à un manque d'efficacité et un non soulagement de la douleur.

Une étude a été menée sur une durée de 4 mois, parmi les pharmaciens de Haute Normandie, afin d'apprécier leur connaissance des spécialités, et de rendre compte des pratiques de dispensation. Deux questionnaires ont ainsi été diffusés : le premier portait sur les connaissances théoriques des spécialités de fentanyl transmuqueux et la pratique officinale, le deuxième était associé à la dispensation de fentanyl transmuqueux.

Les résultats collectés nous ont permis de constater la méconnaissance générale par les professionnels de santé des spécialités de fentanyl transmuqueux et un besoin de formation exprimé par les pharmaciens. Les $\frac{3}{4}$ des prescriptions analysées ne respectent pas l'indication et les conditions d'utilisation spécifiées dans l'AMM. Il existe donc un réel besoin de formation des pharmaciens garants du bon usage du médicament. Une bonne connaissance de ces spécialités est nécessaire à la dispensation, afin d'analyser la prescription et prodiguer aux patients les conseils nécessaires. Des outils d'aide à la dispensation ont été proposés à la suite cette étude, telles que des fiches de bon usage de ces spécialités destinées aux professionnels de santé et aux patients.

MOTS CLES : fentanyl transmuqueux – accès douloureux paroxystiques – douleurs – mésusage – dispensation.

JURY

Président : Mme GARGALA Gilles, Docteur en médecine, MCU-PH
Membres : Mme LEFEBVRE-CAUSSIN Marie, Docteur en pharmacie
Mme GUEDON Elisabeth, Docteur en Médecine
Mr HOUIVET Jean-François, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 20 avril 2016